

Il ruolo del mentolo nel tabagismo e in altre dipendenze

The role of menthol in tobacco use and other addictions

Giovanni Pistone, Vincenzo Zagà, Liborio M. Cammarata

Riassunto

L'impiego del mentolo nella produzione di sigarette è noto da quasi un secolo. Molte le motivazioni che hanno indotto l'industria del tabacco ad utilizzare questa sostanza come additivo per i suoi prodotti: tra esse, le influenze migliorative sulle caratteristiche organolettiche del fumo e gli effetti di rinforzo sulla dipendenza da tabacco (e non solo) che il mentolo sembra esercitare. La review vuole essere una breve analisi della letteratura concernente il ruolo trasversale giocato dal mentolo nel tabagismo ormai ampiamente riconosciuto e che ha determinato la prossima messa al bando dei prodotti che lo contengono.

Parole chiave: Mentolo, fumo di tabacco, dipendenze, adolescenti, Big Tobacco.

Abstract

Use of menthol as a flavour in tobacco cigarettes production is known since almost a century. There were many reasons that encouraged industries to use this substance as an additive for tobacco products: among them, enhanced influences on the organoleptic characteristics of cigarette smoke and a possible reinforcement effect upon tobacco addiction (and not only). The review aims to be a brief analysis of literature concerning the transversal role played by menthol in tobacco addiction which is nowadays well recognised and that determined to ban use of products that contain it.

Keywords: Menthol, tobacco smoking, addictions, adolescents, Big Tobacco.

Introduzione

Gli obiettivi fondamentali dell'aggiunta degli additivi nei prodotti del tabacco sono: quello di migliorare il gusto amaro di alcuni degli oltre 4.000 elementi che lo compongono, di limitarne gli effetti irritativi nei confronti della mucosa bronchiale (come le aldeidi), facilitare l'inalazione delle componenti con incompleta combustione, aumentare il potere di dipendenza della nicotina. Tra questi, il mentolo possiede inoltre qualità anestetiche ed è usato in medicina come antiinfiammatorio di contatto (vie aeree), antisettico, antipruriginoso ed antimeteorico. Esso è prodotto attraverso un processo di sintesi organica stereo-specifica o mediante l'isolamento dalla menta piperita od altri olii derivanti dalla menta. Ha

una consistenza cerea, è cristallino, di colore bianco-chiaro ed è solido alla temperatura ambiente. La forma isomerica principale in cui il mentolo è presente in natura è il (-)- mentolo. A causa della sua pressione di vapore, del peso molecolare e del punto di ebollizione viene inalato intatto nel processo di pirolisi del tabacco. A differenza di altri additivi (cioccolato, liquirizia, etc.) facilita aspirazioni profonde di tabacco nei fumatori correnti e favorisce la fase di sperimentazione delle sigarette nei giovanissimi. Inoltre, gli zuccheri presenti nell'involucro della sigaretta, misti al mentolo, determinano un aumento di produzione di acetaldeide che è un agente potenziante le capacità additive della nicotina. Il rischio legato al consumo di sigarette mentolate, rispetto a quel-

le che non lo sono, non è ancora chiarito del tutto. Diversi studi sono stati condotti negli ultimi anni per cercare di evidenziare con la forza del dato statistico se il mentolo influisca in qualche modo su diversi parametri riguardanti la salute pubblica. Tra questi, l'innescò della dipendenza da sigarette, l'inizio del loro uso e la rapidità di progressione verso la dipendenza, il metabolismo della nicotina, la presenza di markers quali la cotinina, fino ad arrivare agli effetti sui tentativi di disassuefazione e sull'incidenza delle ricadute. La FDA, nel 2013, ha effettuato una review su tutti questi aspetti fornendo un quadro sinottico degli effetti veri o presunti del mentolo assunto con le sigarette di tabacco vagliati sotto la lente oggettiva dell'evidenza scientifica [1].

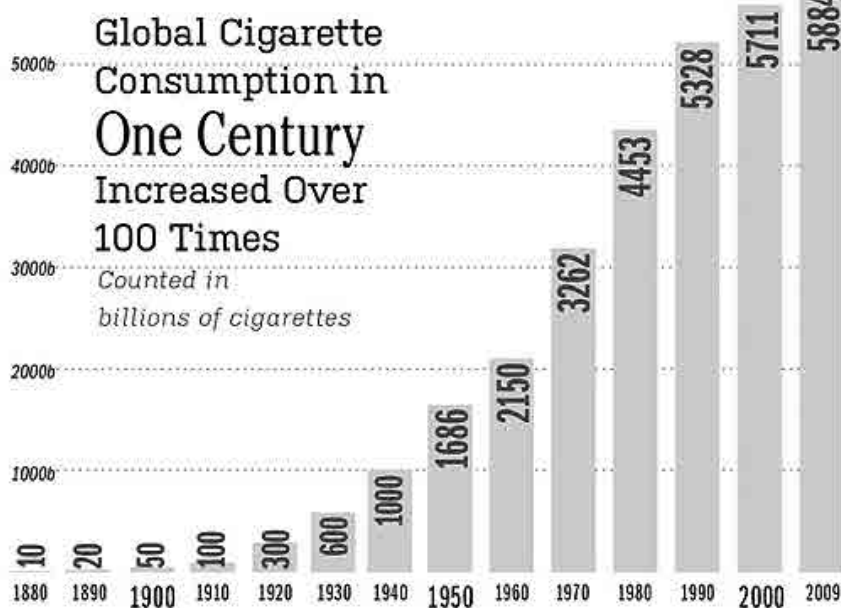
La prospettiva dell'industria del tabacco

L'isomero L-mentolo, usato come additivo nelle sigarette sin dal 1926, è estratto dalla pianta della menta piperita (*Mentha arvensis*). Il mentolo è un alcool terpenico monociclico naturale. La mentolazione delle sigarette è stata scoperta per caso in Ohio nel 1920 da un tale Lloyd "Spud" Hughes, che conservò le sue sigarette di tabacco dentro un barattolo contenente cristalli di mentolo. La concentrazione del mentolo varia a seconda del prodotto così come dell'aroma e dell'effetto desiderato, ma è presente comunque nel 90% dei prodotti del tabacco. Negli USA la vendita di questi ultimi, nella versione arricchita con gli effetti sensoriali del mentolo, si è accresciuta dall'1% negli anni '50 al 20% nel 2006, soprattutto grazie alla loro larga diffusione tra i fumatori afro-americani (83% rispetto al 24% dei bianchi) [2]. Il mentolo non è da considerarsi un semplice additivo; numerosi studi ne hanno evidenziato altre caratteristiche che lo rendono particolarmente utile per mascherare gli effetti irritanti e il gusto amaro del tabacco soprattutto tra i giovani o comunque coloro che iniziano la fase di sperimentazione delle sigarette.

