

**Il fumo rappresenta
il principale fattore
di rischio prevenibile
delle malattie
non trasmissibili**

In Italia nel 2023 il numero di fumatori è stata di circa quattordici milioni, con una riduzione minima del numero totale nell'ultimo decennio (20,9% nel 2013 versus il 19,3% nel 2023).

**Dipendenza
e assuefazione
al fumo
di sigaretta**

Si instaurano poiché la nicotina in esso presente e la gestualità posta in essere dai fumatori, possiedono un'azione "rinforzante".

**La nicotina non è
la causa primaria
delle patologie
fumo-correlate**

Le patologie fumo-correlate come la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) sono, invece, conseguenza soprattutto della combustione delle componenti tossiche prodotte dal fumo di sigaretta e del tabacco.

fumo & nicotina

FACCIAMO CHIAREZZA



**La nicotina
NON È
un cancerogeno**

La nicotina, a differenza dell'alcol, non è un cancerogeno e non provoca di per sé il cancro.

**Prevenzione
dell'inizio del fumo
e promozione della
cessazione rimangono
strategie prioritarie**

È prioritario adottare strategie finalizzate alla riduzione del rischio associato al fumo. Quando non sia possibile eliminare del tutto il consumo di sigarette, è essenziale intervenire con misure che riducano il rischio connesso all'esposizione alle sostanze tossiche prodotte dalla combustione.

Cenni epidemiologici



Il fumo rappresenta il principale fattore di rischio prevenibile nelle malattie non trasmissibili (NCD) ⁽¹⁾

Secondo dati Eurostat (2019), la media UE di fumatori giornalieri over 15 è del 18,4%⁽²⁾. In Italia (ISTAT, 2023 & ISS, 2024)^(3,4), il numero di fumatori va da circa dieci a quattordici milioni, a seconda dei due principali database disponibili: un numero ancora troppo elevato, che richiede azioni e risposte concrete, anche perché nell'ultimo decennio la riduzione della curva di prevalenza di fumatori è stata pressoché piatta.

I fumatori over 14 erano infatti il 20,9% nel 2013 ed il 19,3% nel 2023 (figura 1).

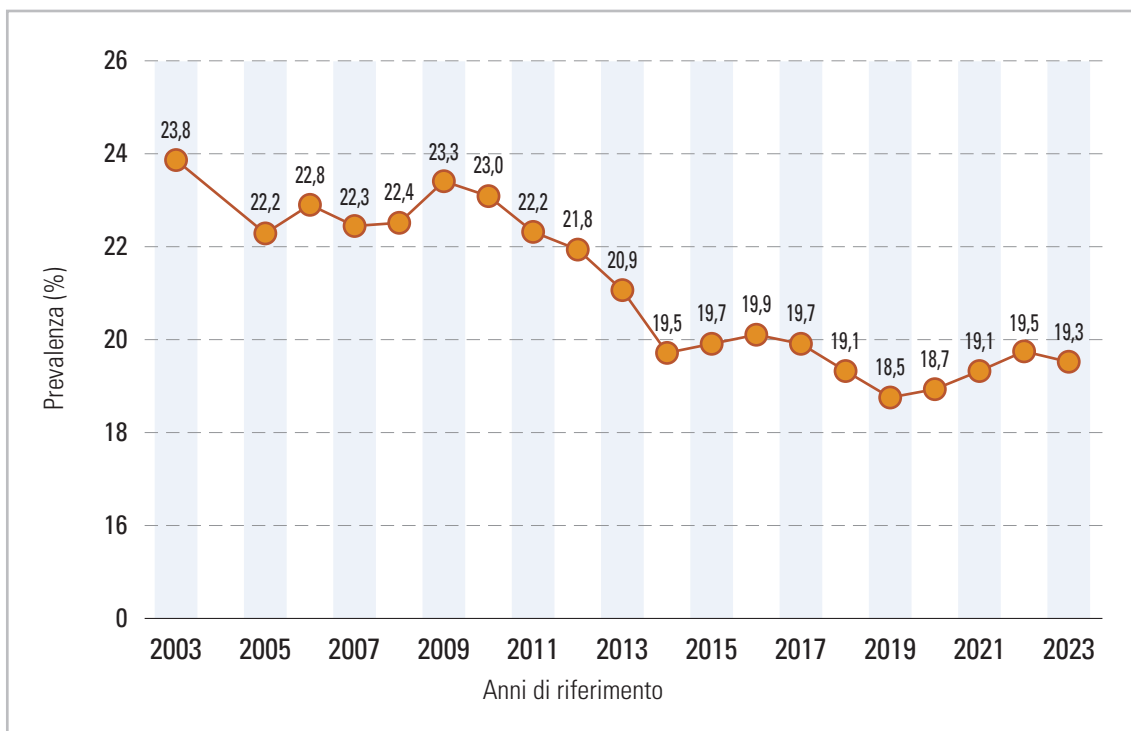


Fig. 1
ISTAT, Prevalenza
di fumatori nella
popolazione 14+
(2003-2023)

