

# TABACCO & MALATTIA CORONARICA

- L'uso del tabacco, inclusa l'esposizione al fumo passivo, danneggia il sistema cardiovascolare.
- Circa 1,9 milioni di decessi evitabili per Cardiopatia Coronarica (CAD) all'anno (circa il 21% di tutti i decessi per CAD a livello globale) sono attribuibili all'uso del tabacco e all'esposizione al fumo passivo.
- I vantaggi di smettere di fumare sono sostanziali. Dopo aver smesso, ci sono benefici per la salute immediati e a lungo termine, che iniziano entro poche ore e durano nel tempo.
- Dopo 15 anni di astinenza da tabacco, l'eccesso di rischio di malattia coronarica si riduce a quello di una persona che non ha mai fumato.

## Cos'è la malattia coronarica (CAD)?

La malattia coronarica (CAD)<sup>1</sup> è una malattia in cui depositi di grasso costituiti da colesterolo e materiali cellulari si accumulano, sotto forma di placche, all'interno delle arterie coronarie che sono sulla superficie del cuore, e questo processo porta al restringimento delle arterie. Ciò riduce il flusso di sangue ricco di ossigeno al cuore, che può scatenare un attacco di cuore e può causare gravi danni al cuore o morte improvvisa<sup>1</sup>. Questo processo si evolve, spesso lentamente, per un lungo periodo, e molti individui affetti ne diventano consapevoli solo quando subiscono un grave attacco di cuore, l'infarto.

## Il problema CAD

Come per la maggior parte delle malattie croniche non trasmissibili, il problema CAD è complesso e influenzato da fattori personali, sociali e commerciali interrelati. Comportamenti malsani, come l'uso di tabacco, l'abuso di alcol, le diete malsane e l'inattività fisica costituiscono importanti esempi di tali fattori di rischio. Questi, assieme alla coesistenza di condizioni di salute come l'obesità e il diabete mellito, aumentano il rischio di sviluppo di CAD. CAD, la principale causa di morte e disabilità nel mondo, causa la perdita di 9,4 milioni di vite e oltre 203 milioni di anni di vita aggiustati per la disabilità (DALY) ogni anno<sup>2,3</sup>. Le disabilità causate da CAD includono angina e affaticamento, che possono limitare le capacità funzionali e compromettere la qualità della vita. Inoltre, la CAD è stata collegata a una diminuzione della produttività del lavoro con conseguente disagio emotivo<sup>4, 5</sup>. Inoltre, nella maggior parte dei paesi a basso e medio reddito, le famiglie potrebbero essere costrette a sopportare un significativo onere finanziario e, quindi, all'esigenza di incrementare il proprio carico di lavoro per compensare la disabilità del proprio familiare.

Sebbene non curabile, la CAD può essere gestita efficacemente con i farmaci e le relative cure mediche e procedure chirurgiche e affrontando i fattori di rischio, ad esempio smettendo di fumare.

## Definizioni

- **Tabacco da fumo:** qualsiasi prodotto o derivato del tabacco consumato attraverso un processo di combustione, incluso: sigarette di fabbrica, tabacco da rollare, sigari, *narghilè* (noti anche come pipe d'acqua), *kreteks* e *bidis*.
- **Tabacco senza fumo:** un prodotto, composto da tabacco tagliato, macinato, in polvere o in foglia, destinato ad essere posizionato nella cavità orale o nasale. Gli esempi includono: tabacco da fiuto, tabacco da mastico, *gutka*, *mishri* e *snus*.
- **Fumo passivo (Second Hand Smoking - SHS):** la combinazione di Fumo *mainstream* emesso dal fumatore e Fumo *side-stream* emesso nell'ambiente dall'estremità accesa della sigaretta o di altri prodotti combustibili del tabacco. Spesso, per descrivere l'esposizione a SHS, sono usati anche i termini "fumo passivo" o "fumo involontario".
- **Politiche antifumo:** politiche complete vietano completamente il fumo in tutti i luoghi pubblici posti all'interno, senza eccezioni per sale fumatori.
- **Sistema elettronico di rilascio della nicotina (ENDS):** qualsiasi dispositivo a batteria che riscalda una soluzione, o *e-liquid*, per generare un aerosol contenente aromi e nicotina.
- **Prodotto a tabacco riscaldato (HTP):** producono aerosol contenente nicotina e sostanze chimiche tossiche quando il tabacco viene riscaldato o il dispositivo con il tabacco è attivato. L'aerosol viene inalato attraverso l'aspirazione dal dispositivo.