Poiché i tabagisti sono sempre più informati sugli effetti tossici e legati alla dipendenza fisica della nicotina, Big Tobacco ha condotto studi per trovare nuovi percorsi di marketing atti a raggiungere nuove categorie di potenziali fumatori e/o recuperare quelle ridotte o perdute a causa delle sempre più dettagliate campagne di informazione antibagiche. La Philip Morris (PM), ad esempio, verso la fine degli anni '80 realizzò dei prototipi di sigarette a basso contenuto di nicotina (0,12 mg/sigaretta contro gli attuali 0,20 mg o più). Questi prototipi non ebbero l'impatto cercato sui soggetti che li testarono: sensazioni sgradevoli in bocca ed in gola le rendevano non particolarmente appetibili. L'unico prototipo che funzionò fu quello che conteneva il mentolo associato a varie quote di nicotina; ne fu realizzato uno completamente denicotinizzato, ma gli sperimentatori lo trovarono comunque piacevole non solo per il gusto ma anche per i probabili effetti nicotino-simili sviluppati da questo terpene. I documenti concernenti la ricerca sul tabacco sono comparsi nel 1995 e, da allora, sono consultabili in un numero di oltre 11 milioni (per circa 60 milioni di pagine) nella "Le-



gacy Tobacco Documents Library" ove sono disponibili anche studi sulle caratteristiche delle sigarette mentolate [2]. Solo in un caso i risultati di uno studio furono presentati al meeting annuale della Società di Tossicologia ove la presunta assenza di effetti dell'aggiunta di mentolo nelle sigarette fu sconfessata da un'analisi delle patologie condotta dalla stessa Compagnia committente sullo stesso studio. In particolare "l'esame istopatologico delle vie aeree superiori dei partecipanti allo studio riportò anomalie più gravi nei consumatori di sigarette mentolate rispetto alle non-mentolate". Lo stesso autore nel 1999 effettuò uno studio riguardante le azioni del mentolo sulla frequenza cardiaca e sull'attività cerebrale, evidenziando da un lato come i consumatori delle sigarette con l'additivo presentassero un aumento della frequenza di circa 5 bpm in media (fenomeno probabilmente dovuto alla maggior sensibilità recettoriale alla nicotina rispetto ai consumatori di sigarette normali) e dall'altro un ritmo elettroencefalografico alpha più lento dell'altra popolazione, evidenziando una diminuita attività cerebrale nei fumatori di mentolo. Le compagnie del tabacco tendono a sponsorizzare o consultare pochi studi sugli effetti collaterali diretti del mentolo sulla salute, considerando principalmente quelli i cui risultati evidenziano una scarsa presenza di essi ed essendo ovviamente più interessati a scartare quelli dove tali effetti sono riportati e a





progettare quelli più utili a fini di marketing [3].

Infatti, le ricerche svolte dai maggiori produttori di tabacco hanno cercato di sfruttare le qualità del mentolo, realizzando prototipi di sigarette con diverse quantità di catrame, nicotina e mentolo (postulata l'azione sinergica del mentolo con la nicotina). Tali ricerche hanno previsto in due casi lo studio dell'esposizione al tabacco attraverso biomarkers specifici (carbossiemo globina, monossido di carbonio, cotinina, tiocianato). In entrambi i lavori, condotti su 112 e 3341 soggetti adulti rispettivamente, non si sono evidenziate differenze significative tra consumatori di mentolo e non; ciò in controtendenza coi risultati di studi indipendenti che hanno evidenziato, ad esempio, aumentati livelli di CO nei fumatori di sigarette mentolate rispetto ai soggetti di controllo. L'industria del tabacco, come peraltro comprensibile, appare più orientata verso l'impiego del mentolo per la produzione di sigarette più appetibili, a basso contenuto di nicotina, che determinando comunque più dipendenza, inducano i giovani ad iniziare a fumare e rendano più difficili i tentativi di disassuefazione, piuttosto che verso la sempli-

ce ricerca a 360 gradi degli effetti chimici e clinici di tale sostanza. Inoltre, ricerche di marketing hanno evidenziato come vi siano delle categorie presso cui "seminare" la pubblicità dei prodotti mentolati, che fanno leva sulle più accettabili proprietà del mentolo presso specifiche categorie quali le minoranze etniche (afroamericani *in primis*), soggetti di giovane età, le donne rispetto agli uomini e le minoranze con disturbi di genere (transgender, omosessuali) [4,5]. Ad esempio, nel 2012 per sfruttare le capacità di aggancio del mentolo nei confronti di potenziali fumatori di sigarette (soprattutto i giovani) e per aggirare le (allora) incipienti controversie sull'uso degli additivi, ha fatto la comparsa in commercio di un particolare tipo di filtro contenente una capsula ripiena di mentolo. Tale dispositivo, che seduce gli acquirenti presentandosi come un "gadget", permette al fumatore di scegliere se rompere coi denti la capsula liberando il contenuto in mentolo oppure no e quindi di avere un prodotto "duale" con una sola spesa. Il mentolo, inoltre, è presente in quantità "subliminali" anche dentro le sigarette cosiddette normali e questo trucco, unitamente al precedente, permette all'industria del tabacco di produrre nuovi potenziali utenti [6].

Inizio e progressione verso l'uso regolare

Quasi il 90% dei fumatori adulti negli USA iniziano a fumare prima dei 18 anni. I giovanissimi ed i giovani adulti appaiono essere le popolazioni più a rischio di sviluppo del tabagismo. Le sigarette al mentolo possono avere un impatto differente, rispetto a quelle che ne sono prive, sull'incidenza dell'inizio e della progressione verso un uso regolare [7]. Anche un piccolo aumento del tasso di incidenza di un inizio più precoce può avere un grande impatto sulla salute pubblica. Per quanto attiene il rapporto tra la diffusione del mentolo e l'etnia dei consumatori è emerso,

da diversi studi condotti tra il 2001 ed il 2010 su decine di migliaia di studenti delle scuole medie e superiori, che il 75% circa dei fumatori afro-americani lo prediligono, seguiti dagli Asiatici, dagli Ispanici e dagli Hawaiiiani. Riguardo alla precocità anagrafica di primo contatto con la sigaretta a seconda della presenza o meno del mentolo, sembra che non vi siano differenze significative: in entrambi i casi l'età media di primo contatto si attesta sui 15 anni [8-11]. L'inizio della fase di "sperimentazione" è invece più frequente e più precoce in maniera significativa nei fumatori di mentolo, evidenziando come i soggetti più giovani che cercano i primi contatti con la sigaretta preferiscano tale additivo. Quest'ultimo è anche associato ad una più facile progressione verso l'uso regolare delle sigarette, nella misura in cui coloro che iniziano a fumare sigarette al mentolo hanno maggiori probabilità di diventare tabagisti. Tale tendenza è legata a più fattori, tra i quali gli effetti del mentolo sul gusto della sigaretta, ragioni sociali ed un marketing più incisivo. L'industria del tabacco ha infatti notato le differenze di preferenza del mentolo in rapporto alla razza ed all'età ed ha investito notevolmente sulla pubblicità, facendo leva soprattutto su questi due parametri [4,7-12]. In questo senso, il Giappone ha rappresentato un ottimo esempio di nazione con basso tasso di incidenza del tabagismo presso le donne e con un





irrisoria presenza di mentolo nelle sigarette finché il mercato non è stato aperto alle industrie straniere. La vendita delle sigarette mentolate è "levitata" dall'1% del 1980 al 20% del 2008 ed ha riguardato proprio le fasce prima più protette in quel Paese, cioè i giovani di entrambi i sessi e le donne adulte prima non fumatrici, confermando il trend di coinvolgimento di queste tipologie di soggetti da parte del brand mentolato [13].