La lotta al fumo rappresenta dunque un'importante sfida di politica sanitaria in Europa, come d'altra parte rilevato dallo Europe's Beating Cancer Plan (Piano di Lotta contro il cancro lanciato nel 2021 dall'Unione Europea), che si propone l'obiettivo di raggiungere entro il 2040 una prevalenza di fumatori inferiore al 5%⁽⁵⁾, preceduto, nel 2025, da una riduzione del 30% del numero di fumatori rispetto ai dati del 2010, pari, nel caso italiano, ad una prevalenza complessiva del 16%.⁽⁶⁾

Ad oggi numerosi Paesi fondano le proprie politiche di contrasto al fumo esclusivamente sui principi di prevenzione e cessazione. È evidente che entrambe queste direttrici vadano anche perseguite attraverso politiche efficaci di prevenzione universale, una corretta comunicazione, la formazione del personale sanitario dei centri antifumo, capaci di agire con un approccio multidisciplinare in modo omogeneo sul territorio.

La prevenzione dell'inizio del fumo e la promozione della cessazione rimangono le strategie prioritarie per ridurre i rischi correlati al fumo. Eppure, milioni di fumatori decidono di continuare a fumare e ciò richiede uno sforzo aggiuntivo da parte della comunità medico-scientifica e dei decisori. È necessario rafforzare le strategie attuali e, laddove non sia possibile eliminare il ricorso al fumo di sigaretta, cercare di limitare i pericoli derivanti dall'esposizione alle sostanze tossiche, che, come noto, sono presenti in quantitativi significativi nei prodotti da fumo che implicano il processo di combustione (sigarette, sigari, tabacco da arrotolare, etc.). In queste circostanze, bisogna valutare quali possano essere gli eventuali benefici relativi nel passaggio all'uso di prodotti senza combustione, con un profilo di esposizione a sostanze tossiche o potenzialmente tali significativamente inferiore rispetto al fumo di sigaretta e come questa prospettiva possa essere presa in considerazione.

Le sostanze dannose e potenzialmente tali contenute nel fumo di sigaretta



La combustione della sigaretta genera fumo e cenere

Nel fumo di sigaretta sono presenti più di 7.000 costituenti dannosi e potenzialmente tali (HPHCs) (figura 2). ^(7,8)

Esistono diverse liste di HPHCs, stilate dalle principali agenzie internazionali di salute pubblica (es. OMS, IARC, FDA), che includono le sostanze considerate maggiormente tossiche per la salute (da 9 a 93). ⁽⁸⁻¹³⁾