## Fisiopatologia dell'uso del tabacco nella malattia coronarica

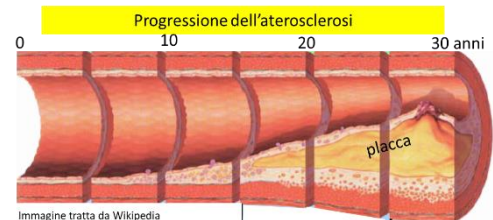
L'uso di prodotti del tabacco, incluso i prodotti da fumo e quelli senza fumo ed anche l'esposizione al fumo passivo, contribuisce a provocare CAD attraverso diversi meccanismi: l'infiammazione, la vasocostrizione, la maggiore coagulabilità del sangue e il ridotto apporto di ossigeno<sup>6-8</sup>.

Lipoproteine. Mentre danneggia direttamente le arterie coronarie<sup>6,7</sup>, il fumo aumenta anche i livelli delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e riduce i benefici delle lipoproteine ad alta densità (HDL) che rimuovono il colesterolo in eccesso depositato sulle pareti delle arterie, contribuendo così a un aumento dei depositi di grasso, con formazione di placche, all'interno delle arterie<sup>6,7</sup> - una malattia nota come aterosclerosi.

Placche arteriose. La placca dei fumatori presenta livelli di lipidi extracellulari più elevati, così che la placca diventa vulnerabile alla rottura<sup>9</sup>. La presenza della lesione dell'endotelio, lo strato di tessuto che ricopre la parete arteriosa, assieme alla sua disfunzione, favorisce l'adesione delle piastrine alla placca, provocando la formazione di un coagulo di sangue - un processo noto come trombosi.

Trombosi. Il fumo di tabacco induce uno stato di ipercoagulabilità del sangue che, a sua volta, aumenta il rischio di trombosi acuta. La trombosi, mediata dal fumo, è un fattore importante nella patogenesi di eventi cardiovascolari acuti (infarto del miocardio e ictus cerebrale)<sup>6</sup>. D'altra parte, i trombi delle coronarie riducono l'apporto di nutrienti e ossigeno al muscolo cardiaco, alterando il suo trofismo, cioè il suo stato di nutrizione, con conseguente grave disabilità o morte improvvisa.

La stimolazione del sistema nervoso simpatico e del cuore causata dalla nicotina aumenta la richiesta di ossigeno miocardico, il che può causare angina. I fumatori hanno maggiori probabilità di sperimentare un evento cardiovascolare acuto in giovane età e precocemente nel corso della loro malattia<sup>6</sup>.



## Anche il fumo passivo e il tabacco senza fumo danneggiano le arterie coronarie

Gli effetti dell'esposizione a fumo passivo sul cuore sono grandi quasi quanto gli effetti del fumo aspirato attivamente dal fumatore e, in gran parte, sono il risultato dei medesimi meccanismi biologici<sup>10</sup>. Basta un'ora di esposizione a fumo passivo per danneggiare lo strato interno delle arterie coronarie<sup>11</sup>, con aumento del rischio di infarto.

I prodotti del tabacco senza fumo sono dannosi per la salute del cuore; contengono oltre 2000 composti chimici, inclusa la nicotina<sup>6,12-15</sup>, metalli tossici, come cadmio e nichel<sup>16</sup> e altri additivi, come la liquirizia, che rendono il tabacco senza fumo più desiderabile ed hanno un effetto negativo sul sistema cardiovascolare<sup>12</sup>. È stato dimostrato che il tabacco senza fumo può provocare aumento della pressione del sangue e ipertensione cronica, principali fattori di rischio per CAD<sup>17-19</sup>.