Dipendenza

La dipendenza da nicotina è il primo fattore che giustifica l'uso continuo di prodotti del tabacco e può influenzare a cascata, come una "bomba a grappolo" tutti gli effetti negativi del tabagismo sulla salute pubblica (per esempio, i fallimenti nei tentativi di disassuefazione o le ricadute) [14].

Allo scopo di capire se anche il mentolo può essere un fattore di rinforzo nell'innescare del tabagismo sono stati valutati, in numerosi studi che hanno coinvolto i fumatori che preferiscono tale additivo, i parametri tipici correlati a tale dipendenza [15].

Tra questi il tempo intercorso tra la sveglia e la prima sigaretta, i risvegli notturni con uso di sigarette, il test di Fagerström, il numero di sigarette/die ed il craving. Gli studi sono stati condotti su popolazioni di fumatori appartenenti a diverse etnie e classi di età nonché su tabagisti che avevano più volte provato a smettere di usare

tabacco [16]. Il rilevamento, anche solo telefonico, è avvenuto sulla base delle autodichiarazioni degli intervistati (metodo standard di rilevamento su grandi numeri di persone e segnatamente per questo campo di ricerca, che non inficia i risultati ottenuti). Da quanto emerso, non sembra che la presenza del mentolo influenzi i punteggi del Fagerström od il numero quotidiano di sigarette consumate. Una correlazione significativa è invece emersa tra il mentolo ed il tempo intercorso tra sveglia e prima sigaretta (fumata in genere entro 5 minuti) così come punteggi più alti sono risultati per il craving e per le sveglie notturne allo scopo di fumare [17]. Inoltre, è stato riportato che il mentolo esercita effetti nicotino-simili sul SNC, agendo da rinforzo positivo nell'assunzione di nicotina attraverso il tabacco. A prescindere dai risultati ottenuti dal Fagerström test, tutti gli altri parametri esaminati evidenziano come le sigarette al mentolo inducano una dipendenza significativamente più grave rispetto a quelle che non lo contengono [1,18,19].

Cessazione del fumo

Numerosi studi sono stati condotti anche allo scopo di evidenziare l'eventuale ruolo del mentolo nei tentativi di disassuefazione dal tabagismo. Tra i più recenti e significativi, anche perché condotti su popolazioni molto estese e appartenenti a diverse etnie, si considerano 9 studi di coorte e 10 in cross-over [1,20-23]. Tra i primi, quattro hanno dimostrato che i tentativi di smettere sono molto più difficoltosi tra coloro che usano il mentolo mentre i rimanenti hanno mostrato che non c'è differenza rispetto a coloro che non lo usano. Di contro, la maggioranza degli studi progettati in cross-over evidenziano come il mentolo renda significativamente più difficile la disassuefazione sia in termini di primo distacco dalle sigarette, sia per tasso di ricadute. Questo fenomeno sembra essere più diffuso nell'etnia afro-americana

e latino-americana. Il grado di dipendenza fisica da sigarette è un fattore intermedio che condiziona il successo dei tentativi di disassuefazione e la maggiore difficoltà a smettere potrebbe essere legata anche alla più forte dipendenza prodotta dalle sigarette al mentolo [1,23].

Malattie fumo-correlate

Alcuni studi condotti tra il 1998 ed il 2011 [24-28] non hanno evidenziato significative differenze nel rischio di malattia tra i fumatori di sigarette con mentolo e coloro che non utilizzano questo additivo. Due grossi trial condotti su decine di migliaia di persone hanno evidenziato come il rischio di ammalarsi di cancro al polmone e la mortalità correlata a tale malattia siano minori nei consumatori di mentolo rispetto a quelli che non lo utilizzano, suggerendo che, almeno su questo versante, il mentolo agisca da fattore "protettivo". Tale ruolo potrebbe essere legato al diverso tipo di aspirazione del prodotto della combustione o a differenze demografiche (e quindi a diversi pattern genetici di predisposizione) delle popolazioni presso cui è stato condotto lo studio. Esistono lavori però ove è riportato, tra i soggetti HIV positivi, un aumento del rischio di sviluppare ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari ed obesità [29] e altri in cui il mentolo potrebbe ridurre gli effetti di alcuni anticoagulanti a causa dell'induzione del citocromo P450 2C [30]. Inoltre, un recente studio di Park et al. [31] condotto su 5700 persone il 66% delle quali fumava sigarette al mentolo, ha preso in considerazione la correlazione tra la presenza di tale additivo e le caratteristiche clinico-funzionali e radiologiche della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). In particolare sono state focalizzate i segni delle alterazioni broncopolmonari alla TAC, le comorbidità e le esacerbazioni della malattia nel lungo termine. A fronte di un miglioramento funzionale respiratorio

con aumento del FEV₁ nei fumatori di sigarette mentolate, le esacerbazioni della BPCO nel follow up a lungo termine erano significativamente più frequenti, segno che riguardo a questo importante parametro le sigarette mentolate non sono più sicure di quelle "normali". Non si sono invece riscontrati né un incremento significativo delle altre malattie fumo-correlate (cardiovascolari e metaboliche *in primis*) né una semeiotica radiologica nettamente peggiore rispetto a coloro che non usavano il mentolo. Anche in relazione alla congrua popolazione arruolata, questo studio contribuisce a sconfessare la comune falsa credenza che il mentolo, in virtù delle sue proprietà broncodilatanti, non avesse impatto negativo sulla prognosi della BPCO.

Chimica del fumo e tossicologia non clinica

In pochi studi sono state comparate direttamente le sigarette con mentolo e quelle senza riguardo alle differenze sulla chimica del fumo e sugli aspetti tossicologici [32-34]. La pirolisi del mentolo puro, non quello associato al tabacco, determina la formazione di fenoli e idrocarburi policiclici. È vero che il mentolo può essere tossico, ma solo in elevate quantità e come singolo componente dell'inhalazione. La dose di mentolo presente in una sigaretta ed il fatto che sia combinato col tabacco non comporta rischio aumentato di tossicità. Gli studi condotti in vivo ed in vitro evidenziano come l'inhalazione di fumo prodotto da sigarette al mentolo non determini tossicità (non cliniche) maggiori del fumo proveniente da sigarette "normali". Il condensato contenente mentolo non è più teratogeno del condensato che ne è privo. Inoltre, sembra che il mentolo non contribuisca a favorire o accelerare l'insorgenza di tumori in caso di esposizione ad agenti cancerogeni e che non sia cancerogeno di per sé. Nei pochi studi che hanno

comparato sigarette al mentolo con quelle standard, non sono emerse differenze significative di tossicità: sembra quindi che l'aggiunta di mentolo alle sigarette di tabacco non aumenti né diminuisca significativamente gli effetti tossici del fumo inalato [1,35-37].