HPHCs = Harmful and Potentially Harmful Constituents

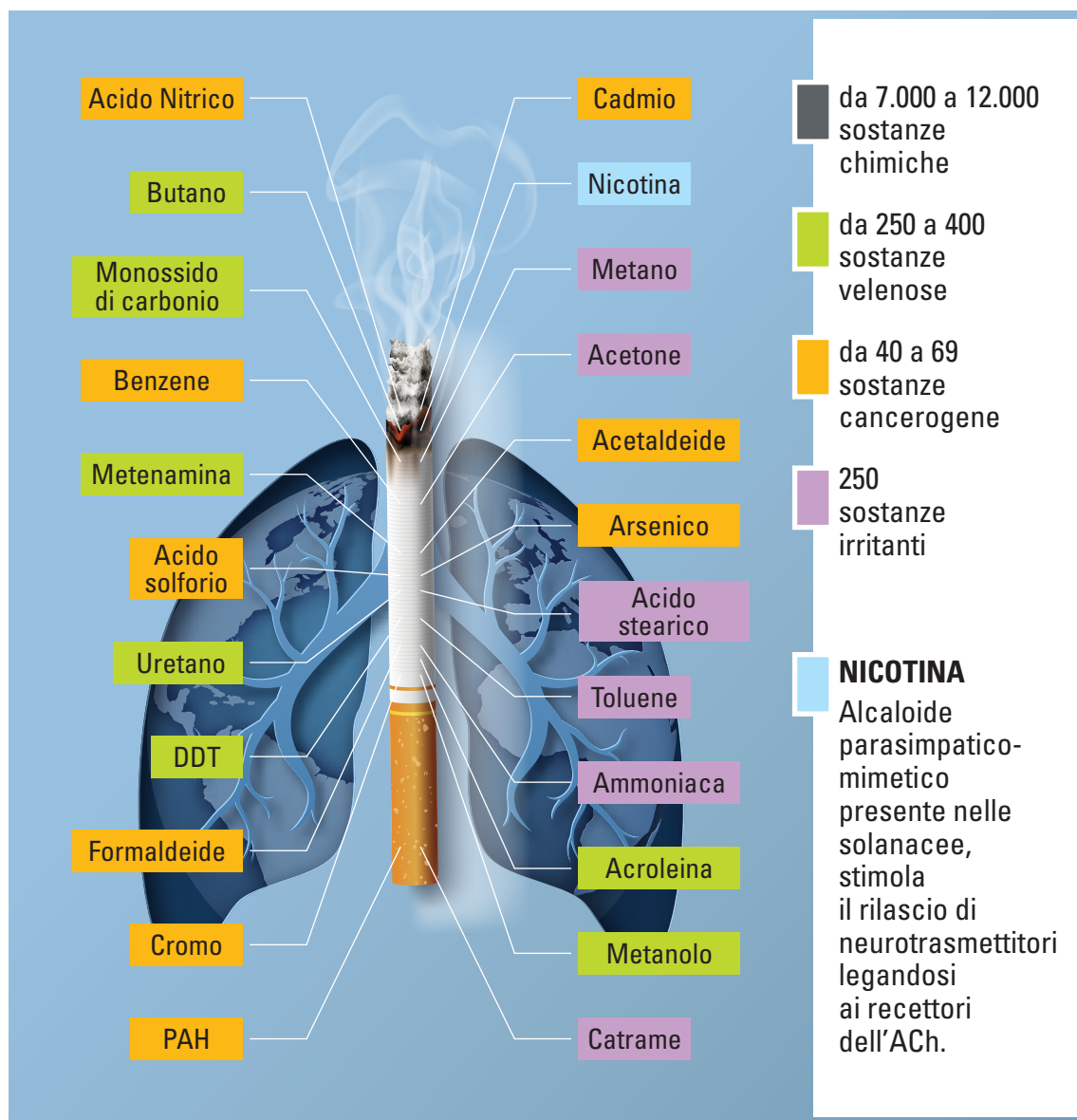


Fig. 2
Principali
costituenti dannosi
e potenzialmente tali
(HPHCs) presenti nel
fumo di sigaretta

Tra le sostanze maggiormente pericolose vanno ricordate l'acetaldeide, l'acroleina, il benzene, il pirene e il benzopirene, il butadiene, il fluorantene, monossido di carbonio (CO), la formaldeide, le nitrosammine, gli ossidi di azoto (NOx), ammoniaca, acrilamide, amine aromatiche, solo per citarne alcune maggiormente implicate nel determinismo del danno cardiovascolare e respiratorio.

Ma addirittura si ritrovano anche arsenico, acido solforico, metanolo e metalli pesanti (come cadmio e piombo molto dannosi per la salute riproduttiva), nonché diverse sostanze che lo IARC (International Agency for Research on Cancer) ha classificato nel Gruppo 1 (ad elevato potenziale cancerogeno). ⁽¹³⁾

Fisiopatologia del danno cardiovascolare e polmonare fumo-correlato



Relazione tra fumo e rischio di insorgenza di patologie e neoplasie

È ormai chiara la relazione tra fumo ed il rischio di insorgenza di patologie cardiovascolari (infarto del miocardio, angina, sindrome coronarica acuta, arteriopatia obliterante periferica, ictus etc.), respiratorie (Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva - BPCO, Enfisema, tumore polmonare etc.) e neoplasie in sedi diverse dal polmone (ad es. tumori del cavo orale, della vescica, etc.). I meccanismi fisiopatologici alla base di questa relazione sono tuttavia complessi e le diverse sostanze presenti nel fumo di sigaretta giocano ruoli diversi nell'aumento del rischio di sviluppo di patologie fumo-correlate. La figura 3 mostra schematicamente quali sono i principali meccanismi fisiopatologici e le diverse sostanze coinvolte in questi processi per quanto riguarda il sistema cardiovascolare ed in particolare per lo sviluppo di fenomeni aterotrombotici. ⁽¹⁴⁾

Gli effetti dannosi cardiovascolari provocati dal fumo sono dovuti principalmente alle sostanze tossiche liberate dalla combustione del tabacco, mentre la nicotina, sostanza responsabile della dipendenza, pur avendo un'attività simpatico mimetica che può indurre vasocostrizione e ridurre l'apporto di ossigeno in maniera transitoria ed aumentarne la richiesta tissutale, svolge un ruolo marginale rispetto al monossido di carbonio, ai componenti gassosi ossidanti e ad altre sostanze chimiche tossiche.