## Fumo di tabacco e cardiopatia coronarica

Esiste un legame causale ben consolidato tra fumo di tabacco e morbosità e mortalità correlate a CAD. La malattia contribuisce a 9,4 milioni, o 16,6%, dei 56 milioni di decessi annuali globali<sup>2</sup>. Il fumo è responsabile di 1,62 milioni, o il 18%, di morti per CAD a livello globale<sup>20</sup> e causa danni sostanziali alla salute stimati in 40,6 milioni di DALY [anni di vita persi per morte prematura e disabilità] per CAD<sup>20</sup>.

Il rischio di danni al sistema cardiovascolare aumenta con la durata del fumo e con il numero e tipo di prodotti del tabacco consumato. La forte relazione dose-risposta non è, tuttavia, lineare<sup>6</sup>: il rischio è già elevato anche a bassi livelli di esposizione, quelli di chi fuma solo una sigaretta al giorno che hanno un rischio di CAD che è la metà del rischio delle persone che fumano 20 o più sigarette al giorno<sup>21</sup>.

Al di là del suo ruolo di importante e indipendente fattore di rischio di CAD, il fumo di tabacco svolge un'azione sinergica con altri importanti fattori di rischio per CAD, come il colesterolo alto nel sangue, l'ipertensione e il diabete mellito<sup>22,23</sup>.

## Fumo passivo e malattia coronarica

Si stima che 382.000 persone siano morte di CAD nel 2017, a causa dell'esposizione a fumo passivo<sup>20</sup>, il che rappresenta il 4,3% di tutti i decessi per malattia coronarica e il 31% di tutti i decessi da esposizione a fumo passivo<sup>20</sup>. Inoltre, secondo le stime, l'esposizione a fumo passivo, nello stesso 2017, il fumo passivo era responsabile di 8,8 milioni di DALY perso per CAD<sup>20</sup>.

Varie revisioni sistematiche e meta-analisi indicano che gli adulti esposti a fumo passivo, nei paesi a basso e medio reddito, hanno il 23-30% di aumento del rischio di sviluppare CAD<sup>10,24-28</sup>. Studi di coorte, condotti negli anni '70 e '80 in più paesi, dimostrano gli effetti negativi dell'esposizione dei bambini a fumo passivo, per quanto riguarda lo sviluppo di malattie cardiovascolari, incluso aterosclerosi a esordio precoce<sup>29-31</sup>.

La sfida in questi studi è la difficoltà di valutare accuratamente la durata dell'esposizione a fumo passivo. La durata cumulativa dell'esposizione al fumo passivo può essere notevolmente superiore a quella stimata durante il periodo di studio<sup>10</sup>, il che può causare la sottostima del reale rischio e impatto dell'esposizione a fumo passivo su CAD<sup>10</sup>.

## Tabacco senza fumo e cardiopatia coronarica

L'OMS ha stimato che almeno 380 milioni della popolazione del mondo usa prodotti del tabacco senza fumo (13 milioni di ragazzi di età compresa tra 13 e 15 anni e 367 milioni di adulti dai 15 anni in su) (32). Sebbene il maggior numero di consumatori di tabacco senza fumo si trova nel sud-est asiatico, è stato documentato che l'uso del tabacco senza fumo è sempre più diffuso anche in altre regioni del mondo (14, 32-34).

La ricerca sugli effetti sulla salute dell'uso di prodotti del tabacco senza fumo è relativamente recente e i risultati sono meno consistenti rispetto ai prodotti del tabacco combustibili.