Fisiologia

Il mentolo è largamente usato in prodotti farmaceutici, nei cibi, in cosmetica e nelle sigarette. Fornisce una sensazione rinfrescante ed un gusto alla menta. Tali caratteristiche possono renderlo piacevole all'olfatto ed al gusto e ha un impatto significativo sul modo in cui il fumatore sperimenta il consumo di una sigaretta, soprattutto se è ancora nella fase di approccio coi prodotti del tabacco. L'effetto del mentolo è anche anestetizzante, desensibilizzante e determina una modificazione del metabolismo della nicotina e delle nitrosammine tabacco-specifiche. Ciò è stato dimostrato da studi in vivo ed in vitro condotti lungo le ultime tre decadi. Il mentolo, come la capsaicina, produce un gusto amarognolo sulle estremità e sulla superficie della lingua, mentre la sensazione di freschezza è riportata come maggiore solo sulla estremità di tale organo. Inoltre sembra avere effetti rilassanti sulla muscolatura liscia delle vie respiratorie (producendo broncodilatazione) ed è uno stimolante dei recettori per il freddo del-

le vie aeree superiori con inibizione del riflesso respiratorio. Ripetute applicazioni di mentolo sulla lingua di esseri umani producono desensibilizzazione caratterizzata da una progressiva riduzione della percezione dell'irritazione. La nicotina esercita un effetto irritante e quindi sgradevole sulla lingua, che il mentolo mitiga temporaneamente. Esso può inoltre bloccare i canali del calcio con effetto di rapida insorgenza, di altrettanto rapida reversibilità e concentrazione-dipendente. Ancora, il mentolo sembra avere effetti anti-cancerogeni, probabilmente attraverso l'inibizione di alcuni isotipi della topoisomerasi e la promozione del gene NF-κB, inducendo quindi citotossicità nei confronti di alcune linee cellulari tumorali [38]. Il mentolo agisce attivando i recettori TRPM8 [39], provvisti di canali per gli ioni Ca⁺⁺ [40], deputati alla percezione del freddo e alla base della chemioricezione del nervo trigemino, soprattutto per quanto attiene la bocca e le cavità nasali. Le fibre nocicettive del trigemino appaiono, assieme a quelle del glossofaringeo, gli elementi la cui stimolazione è essenziale per indurre effetti di risposta positiva all'inhalazione dei prodotti del tabacco. È dunque una sorta di gateway con meccanismi di rinforzo positivi che appaiono garantiti dal mentolo, il quale agisce a livello olfattivo, gustativo, nocicettivo e termocettivo.

Punti di analisi del mentolo nelle sigarette

Preferenze di razza

Rischio di malattie e di cancro in particolare

Percezione dell'industria del tabacco sul ruolo del mentolo nell'innescare la dipendenza

Biomarkers ed influenza sul metabolismo della nicotina

Effetti fisiologici

Effetti sull'età di sperimentazione e sulla rapidità di progressione verso fumo quotidiano

Effetti sull'innescare della dipendenza

Effetti sui tentativi di disassuefazione

Riguardo al metabolismo della nicotina, il mentolo come additivo nelle sigarette può determinarne un'inibizione, permettendo al consumatore di tabacco un'esposizione più prolungata alla nicotina inalata. Inoltre, sembra che abbia delle proprietà simili alle droghe, rafforzando a livello recettoriale gli effetti della nicotina. Recenti studi hanno mostrato un incremento dell'assorbimento di nitrosomonocotina (NNN) e nicotina da parte delle cellule della mucosa buccale, aumentando di fatto l'esposizione a tale fattore cancerogeno e influenzando positivamente sull'innesco del tabagismo. È stato dimostrato che questo aumento di assorbimento non è sistemico, che l'aggiunta di mentolo non aumenta l'assorbimento di CO [41] e che la sua azione di rallentato metabolismo della nicotina a cotinina è prodotta sia da un rallentamento dell'azione ossidativa microsomiale epatica che da quello della glucuronidazione [42,43]. Le proprietà analgesiche, anestetiche e rinfrescanti del mentolo determinano anche una differenza nel modo di fumare la sigaretta trattata rispetto a quella non trattata: sembra che il fumatore sia portato a decrementare il numero di boccate complessive, ma di consumare la sigaretta più in fretta, con più "voluttà" e con boc-

cate più lunghe proprio perché avverte meno (o per nulla) le caratteristiche organolettiche "revulsive" del fumo di tabacco. Recenti studi hanno evidenziato come il mentolo giochi un ruolo complementare alla nicotina nell'esacerbare la dipendenza da tabacco e sembrano essere individuati quattro distinti meccanismi attraverso i quali esso può influire sul comportamento tabagico. La prima azione è quella di "aggancio" del fumatore attraverso la minimizzazione delle esperienze revulsive legate alle prime sigarette; in secondo luogo rinforza notevolmente lo stimolo sensoriale fornito dalla nicotina; in terzo luogo agisce sui recettori colinergici di tipo nicotinergico in cooperazione con la nicotina; infine può alterare il metabolismo della nicotina, incrementandone la biodisponibilità, mediante l'inibizione del citocromo 2A6 che ne è il principale catabolizzatore. In particolare, la modulazione dei recettori è legata ad una incrementata "euforia" in seguito all'aumentato rilascio di dopamina nell'area ventro-tegmentale e nel *nucleus accumbens* del sistema limbico. Il meccanismo biochimico consisterebbe in una riduzione dell'attivazione colinergica dei recettori $\alpha 7$ presinaptici ed in un'attivazione di quelli $\alpha 4\beta 2$ -GABA ed in un'attività antagonista nei

confronti dei recettori $\alpha 6\beta 2$ [44]. In base agli studi attualmente disponibili sembra quindi che il mentolo sia capace di alterare le normali risposte fisiologiche al fumo di tabacco.

Biomarkers

Lo studio dei markers biologici di esposizione ad una sostanza chimica permette di valutare i livelli di assorbimento di quest'ultima. I markers correlati all'esposizione al tabacco più studiati al mondo sono: il CO espirato, la carbossiemoglobina nel sangue (HbCO), cotinina e altri metaboliti della nicotina nelle urine e nel siero e il NNAL (4-metilnitrosammino-1-3-piridil-1-butanolo) nelle urine come marker elettivo delle nitrosammine tabacco-specifiche. Riguardo al CO, i dati emersi sono contrastanti e in qualche modo influenzati dalla presenza del mentolo. Williams et al, nel 2007 [45], hanno evidenziato aumentati livelli di CO espirato in coloro che usano sigarette mentolate rispetto ai consumatori dell'altro tipo; Ahijevich et al. [46] e Benowitz et al. [43] nei loro studi non hanno invece trovato differenze significative tra i due tipi di sigarette usate. Anche la differenza di metaboliti della nicotina nelle urine e nel sangue non è apparsa signifi-