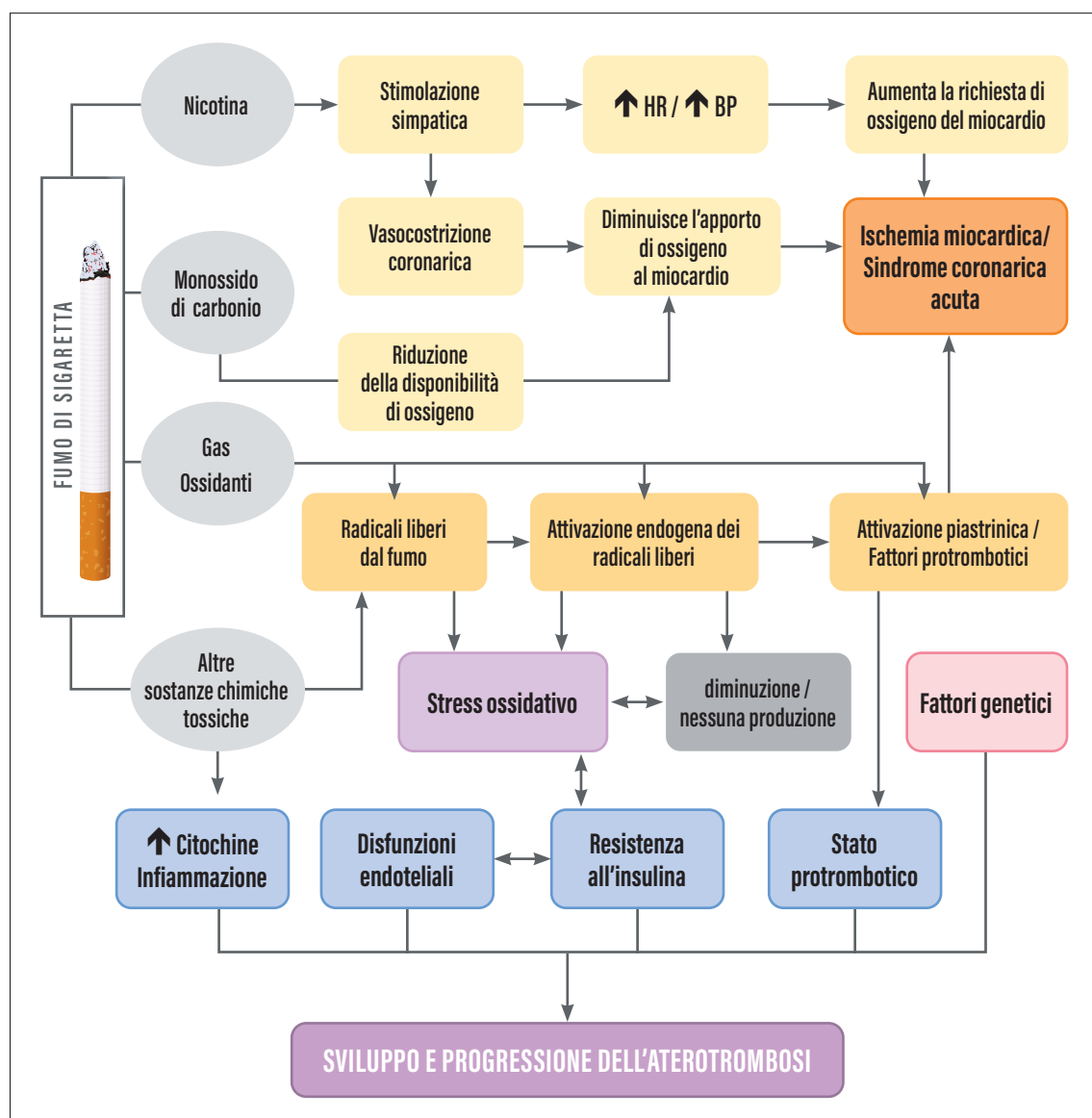


Fig. 3
Meccanismi
fisiopatologici
delle patologie
cardiovascolari
fumo-correlate

Nel caso delle patologie respiratorie fumo-correlate, le sostanze tossiche prodotte a seguito del processo di combustione, causano infiammazione delle vie respiratorie, portando a bronchite cronica e aumento della produzione di muco. I radicali liberi e altre sostanze chimiche danneggiano le cellule epiteliali dei polmoni, riducendo la capacità di rigenerazione e aumentando il rischio di infezioni (danno tissutale). L'infiammazione cronica e il danno tissutale portano a una riduzione della capacità polmonare e a malattie come la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) (riduzione della funzione polmonare). L'esposizione prolungata agli agenti cancerogeni nel fumo aumenta significativamente il rischio di sviluppare tumori polmonari. ⁽¹⁵⁾