Gli studi dimostrano un'associazione tra uso di tabacco senza fumo e malattie cardiache fatali e non fatali, in Asia. Tuttavia, tali associazioni generalmente non si osservano in Europa (13, 15, 35-39). Uno studio caso-controllo del 2006 (analisi INTERHEART di dati da 52 paesi) ha riscontrato che, tenendo conto dello stato di fumatore, i consumatori di tabacco senza fumo in Asia avevano un rischio di malattie cardiache fatali aumentato (odds ratio (OR) 1,57, intervallo di confidenza al 95% (CI): 1,24-2,00)<sup>40</sup>. Inoltre, una metanalisi del 2016 ha prodotto per l'Asia risultati simili (OR 1,40, IC 95%: 1,01-1,95) ma ha rilevato un'assenza di effetto in Europa (OR 0,91, IC95%: 0,83-1,01). Ciò è stato confermato anche da uno studio del 2018, che ha dimostrato una chiara associazione tra uso di tabacco senza fumo e malattie cardiache non mortali nei paesi del sud-est asiatico (rischio relativo (RR) 1,30, IC 95%: 0,39-2,21), in particolare in Pakistan (RR 1,59, IC95%: 1,34-1,83), ma non per i consumatori di tabacco da fiuto (RR 0,92, IC 95%: 0,81-1,03)<sup>15</sup>. Questi due studi confermano alcune analisi *pooled*<sup>41-43</sup>, condotte sulla base di studi di coorte svedesi, che non hanno evidenziato alcuna relazione tra l'uso corrente dello snus e lo sviluppo dell'infarto acuto del miocardio. Le ragioni di queste differenze non sono chiare e sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere la relazione tra consumo di tabacco senza fumo e rischio di malattie cardiache fatali o non fatali, in diverse parti del mondo.

Il crescente corpo di prove è stato riassunto nel [Rapporto globale 2015 sul carico di malattie dovute a uso di tabacco senza fumo](#). Con dati da 113 paesi, il rapporto stima che 204.000 decessi (2,4% di tutti i decessi per CAD nel 2010) può essere attribuito all'uso del tabacco senza fumo. Il rapporto stima anche che l'uso del tabacco senza fumo ha contribuito al *global burden of disease* per circa 4,7 milioni di DALY persi a causa di CAD nel 2010<sup>14</sup>.

## Nicotina dai prodotti del tabacco nuovi ed emergenti e cardiopatia coronarica

Più recentemente, nuovi prodotti del tabacco sono diventati disponibili in vari paesi. Questi includono dispositivi che erogano nicotina (ENDS) e prodotti a tabacco riscaldato (HTP).

**ENDS**, prodotti comunemente noti come "sigarette elettroniche", sono dispositivi a batteria che riscaldano una soluzione contenente nicotina (o *e-liquid*), glicole propilenico e glicerina vegetale (44-46) per generare un aerosol che viene inalato dall'utente. L'aerosol contiene particelle ultrafini e sostanze tossiche simili a quelle trovate nel fumo di tabacco, ma generalmente a livelli inferiori.

**HTP**, definiti anche "Heat not Burn" (cioè: riscalda non brucia) sono prodotti a base di tabacco che producono, quando il tabacco viene riscaldato o quando il dispositivo contenente tabacco è attivato, aerosol contenente nicotina e sostanze chimiche tossiche. Questi aerosol vengono inalati dagli utenti succhiando o aspirando dal dispositivo.

L'aerosol contiene la nicotina che crea forte dipendenza, nonché additivi non derivati dal tabacco, che sono spesso aromatizzati.

Il tabacco può essere nella forma di sigarette appositamente progettate (ad es. bastoncini da riscaldare: heat stick e neo stick) oppure *pod* o *plug*<sup>47</sup>. Le emissioni HTP contengono nicotina e sostanze chimiche simili alle sostanze tossiche presenti nel fumo di sigaretta, ma generalmente a livelli inferiori.

L'esposizione alla nicotina e alle sostanze tossiche non solo mettono gli utenti a rischio di complicazioni di salute, ma mette anche in pericolo gli astanti attraverso l'inalazione di emissioni di seconda mano.

Un recente studio, condotto dall'industria del tabacco, afferma che le ENDS sono meno dannose delle sigarette<sup>48,49</sup>. Sebbene sia possibile che ENDS siano meno tossiche delle sigarette convenzionali, esse non sono innocue e il loro uso comporta rischi così come l'esposizione di seconda mano<sup>50,51</sup>.

Le ENDS sono associate ad aumento del rischio di malattie cardiovascolari<sup>52,53</sup>. Le sostanze tossiche contenute in questi prodotti possono portare a una ridotta funzione endoteliale, restringimento delle arterie, aumento della frequenza cardiaca e aumento della pressione del sangue<sup>46,54,55</sup>.