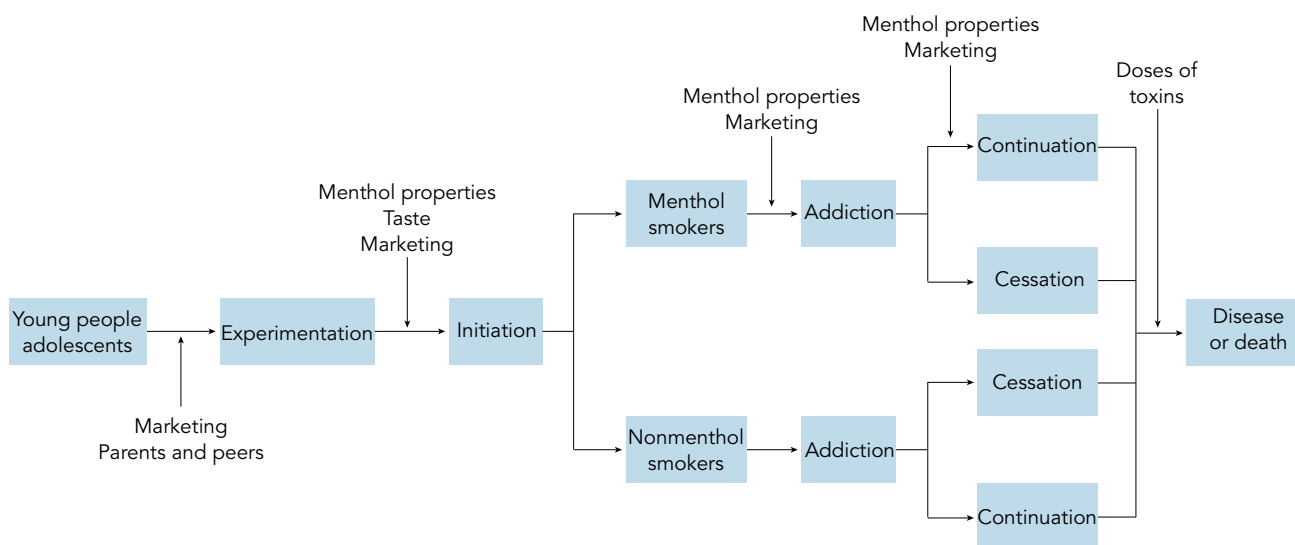


Figura 1 Influenza del mentolo sulle fasi del consumo di sigarette [48].

ficativa nei consumatori dei due tipi di sigarette esaminati, soprattutto correggendo i dati in base all'effetto prima citato che il mentolo esercita sul metabolismo della nicotina. I dati inoltre sono stati corretti per età, razza e sesso dei partecipanti ai vari studi, considerando che le differenze riscontrate nei livelli sierici di cotinina possono essere legati alla diversa esposizione (gli afro-americani prediligono le sigarette mentolate rispetto ai bianchi) e al diverso metabolismo dei componenti del tabacco, in particolare la glucuronconiugazione. La stessa Food and Drug Administration (FDA) ha realizzato uno studio su oltre 5000 fumatori tra il 1999 ed il 2008 per valutare il comportamento tabagico ed i biomarkers correlati. Non sono state evidenziate differenze significative tra i livelli di cotinina sierica o di NNAL nei campioni dei soggetti consumatori di sigarette mentolate rispetto agli altri. In parziale controtendenza, un lavoro di Jones et al. [47] condotto su oltre 4600 partecipanti di diverse razze ha evidenziato come, in assenza di differenze significative riguardanti il piombo ed i NNAL urinari e la cotinina sierica, coloro che preferivano il mentolo hanno presentato livelli significativamente più alti di cadmio ematico, un marker correlato ad alta tossicità e cancerogenesi.

I dati finora raccolti sono quindi suggestivi del fatto che sebbene il mentolo possa influenzare in qualche modo il metabolismo del CO, della nicotina e delle TSNA (nitrosammine specifiche del tabacco), la stragrande maggioranza degli studi realizzati evidenzia come non vi siano differenze significative nei biomarkers di esposizione al tabacco tra sigarette mentolate e non mentolate. È anche vero che appaiono necessari ulteriori studi ove siano indagati markers meno comuni, tra cui i metalli o altri idrocarburi derivanti dalla combustione del tabacco, per evidenziare come il diverso modo di fumare in presenza di mentolo (in termini di quantità e qualità del fumo assor-

bito) possa incidere sull'introduzione di elementi tossici o carcinogenetici, fornendo maggiore completezza alla mappa di aumento del rischio nell'uso di sigarette mentolate.

L'opportunità perduta per la salute pubblica

Il Comitato Scientifico istituito per lo studio e le politiche da adottare sui prodotti del tabacco, emanazione dell'FDA a partire dal 2009, ha pubblicato nel 2011 un report [48] riguardante gli effetti del mentolo nelle sigarette sulla salute pubblica, con particolare riferimento ai bambini, agli afro-americani, agli ispanici ed ad altre minoranze etniche e razziali. Anche se è stato dichiarato che il mentolo non incrementa la tossicità del fumo di sigaretta, d'altro canto favorisce l'inizio della sperimentazione del tabacco, perpetua la dipendenza da tabacco e rende meno efficaci, in coloro che lo usano, i tentativi di disassuefazione dal tabagismo, aumentando di fatto il numero totale di fumatori. Rappresenta quindi un danno per la salute pubblica. Una pletora di pubblicazioni scientifiche ha dimostrato inoltre come le sigarette siano rese più appetibili, soprattutto tra i giovani, per gli effetti di mascheramento del gusto del tabacco e l'aroma del fumo. La quota di adolescenti che utilizzano il mentolo è superiore alla quota degli adulti e, tra gli adolescenti, tale prodotto è prediletto dai più giovani. Inoltre, basta meno di un anno di utilizzo continuativo affinché il soggetto fumatore rimanga "affezionato" alle mentolate per tutto il resto della sua vita da tabagista (**Figura 1**). Eppure, nonostante queste conclusioni, il Comitato non ha raccomandato l'eliminazione delle sigarette mentolate dal mercato, dichiarando soltanto che *"vietarle sarebbe di beneficio per la salute pubblica negli USA"*.

A tale "suggerimento", basato sull'evidenza scientifica e che ricalca le conclusioni del report del Surgeon General's datato 1964, non sono finora seguite azioni concrete da

parte dell'FDA. Nel 2011 vi erano più di 19 milioni di fumatori di sigarette mentolate solo negli USA e quasi la metà delle persone che sperimentano le prime sigarette iniziano proprio con questo prodotto: il divieto di vendita avrebbe quindi già da tempo avuto un effetto sulla salute pubblica di quel Paese. Probabilmente il timore di un calo delle vendite delle sigarette, con conseguenti minori introiti derivanti dalle accise, ha intimorito il Congresso che ha esentato il mentolo dal cosiddetto "Tobacco Act" in cui venivano messe al bando altre specialità di prodotti tabagici. L'organizzazione americana che propugna una "Campagna per i ragazzi liberi dal tabacco" così come altri gruppi con simili finalità, si è battuta per il mantenimento del mentolo nel tabacco venduto, perché avrebbe rischiato di perdere il finanziamento della Philip Morris e di mandare a rotoli gli affari finanziati dalla più grande industria del tabacco degli USA. La motivazione ufficiale dell'emendamento presentato contro il divieto del mentolo fu che quest'azione avrebbe scatenato il contrabbando ed il mercato nero (stesso argomento citato dal più grande produttore di sigarette mentolate, Lorillard della Newport). Sia l'amministrazione Obama, tesa a difendere le politiche di riforma sanitaria dagli attacchi degli avversari, sia il Congresso non hanno intenzione di proporre il divieto di vendita delle mentolate. È difficile comprendere il razionale di una politica anti-tabagica che ha a lungo vietato la vendita di sigarette al cioccolato, alla banana, all'ananas, alle fragole, allo cherry ed al kiwi ma non di quelle al mentolo. Siegel [49] conclude duramente il suo articolo, dicendo che il mentolo continuerà ad essere protetto dal Governo Federale americano proprio perché contribuisce a perpetuare la dipendenza da tabacco (e quindi le vendite ed i ricavi per il governo e per i produttori che, a loro volta, finanziano altre attività di governo coi loro proventi) ed è uno strumento

per garantire incassi considerevoli a spese della salute pubblica.