Sul punto della relazione tra patologie fumo correlate e nicotina è opportuno ricordare che le principali Autorità Sanitarie non ritengono la nicotina la principale causa di malattie fumo-correlate e che, seppur considerando i livelli di esposizione ai prodotti contenenti nicotina dei consumatori adulti e in buona salute, l'uso della nicotina rappresenti un rischio limitato per la salute di questi ultimi. ^(8, 15-17)

Dipendenza - assuefazione da fumo - nicotina



La dipendenza e l'assuefazione si instaurano solo se una sostanza o un comportamento possiedono un'azione "rinforzante"

La probabilità che l'uso di nicotina induca un'assuefazione dipende da molteplici fattori:

- **modalità di utilizzo:** meccanismo di rilascio, velocità di rilascio, quantità e modello del rilascio;
- **ambiente circostante il prodotto:** fattori sociali e regolamentazioni;
- **differenze bio-psico-sociali** tra gli utilizzatori.

Le potenzialità della nicotina nell'**indurre assuefazione** si basano su tre aspetti essenziali:

- 1) nelle fasi iniziali d'uso, la necessità di utilizzarne **quantità progressivamente più alte** al fine di produrre gli stessi effetti nel fumatore (fenomeno definito "tolleranza");
- 2) azione "**rinforzante**" (**reward**), il che significa che è sufficientemente gratificante da stimolare l'autogestione;
- 3) la **cessazione improvvisa** può portare ad un forte desiderio (**craving**) e ad una sindrome di astinenza riconoscibile. ⁽¹⁸⁾

Nel caso del fumo di sigaretta, la probabilità di sviluppare una dipendenza ed assuefazione deriva dalla combinazione degli effetti "rinforzanti" della sostanza (nicotina) e dei comportamenti (rituali).

Le sigarette possiedono un elevato potenziale di assuefazione, conseguente al rapido rilascio attraverso i polmoni e l'intero rituale del fumo che ne circonda l'uso.

La sola nicotina, rilasciata in modo relativamente lento nel caso della cosiddetta terapia nicotica sostitutiva (NRT - utilizzata come aiuto per la cessazione e classificata come prodotto medicinale), viene utilizzata nei percorsi di cessazione, ma tuttavia tali strumenti sono dibattuti, quanto alla loro efficacia in ragione dei profili farmacocinetici di rilascio della sostanza e alla diversa natura di utilizzo quanto ai profili comportamentali. ^(10,19-23)

L'assuefazione al fumo di sigaretta si estende al di là della nicotina per diverse ragioni:

- **comportamentali:** il fumo si intreccia spesso con le abitudini e la routine quotidiana e può associarsi a tempi specifici, luoghi, attività, rinforzando comportamenti anche in assenza di desiderio di nicotina;
- **legame psicologico:** il fumo può essere un meccanismo di difesa da stress, ansia o noia. Il conforto psicologico o la routine possono creare un legame emozionale;

- **fattori sociali e culturali:** il fumo può essere influenzato dall'ambiente sociale e da norme culturali; Per alcuni può rappresentare un mezzo di connessione con gli altri o per integrarsi in gruppi sociali, aggiungendo uno strato di attaccamento sociale;
- **esperienza sensoriale:** gli aspetti sensoriali del fumo, ad esempio gusto e olfatto, la sensazione della sigaretta, l'atto dell'accensione, l'inalazione. Queste esperienze sensoriali vanno al di là del desiderio di nicotina;
- **altri componenti del fumo:** la combustione del tabacco rilascia MAO-inibitori (inibitori delle mono-amino-ossidasi) che impediscono l'inattivazione delle catecolamine all'interno del neurone, facendo sì che nello spazio sinaptico si liberino più neurotrasmettitori ed altre sostanze chimiche che possono impattare il potenziale di assuefazione del prodotto utilizzato.

Quindi seppure la nicotina presente nel fumo di sigaretta abbia proprietà rinforzanti che possano condurre a dipendenza/assuefazione, non è né inebriante né funzionalmente compromettente (priva di effetti psicotici) e non soddisfa molti degli altri criteri nell'ambito delle droghe d'abuso. ⁽²²⁾

Nel caso delle sigarette, tenendo in considerazione i citati aspetti comportamentali, sarebbe forse più appropriato parlare di dipendenza da fumo piuttosto che esclusivamente da nicotina, ricordando peraltro che non tutti i fumatori (circa 1 su 2) non soddisfano i criteri del DSM-IV per la dipendenza. ^(22,24)