Gli aerosol prodotti da ENDS contengono sostanze chimiche tossiche dannose sia per gli utenti che per gli astanti, e comportano rischi per la loro salute<sup>51,56</sup>. Se consumate non in alternativa, bensì insieme alle sigarette convenzionali, la pratica più comune tra gli utenti di ENDS, gli effetti negativi sulla salute dei due prodotti sono combinati<sup>57</sup>. C'è un urgente bisogno di ricerca scientificamente solida per determinare gli effetti a lungo termine sulla salute dell'esposizione diretta e di quella di seconda mano alle emissioni di questi prodotti.

### **Impatto di specifici interventi di controllo del tabacco sulla malattia coronarica cardiaca**

È stato dimostrato che le misure di controllo del tabacco producono sostanziali benefici per la salute del cuore.

- L'aumento della tassazione del tabacco, ad esempio, è stato associato direttamente a una riduzione del consumo di tabacco, portando così a una migliore salute del cuore<sup>58</sup>.
- Campagne mediatiche anti-tabacco, e le avvertenze grafiche, hanno portato a una migliore consapevolezza dei pericoli del consumo di tabacco per la salute del cuore.
- Anche se questi interventi hanno avuto successo nel ridurre il consumo di tabacco, questo rimane un prodotto capace di creare una forte dipendenza, ragion per cui - per smettere - molte persone hanno bisogno di aiuto. I governi possono aiutarle facendo rispettare la legislazione per luoghi pubblici senza fumo e fornendo servizi di supporto per supportare i consumatori a tirarsi fuori dalla dipendenza. Un gran numero di persone non è ancora consapevole dei rischi<sup>59</sup>, per cui è necessario fare di più per aumentare la consapevolezza degli effetti nocivi del tabacco. Gli



interventi per smettere di fumare sono una misura efficace per prevenire e ridurre la malattia coronarica e la spesa sanitaria sia a breve che a lungo termine<sup>60, 61</sup>. Il rischio in eccesso di CAD si dimezza dopo un anno di astinenza dal tabacco e, dopo 15 anni di astinenza, il rischio di malattie cardiache è simile a quello di un non fumatore<sup>62</sup>.

- Anche luoghi pubblici senza fumo producono benefici per la salute, come la riduzione di eventi coronarici acuti, ricoveri ospedalieri e decessi a seguito dell'implementazione della legislazione per ambienti liberi dal fumo (63-69).

Uno studio del 2013 in India<sup>70</sup> ha concluso che una combinazione di legislazione antifumo e aumentata tassazione del tabacco potrebbe evitare il 25% degli attacchi di cuore e di ictus cerebrali in 10 anni. Una metanalisi del 2013 ha concluso che, a seguito dell'implementazione di una legislazione antifumo completa, il rischio di infarto acuto del miocardio si è ridotto del 13% (RR pool 0,87, IC 95%: 0,84-0,91)<sup>65</sup>. Allo stesso modo, una metanalisi ha identificato una riduzione del 12% delle ospedalizzazioni per eventi coronarici acuti a seguito dell'attuazione della legislazione antifumo (RR 0,88, IC95%: 0,85-0,90)<sup>69</sup>. Anche questo studio ha scoperto che una legislazione antifumo completa (divieto di fumo completo nei luoghi pubblici, compresi bar e ristoranti) era associata a una maggiore riduzione di ricoveri in ospedale per eventi coronarici acuti (14%) rispetto ai divieti di fumo parziali (8%)<sup>69</sup>. Una revisione Cochrane del 2016 ha confermato che la messa in atto del divieto di fumo nei locali pubblici si associa a riduzione di ricoveri ospedalieri - sia dei fumatori che dei non fumatori - correlati al fumo<sup>71</sup>.

### **Azioni a livello di popolazione**

Le malattie cardiache legate al tabacco causano importanti costi sia a livello sia sociale che personale. Noi raccomandiamo la Convenzione quadro dell'OMS sul tabacco Control (WHO FCTC)<sup>72</sup> come strumento preminente per l'attuazione di misure di controllo del tabacco evidence-based.

Per aiutare i paesi a implementare la Convenzione, l'OMS ha introdotto il pacchetto di politiche MPOWER nel 2008. MPOWER è un set di sei misure di controllo del tabacco e di riduzione della domanda, che corrispondono a uno o più articoli della Convenzione. L'OMS tiene traccia dello stato di attuazione delle misure MPOWER nel rapporto biennale sull'epidemia globale di tabacco<sup>73</sup>.