Diversa l'atmosfera nell'Unione Europa dove, in vantaggio rispetto al Nuovo Mondo, la DIRETTIVA 2014/40/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 3 aprile 2014 sul tabacco propone un giro di vite da adottare proprio entro il 2015 con una serie di provvedimenti allo studio anche in Italia. Tra essi, vi è anche il divieto di immissione sul mercato di prodotti del tabacco contenenti aromi come mentolo, vaniglia ed altri additivi che possano rendere più appetibili le sigarette. Le sigarette al mentolo, così come recita l'Art 7, comma 14 della Direttiva 2014_40, saranno vietate dal 2020 (dal 20 maggio).

Sigarette mentolate e altre dipendenze

Un effetto potenzialmente negativo delle sigarette mentolate che è stato poco studiato nell'ultima decade è il ruolo nella dipendenza da cocaina, marijuana e alcool (in particolare il "binge drinking"). Nel 2010, negli USA, è stato stimato che oltre 1 milione di persone sono cocainomani e l'80% di essi fuma tabacco [7]. Di questi, quasi il 70% fuma sigarette mentolate.

Quando associato, il tabagismo è una co-morbilità che rende la dipendenza da cocaina più grave, poiché ne determina un uso di maggiori quantità con cadenze più ravvicinate, e con la maggiore probabilità (rispetto ai non tabagisti) di usarla endovena o fumarla.

È stato dimostrato come la somministrazione di cocaina incrementi il tasso di sigarette fumate e come la mecamilamina, un antagonista della nicotina, riduca il craving per la cocaina che invece aumenta in caso di somministrazione di nicotina.

Tutto questo depone per un'azione di rinforzo biunivoca intercorrente tra cocaina e nicotina. Il mentolo determina un incremento dell'assorbimento transbuccale e transdermico di farmaci e sostanze stupe-

facenti. Oltre che favorire la broncodilatazione, sembra che esso possa incrementare la permeabilità alveolare, permettendo un maggiore assorbimento delle sostanze inalate attraverso il fumo. Se usato assieme ad altre sostanze d'abuso, il mentolo può incrementare il rinforzo positivo, agendo sulla conduttanza del Ca⁺⁺ in determinati recettori cellulari coinvolti nella percezione di tale effetto. Nello specifico, sembra che il mentolo fumato assieme al tabacco agisca aumentando la durata dell'"high" cocainico, permettendo inoltre ai cocainomani in virtù dei suoi effetti rinfrescanti, di fumare crack per periodi di tempo più lunghi ed infine producendo effetti simili alla cocaina nella fase di astinenza dalla sostanza. Sulla base di questi dati, noti dagli anni '90 [50], è stato condotto recentemente uno studio osservazionale per suffragarli su un'ampia fascia di popolazione statunitense. Tale lavoro ha confermato che i pazienti, a prescindere dall'appartenenza ad un determinato gruppo etnico, hanno riportato effettivamente un prolungato "high" cocainico in associazione a sigarette mentolate ed inoltre una quota significativa non ha sperimentato l'astinenza da cocaina. A tale proposito esistono su Internet delle comunicazioni aneddotiche ove sembra che, al fine di incrementare la potenza e la durata d'azione della cocaina, siano aggiunti composti a base di mentolo durante la preparazione delle dosi da consumare. Inoltre, tra i cocainomani non vi sono differenze significative nel tasso di disassuefazione da tabacco tra i fumatori di sigarette "normali" e mentolate. Gli effetti del mentolo sulla gestione della cocaina non sono invece risultati evidenti in un campione di popolazione assuefatto alle metamfetamine [51] che, essendo anch'esse stimolanti, avrebbero dovuto manifestare gli stessi effetti di interazione. Questa apparente contraddizione può essere spiegata sul piano strettamente chimico. La durata degli effetti soggettivi delle due sostanze è significativamente diversa, cioè

molto più breve per la cocaina. Il mentolo quindi può prolungare l'"high" cocainico (che di per sé dura circa 30') mentre non agisce solo per motivi di tempo sull'"high" da metamfetamine (che dura circa 6 ore o più). Un altro importante lavoro ha studiato l'associazione tra il consumo di marijuana, alcool (binge drinking) e sigarette mentolate, molto diffusa tra gli adolescenti [52]. Gli Autori hanno esaminato in particolare le condotte relative a tali sostanze in un cospicuo campione di adolescenti canadesi (4466) di età compresa tra i 12 ed i 17 anni, fascia di età notoriamente a rischio anche in altri Paesi industrializzati e proprio per questo motivo di interesse "trasversale". Anche in questo caso, come nel cocainismo, la comorbilità tabagismo-dipendenza da marijuana e binge drinking sono strettamente correlate, essendo presenti nell'85% dei soggetti reclutati in vari trial aventi per oggetto lo studio di questi disturbi. Pochi studi però hanno valutato il ruolo del mentolo. Tra questi, Kong et al. [53] hanno evidenziato come tra i fumatori di tabacco mentolato di un campione di 837 adolescenti, una percentuale significativamente molto alta fosse dipendente dalla cannabis. In linea con tale dato, anche Azagba e Sharaf [52] hanno riportato che le sigarette mentolate sono significativamente associate, tra gli adolescenti, al binge drinking ed all'uso quotidiano di alte dosi di marijuana. Tutti gli Autori degli studi citati in questa sezione auspicano e raccomandano il divieto di vendita delle sigarette mentolate in quanto elemento aggiuntivo di rischio per la salute pubblica alla luce della loro associazione, in misura significativamente maggiore rispetto a quelle senza mentolo, con la dipendenza da sostanze. È evidente come la presenza di mentolo nel fumo di tabacco tende a rinforzare la recente dimostrazione scientifica da parte dei coniugi Kandel della nicotina come "gateway drug" per tutte le droghe [54-56].

Conclusioni

Una gran quantità di pubblicazioni scientifiche ha dimostrato come basti meno di un anno di utilizzo continuativo affinché il soggetto fumatore rimanga "fidelizzato" alle sigarette mentolate per tutto il resto della sua vita da tabagista. Inoltre il mentolo favorisce l'inizio della sperimentazione del tabacco, perpetua la dipendenza da tabacco e rende meno efficaci, in coloro che lo usano, i tentativi di disassuefazione dal tabagismo, aumentando di fatto il numero totale di fumatori.