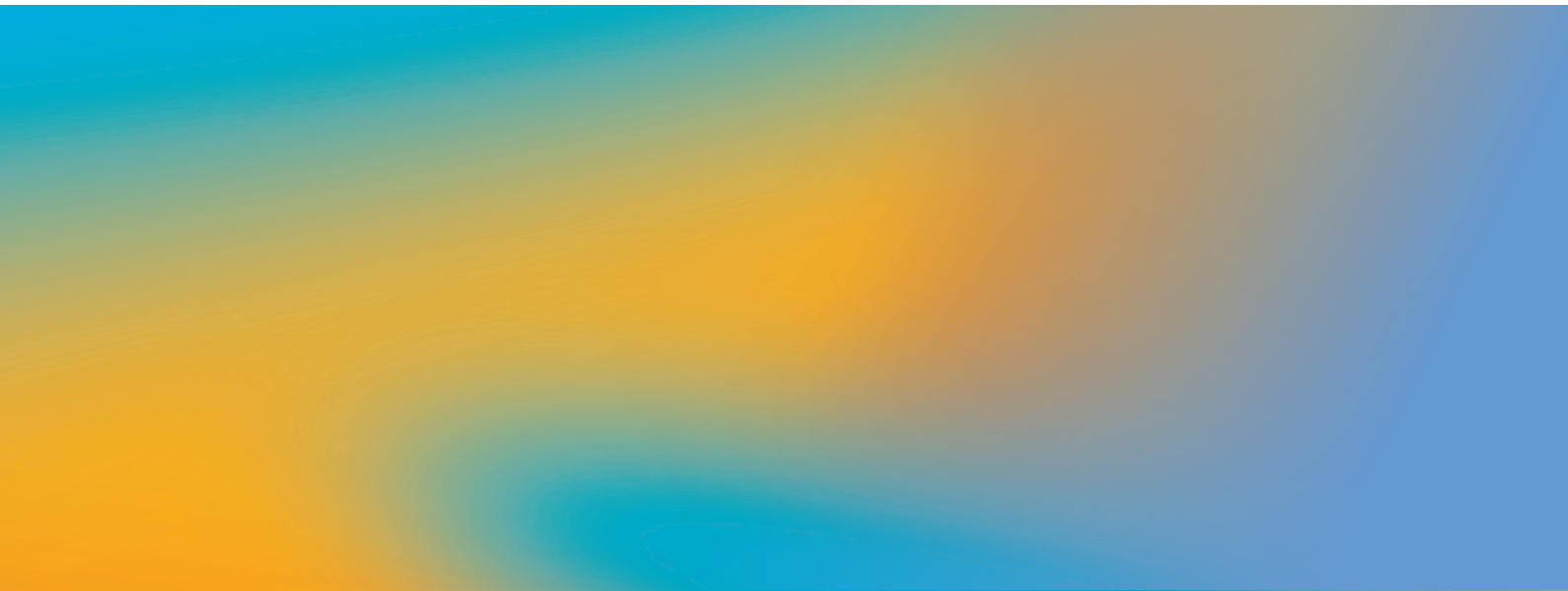
L'impatto clinico della nicotina



- **La nicotina induce dipendenza.**
- La nicotina **non è la causa primaria delle patologie fumo-correlate**, che sono conseguenza soprattutto dei componenti tossici prodotte dalla combustione della sigaretta e del tabacco. ⁽²⁵⁾ È per questo che viene utilizzata nella **terapia nicotinica sostitutiva** (NRT) come aiuto per la cessazione. ⁽²⁶⁾
- Un equivoco da sfatare assolutamente: il 61% dei fumatori e circa l'80% dei medici statunitensi pensa che la nicotina provochi il cancro ²⁷⁻²⁹. **La nicotina, a differenza dell'alcol, non è un cancerogeno e non provoca di per sé il cancro.** ^(25-26,30-31)
- La nicotina **non causa direttamente le malattie cardiovascolari**. Sebbene non sia di per sé la causa delle malattie cardiovascolari, la relazione tra nicotina e sistema cardiovascolare è complessa. La nicotina **non è una sostanza tossica cardiovascolare ma** possiede effetti transitori sul sistema cardiovascolare ed **il suo uso a lungo termine può indurre fenomeni vascolari adattativi**. ^(8,26,32-37)
Gli **effetti simpaticomimetici della nicotina** (quali aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, modifiche della contrattilità cardiaca, vaso-costrizione) avvengono in acuto e **sono transitori**. ^(26 38-39)
- **Sostanze stimolanti quali la nicotina, aumentano in acuto la rigidità arteriosa** (la quale non è indicativa di rischio di malattia) ma l'esposizione cronica, a lungo termine, può anche condurre a rigidità arteriosa rispetto ai soggetti che non fumano. Tali effetti sono generalmente meno pronunciati rispetto a quelli che si osservano col fumo di sigaretta. ⁽⁴⁰⁻⁴³⁾
- Anche nel caso delle patologie respiratorie, **la causa principale dell'insorgenza di tumori polmonari e BPCO** (Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva) **sono le sostanze prodotte a seguito del processo di combustione**. ⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾
- Per quanto riguarda gli **effetti della nicotina a livello cerebrale**, quest'ultima è in grado di **indurre delle modifiche cosiddette "adattative"** (neuro-adattamento e neuroplasticità) **che non sono permanenti** e comportano un **ritorno alla condizione pre-esposizione nel giro di poche settimane/mesi dalla cessazione del fumo**. Le modifiche cerebrali conseguenti all'esposizione a nicotina (modifiche significative ma reversibili dell'attività di neuro-trasmissione) sottolineano questa neuro-plasticità o non sono indicative di danno o di patologie cerebrali. ^(26,46-47)