Dal punto di vista tossicologico, come auspicato dalla DIRETTIVA 2014/40/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 3 aprile 2014 sul tabacco, appaiono necessari ulteriori studi per evidenziare come il diverso modo di fumare in presenza di mentolo (in termini di quantità e qualità del fu-

mo assorbito) possa incidere sull'introduzione di elementi tossici o carcinogenetici, fornendo maggiore completezza alla mappa di aumento del rischio nell'uso di sigarette mentolate, "al fine di valutarne, tra l'altro, la tossicità, la capacità di indurre dipendenza e le proprietà cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione («proprietà CMR»), anche in forma combusta". Inoltre, considerato il ritardo con cui si è realizzato l'intervento legislativo per la messa al bando di un additivo i cui effetti erano noti, o comunque ipotizzabili, già da almeno un decennio, c'è da augurarsi per il futuro un monitoraggio più attento e una risposta più pronta da parte degli organi preposti su eventuali sistemi alternativi realizzati dall'industria del tabacco per aumentare il numero di tabagisti.

[*Tabaccologia* 2015; 4:48-58]

Giovanni Pistone

Dirigente Medico, Dipartimento Patologia delle Dipendenze, Referente C.T.T., A.S.L. NO Novara

Vincenzo Zagà

Pneumologo Bologna, Vicepresidente Società Italiana di Tabaccologia (SITAB)

Liborio M. Cammarata

Direttore, Dipartimento Patologia delle Dipendenze, A.S.L. NO Novara

Corresponding author:

Giovanni Pistone

✉ pistone.giovanni@gmail.com

Bibliografia

1. Food and drug administration (FDA). Preliminary scientific evaluation of the possible public health effects of menthol versus nonmenthol cigarettes. 2013;1-153.
2. Anderson SJ, Mccandless P, Klausner K et al. Tobacco documents research methodology. *Tobacco Control*. 2011; 20(2):8-11.
3. Salgado MV, Glantz SA. Direct disease-inducing effects of menthol through the eyes of tobacco companies. *Tobacco Control*. 2011;20(2):44-48.
4. Yerger VB. Menthol's potential effects on nicotine dependence: a tobacco industry perspective. *Tob Contr*. 2011;20 (suppl 2):29-36.
5. Fallin A, Goodin AJ, King BA. Menthol cigarette smoking among lesbian, gay, bisexual and transgender adults. *Am J Prev Med*. 2015;48(1):93-97.
6. Bartsch P. XIV Annual Meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco – Europe Chapter – 2012: P31.
7. Samhsa. Results from the 2010 national survey on drug use and health; summary of national findings. SAMHSA Center for behavioural health statistics and quality. Rockville MD 2011.
8. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2008 National Survey on Drug Use and Health: national findings. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2009.
9. Caraballo RS and Asman K. Epidemiology of menthol cigarette use in the United States. *Tobacco Induced Diseases*. 2011;9(Suppl 1):S1.
10. Finkenauer R, Pomerleau CS, Snedecor SM, Pomerleau OF. Differences in factors relating to smoking initiation. *Addictive Behaviors*. 2009; 34(12):1056-9.
11. Hersey JC, Ng SW, Nonnemaker JM, et al. Are menthol cigarettes a starter product for youth? *Nicotine and Tobacco Research*. 2006;8:403-413.
12. Hersey JC, Nonnemaker JM, Homs G. Menthol cigarettes contribute to the appeal and addiction potential of smoking for youth. *Nicotine and Tobacco Research*. 2010; 12(suppl 2):S136-46.
13. Connolly GN, Behm I, Osaki Y et al. The Impact of menthol cigarettes on smoking initiation among non-smoking young females in Japan. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8:1-14.
14. Fagan P, Moolchan ET, et al. Nicotine dependence and quitting behaviors among menthol and nonmenthol smokers with similar consumptive patterns. *Addiction*. 2010;105(suppl. 1):55-74.
15. Collins CC, Moolchan ET. Shorter time to first cigarette of the day in menthol adolescent cigarette smokers. *Addictive Behaviors*. 2006;31:1460-1464.

16. Muscat JE, Chen G, Knipe A, et al. Effects of menthol on tobacco smoke exposure, nicotine dependence, and NNAL glucuronidation. *Cancer Epidemiology, Biomarkers, and Prevention*. 2009;18:35-41.
17. Lawrence DL, Rose A et al. National patterns and correlates of mentholated cigarette use in the United States. *Addiction*. 2010;105(suppl 1):13-31.
18. Gullotta F, Hayes CS, Martin BR. 1620 program update (conference agenda). Research 1991 Jan 4. <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/leg66b00>.
19. Hoffman AC, Simmons D. Menthol cigarette smoking and nicotine dependence. *Tobacco induced diseases*. 2011;9(1):S5.
20. Gundersen DA, Delnevo CD, Wackowski O. Exploring the relationship between race or ethnicity, menthol smoking, and cessation, in a nationally representative sample of adults. *Preventive Medicine*. 2009;49(6):553-557.
21. Harris KJ, Okuyemi KS, Catley D, et al. Predictors of smoking cessation among African-Americans enrolled in a randomized controlled trial of bupropion. *Preventive Medicine*. 2004;38(4):498-502.
22. Pletcher MJ, Hulley BJ, Houston T, et al. Menthol cigarettes, smoking cessation, atherosclerosis, and pulmonary function: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(17):1915-1922.
23. Hyland A, Garten S, Giovino, GA, Cummings KM. Mentholated cigarettes and smoking cessation: findings from COMMIT (Community Intervention Trial for Smoking Cessation). *Tobacco Control*. 2002;11(2):135-139.
24. Blot WJ, Cohen SS, Aldrich M, McLaughlin JK, Hargreaves MK, Signorello LB. Lung cancer risk among smokers of menthol cigarettes. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103:810-816.
25. Lee PN. Systematic review of the epidemiological evidence comparing lung cancer risk in smokers of menthol and unmenthol cigarettes. *BMC Pulmonary Medicine*. 2011;11:18.
26. Friedman GD, Sadler M, Tekawa IS, Sidney S. Menthol cigarettes and non-lung smoking related cancers in California, USA. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1998;52:202.
27. Mendiondo MS, Alexander LA, Crawford T. Health profile differences for menthol and nonmenthol smokers: findings from the National Health Interview Survey. *Addiction*. 2010;105(suppl 1):124-128.
28. Murray RP, Connett JE, Skeans MA, Tashkin DP. Menthol cigarettes and health risks in Lung Health Study data. *Nicotine & Tobacco Research*. 2007;9:101-107.
29. Miguez-Burbano MJ, Vargas M, Quiros C et al. Menthol cigarettes and the cardiovascular risks of people living with HIV. *J. Associat. Nurses AIDS Care*. 2014;25(5):427-435.
30. Hoshino M, Ikarashi N, Tsukui M. Menthol reduces the anticoagulant effect of warfarin by inducing cytochrome P450 2C expression. *Eur J Pharm Sci*. 2014, 2;56:92-101.
31. Park SJ, Foreman MG, Demeo DL et al. Menthol cigarette smoking in the COPDGene cohort: relationship with COPD, comorbidities and CT metrics. *Respirology*. 2015; 20:108-114.
32. Bernhardt G, Biersack B, Bollwein S, Schobert R, Zoldakova M. Terpene conjugates of diaminedichloridoplatinum(II) complexes: antiproliferative effects in HL-60 leukemia, 518A2 melanoma, and HT-29 colon cancer cells. *Chemistry and Biodiversity*. 2008;5(8):1645-1659.
33. Heck JD. A review and assessment of menthol employed as a cigarette flavoring ingredient. *Food and Chemical Toxicology*. 2010 48(suppl):S1-S38.
34. Kim SH, Nam JH, Park EJ, Kim BJ, Kim SJ, So I, Jeon JH. Menthol regulates TRPM8-independent processes in PC-3 prostate cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009;1792(1):33-38.
35. Murthy PBK, Ahmend MM, Regu K. Lack of genotoxicity of menthol in chromosome aberration and sister chromatid exchange assays using human lymphocytes in vitro. *Toxicology in Vitro*. 1991;5(4):337-340.
36. Rabinoff M, Caskey N, Rissling A, Park C. Pharmacological and chemical effects of cigarette additives. *American Journal of Public Health*. 2007;97(11):1981-1991.
37. Werley MS, Coggins CRE and Lee PN. Possible effects on smokers of cigarette mentholation: a review of the evidence relating to key research questions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2007;47:189-203.
38. Lin JP, Lu HF, Lee JH, Lin JG, Hsia TC, Wu LT, Chung JG. (-)-Menthol inhibits DNA topoisomerases I, II alpha and beta and promotes NF-kappaB expression in human gastric cancer SNU-5 cells. *Anticancer Research*. 2005; 25(3B): 2069-2074.
39. Sidell N, Verity MA, Nord EP. Menthol blocks dihydropyridine-insensitive Ca²⁺ channels and induces neurite outgrowth in human neuroblastoma cells. *Journal of Cellular Physiology*. 1990;142(2):410-419.
40. Yudin Y, Rohacs T. Regulation of TRPM 8 channel activity. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 28;353(1-2):68-74.
41. Jarvik ME, Tashkin DP, Caskey NH, McCarthy WJ, Rosenblatt MR (2004). Menthol cigarettes decrease puff volume of smoke and increase carbon monoxide absorption. *Physiology & Behavior*. 1994;56:563e70.
42. MacDougall JM, Fandrick K, Zhang X, Serafin SV, Cashman JR. (2003). Inhibition of human liver microsomal (S)-nicotine oxidation by (-)-menthol and analogues. *Chemical Research in Toxicology*. 16(8):988-993.
43. Benowitz NL, Herrera B et al. (2004). Menthol cigarette smoking inhibits nicotine metabolism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapies*. 310(3):1208-1215.
44. Wickham RJ. How menthol alters tobacco-smoking behavior: a biological perspective. *YJBM*. 2015;88:279-287.
45. Williams JM, Gandhi KK, Steinberg ML, Foulds J, Ziedonis DM, Benowitz NL (2007). Higher nicotine and carbon monoxide levels in menthol cigarette smokers with and without schizophrenia. *Nicotine and Tobacco Research*. 9(8):873-881.
46. Ahijevych KL, Tyndale RF, Dhath RK, et al. (2002). Factors influencing cotinine half-life during smoking abstinence in African American and Caucasian women. *Nicotine and Tobacco Research*. 4:423-431.