Bibliografia

- Ministero della Salute, Tabagismo (salute.gov.it)
- Eurostat, 18.4% of EU population smoked daily in 2019 - Products Eurostat News - Eurostat (europa.eu)
- ISTAT, Statistiche Istat.
- ISS, <https://www.iss.it/-/comunicato-stampa-n-30/2024-in-italia-fuma-un-adulto-su-4-ma-tra-i-giovani-il-30-usa-almeno-uno-tra-sigaretta-tobacco-riscaldato-o-e-cig-e-raddoppia-il-policonsumo>.
- European Parliament, PR_INI (europa.eu)
- WHO, Microsoft Word - Tobacco Trends report - final - revised.docx (who.int).
- Rodgman A, Perfetti T. The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke. 2nd Edition ed. 2013. Boca Raton: CRC Press. <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/b13973/chemical-components-tobacco-tobacco-smoke-thomas-perfetti-alan-rodgman>.
- FDA, <https://www.fda.gov/tobacco-products/rules-regulations-and-guidance-related-tobacco-products/harmful-and-potentially-harmful-constituents-tobacco-products-and-tobacco-smoke-established-list>.
- WHO, <https://iris.who.int/handle/10665/43997>.
- WHO, <https://www.who.int/publications/i/item/who-study-group-on-tobacco-product-regulation-report-on-the-scientific-basis-of-tobacco-product-regulation-fifth-report-of-a-who-study-group>.
- Health Canada, <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/SOR-2000-273/>.
- PMI, <https://www.pmscience.com/en/research/product-assessment-approach/platform-development/the-pmi-58-list-of-harmful-and-potentially-harmful-constituents/#see-the-references>.
- IARC, <https://www.iarc.who.int/infographics/iarc-monographs-classification/>.
- Salahuddin S, Prabhakaran D, Roy A. Pathophysiological mechanisms of tobacco-related CVD. *Global Heart*. 2012;7(2):113-119. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211816012000622?via%3Dihub>.
- Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). Atlanta (GA). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53021/>.
- Gottlieb S, Zeller M. A Nicotine-Focused Framework for Public Health. *N Engl J Med* 2017;377(12):1111-1114. doi: 10.1056/NEJMp1707409. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1707409?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov.
- UK National Health Service (NHS) 2022. <https://www.nhs.uk/conditions/stop-smoking-treatments/>.
- Satel S. Forbes 2015. <https://www.forbes.com/sites/sallysatel/2015/06/19/nicotine-can-save-lives/>.
- CDC. US Surgeon General. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the Surgeon General. 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53018/>.
- Sofuoglu M, LeSage MG. The reinforcement threshold for nicotine as a target for tobacco control. *Drug Alcohol Depend*. 2012 Sep 1;125(1-2):1-7. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.04.023. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871612001494?via%3Dihub>.
- Henningfield JE. Tobacco psychopharmacology and public health policy: it takes a community. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2011 Aug;19(4):249-62. doi: 10.1037/a0024316. <https://psycnet.apa.org/record/2011-13788-001>.
- American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc, <https://psycnet.apa.org/record/1994-97698-000>.
- ASH 2023. Addressing common myths about vaping. <https://ash.org.uk/uploads/Addressing-common-myths-about-vaping-ASH-brief.pdf>.
- Donny EC, Dierker LC. The absence of DSM-IV nicotine dependence in moderate-to-heavy daily smokers. *Drug Alcohol Depend*. 2007 Jun 15;89(1):93-6. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2006.11.019. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871606004571?via%3Dihub>.
- FDA, <https://www.fda.gov/tobacco-products/health-effects-tobacco-use/nicotine-why-tobacco-products-are-addictive>.
- National Health System (NHS) UK, <https://www.nhs.uk/better-health/quit-smoking/ready-to-quit-smoking/vaping-to-quit-smoking/>.
- Weiger C, Moran MB, Kennedy RD, Limaye R, Cohen J. Beliefs and characteristics associated with believing nicotine causes cancer: a descriptive analysis to inform corrective message content and priority audiences. *Nicotine Tob Res*. 2022 Jul 13;24(8):1264-1272. doi: 10.1093/ntr/ntac060. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9278833/>.
- Steinberg MB, Bover Manderski MT, Wackowski OA, Singh B, Strasser AA, Delnevo CD. Nicotine risk misperception among US physicians. *J Gen Intern Med*. 2021 Dec;36(12):3888-3890. doi: 10.1007/s11606-020-06172-8. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-020-06172-8>.
- European Code against Cancer. IARC. WHO. <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/ecac-12-ways/tobacco/199-nicotine-cause-cancer>.
- US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>.
- Royal College of Physicians, London. Royal College of Physicians. Nicotine without smoke: Tobacco harm reduction. London: RCP; 2016. <https://www.rcp.ac.uk/improving-care/resources/nicotine-without-smoke-tobacco-harm-reduction/>.