47. Jones MR, Apelberg BJ, Tellez-Plaza M et al. Menthol cigarettes, race/ethnicity and biomarkers of tobacco use in U.S. Adults: the 1999-2010 national health and nutrition examination survey (NHANES). *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2012;22(2):224-232.

48. Benowitz NL, Samet JM. The threat of menthol cigarettes to U.S. Public Health. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2179-2181.

49. Siegel M. A lost opportunity for public health- The FDA Advisory Committee report on menthol. *N Engl J Med*. 2011;364 (23):2177-2179.

50. Sees KL, Clark HW. When to begin smoking cessation in substance-abusers. *J Subst Abuse Treat*. 1993;10:189-195.

51. Winhusen TM, Adinoff B, Lewis DF et al. A tale of two stimulants: mentholated cigarettes may play a role in cocaine, but not methamphetamine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 2013;133:845-851.

52. Azagba S, Sharaf M.F. "Binge drinking and marijuana use among menthol and non-menthol adolescent smokers: findings from the youth smoking survey. *Addictive Behaviors*. 2014;39:740-743.

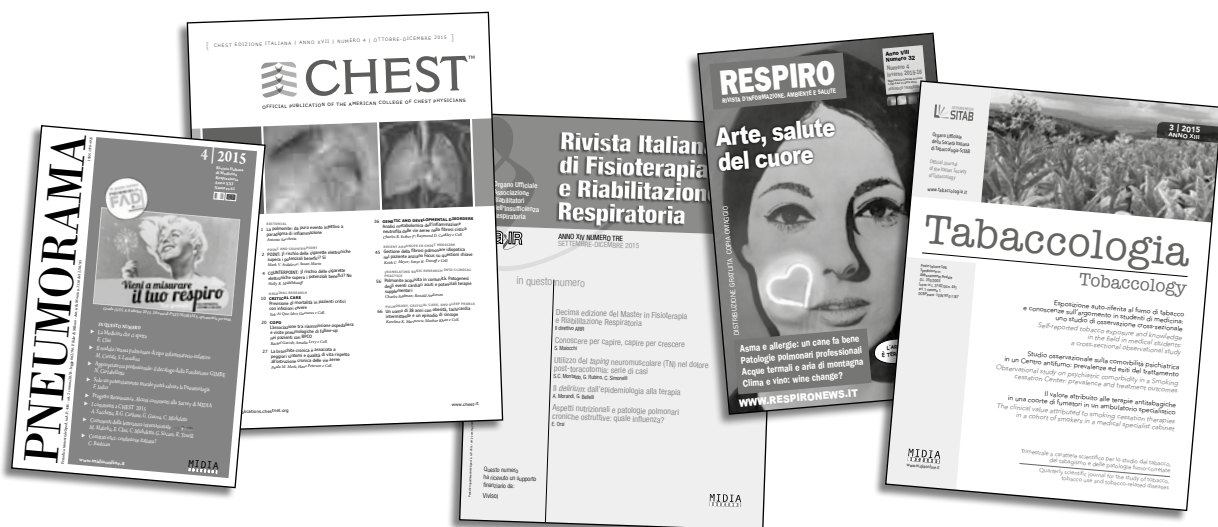
53. Kong G, Singh N, Camenga D et al. Menthol cigarette and marijuana use among adolescents. *Nicotine & Tobacco Research*. 2013;15(12):2094-2099.

54. Kandel E, Kandel D. A Molecular Basis for Nicotine as a Gateway Drug. *N Engl J Med*. 2014;371:932-43. DOI: 10.1056/NEJMsa1405092.

55. Amram DL, Zagà V. Nicotina come "gateway drug". *Tabaccologia*. 2015;1:1217.

56. Kandel D, Kandel E. The Gateway Hypothesis of substance abuse: developmental, biological and societal perspectives. *Acta Paediatrica*. 2015;104:130-137.

L'EDITORIA DELLE MALATTIE CARDIO-RESPIRATORIE Cultura e Comunicazione



MIDIA
EDIZIONI

Tel. +39 040 3720456 - midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it