- Benowitz NL, Hansson A, Jacob P 3rd. Cardiovascular effects of nasal and transdermal nicotine and cigarette smoking. *Hypertension* 2002 Jun;39(6):1107-12. doi: 10.1161/01.hyp.0000018825.76673.ea. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.hyp.0000018825.76673.ea?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed.
- Hubbard R, Lewis S, Smith C, Godfrey C, Smeeth L, Farrington P, Britton J. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke, and death. *Tob Control*. 2005 Dec;14(6):416-21. doi: 10.1136/tc.2005.011387. <https://tobaccocontrol.bmj.com/content/14/6/416.long>.
- Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation*. 2014 Jan 7;129(1):28-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003961. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003961?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed.
- Ford CL, Zlabek JA. Nicotine replacement therapy and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2005 May;80(5):652-6. doi: 10.4065/80.5.652. [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(11\)63097-8/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(11)63097-8/fulltext).
- Morris PB, Ference BA, Jahangir E, Feldman DN, Ryan JJ, Bahrami H, El-Chami MF, Bhakta S, Winchester DE, Al-Mallah MH, Sanchez Shields M, Deedwania P, Mehta LS, Phan BA, Benowitz NL. Cardiovascular effects of exposure to cigarette smoke and electronic cigarettes: clinical perspectives from the prevention of cardiovascular disease section leadership council and early career councils of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Sep 22;66(12):1378-91. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.037. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109715045775?via%3Dihub>.
- CDC-US Surgeon General Report 2010, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/>.
- McRobbie H, Hajek P. Nicotine replacement therapy in patients with cardiovascular disease: guidelines for health professionals. *Addiction* 2001 Nov;96(11):1547-51. doi: 10.1046/j.1360-0443.2001.961115472.x. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1360-0443.2001.961115472.x?sid=nlm%3Apubmed>.
- Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997 Jun;29(7):1422-31. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00079-x. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510979700079X?via%3Dihub>.
- Hijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Jan;300(1):H2-12. doi: 10.1152/ajpheart.00471.2010. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3023245/>.
- Tinken TM, Hijssen DH, Hopkins N, Black MA, Dawson EA, Minson CT, Newcomer SC, Laughlin MH, Cable NT, Green DJ. Impact of shear rate modulation on vascular function in humans. *Hypertension*. 2009 Aug;54(2):278-85. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134361. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134361?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed.
- McGowan CL, Levy AS, Millar PJ, Guzman JC, Morillo CA, McCartney N, Macdonald MJ. Acute vascular responses to isometric handgrip exercise and effects of training in persons medicated for hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Oct;291(4):H1797-802. doi: 10.1152/ajpheart.01113.2005. https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.01113.2005?rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed&rft_id=ori:rid:crossref.org.
- British Heart Foundation (BHF), <https://www.bhf.org.uk/informationsupport/heart-matters-magazine/news/e-cigarettes#:~:text=Nicotine%20and%20your%20heart&text=It%20does%20not%20cause%20acute,and%20are%20using%20nicotine%20replacement>.
- Tashkin DP. Smoking Cessation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Aug;36(4):491-507. doi: 10.1055/s-0035-1555610. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0035-1555610>.
- Rigotti NA. Smoking cessation in patients with respiratory disease: existing treatments and future directions. *Lancet Respir Med*. 2013 May;1(3):241-50. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70063-8. [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(13\)70063-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(13)70063-8/abstract).
- Mateos-Aparicio P, Rodríguez-Moreno A. The impact of studying brain plasticity. *Front Cell Neurosci*. 2019 Feb 27;13:66. doi: 10.3389/fncel.2019.00066. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6400842/>.
- Saleh ZT, Altarawneh FZ, Elshatarat RA, et al. Exploring the neurobiology of nicotine dependence and its implications for tobacco use Ttreatment: a literature review article. Preprints.org; 2023. DOI: 10.20944/preprints202306.2137.v1. <https://www.preprints.org/manuscript/202306.2137/v1>.



www.sipad.network