Nel 2017, l'assemblea sanitaria mondiale ha anche approvato una serie di *best buys* (letteralmente: i migliori acquisti)<sup>74</sup> e altri interventi consigliati ai governi affinché li adottino per la prevenzione e controllo delle malattie non trasmissibili.

L'implementazione di misure efficaci per il controllo del tabacco certo porterebbe a riduzioni non solo del consumo di tabacco, ma anche delle morbosità e mortalità da malattie cardiache causate dal tabacco. La prevenzione delle morti per malattia coronarica causate dal tabacco richiede un approccio globale e multisetoriale, comprendente il coinvolgimento dei sistemi sanitari.

Incorporando il sostegno alla cessazione del tabacco nel contesto assistenziale della salute primaria, i paesi si posizionano meglio per fornire ai fumatori informazioni di buona qualità e buoni livelli di sostegno, e aumentano l'offerta dei loro servizi.

Il livello di assistenza specialistico: cardiologi e strutture cardiologiche possono supportare questi sforzi incarnando un modello di vita senza tabacco, non usando tabacco e assicurando che tutte le strutture sanitarie, istituzioni accademiche, conferenze, organizzazioni e strutture di formazione siano 100% libere da tabacco e da fumo<sup>75</sup>. Anche nel dominio delle politiche, esse possono supportare il controllo del tabacco sostenendo attivamente l'attuazione completa della Convenzione dell'OMS.

Fornitori di assistenza sanitaria, compresa la medicina generale infermieri, infermieri, farmacisti e cardiologi e le organizzazioni sanitarie dovrebbero sensibilizzare la popolazione relativamente ai danni al sistema cardiovascolare causati dall'uso del tabacco e dall'esposizione a fumo passivo, ed anche sui benefici di smettere di fumare.

## Azione a livello individuale

I fumatori dovrebbero rispettare le politiche antifumo e tutti dovrebbero sostenere amici, familiari e colleghi che vogliono smettere di fumare o di usare prodotti del tabacco.

Per gli adulti che usano il tabacco, la combinazione di interventi comportamentali più terapia farmacologica è ciò che viene consigliato dai professionisti della salute per massimizzare i tassi di cessazione (76). I non fumatori dovrebbero richiedere l'applicazione di una legislazione antifumo per tutti i locali pubblici e assicurarsi di non essere esposti a fumo passivo a casa, al lavoro o in luoghi pubblici all'interno.

Per le azioni a livello individuale, vedi: WHO FCTC <http://www.who.int/fctc/en/>; WHO Tobacco Free Initiative (TFI) <http://www.who.int/tobacco>; World Heart Federation <http://www.world-heartfederation.org/>

**Fonte: Puig-Cotado F, Tursan d'Espaignet E, St Claire S, Bianco E, Bhatti L, Schotte K et al. Tobacco and coronary heart disease: WHO tobacco knowledge summaries. Geneva: World Health Organization; 2020**

**Precisazione:** *Questa traduzione è stata effettuata da Tobacco Endgame e non dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), la quale non è responsabile del contenuto o dell'accuratezza della traduzione. L'edizione originale inglese resta l'edizione vincolante e autentica.*

## Metodi

Nella preparazione del presente documento, è stata condotta una vasta ricerca della letteratura scientifica, selezionando revisioni sistematiche e altri articoli che riportano investigazioni sulla relazione tra uso del tabacco ed esposizione a fumo passivo con la Cardiopatia Coronarica.

Tra i criteri di inclusione c'erano i seguenti: (a) popolazione umana in studio, (b) malattie cardiache, (c) uso di tabacco (sia da fumo che senza fumo) o esposizione a fumo passivo (Second Hand Smoke o fumo di tabacco ambientale) in qualsiasi momento nel corso della vita.

La selezione degli studi non è stata limitata a particolari disegni dello studio né a una particolare lingua; tuttavia, sono stati identificati gli studi in lingue diverse dall'inglese sono pochissimi.

## Riferimenti

1. Mendis S, Puska P, Norrving B, editors. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization;2011.
2. Global health estimates 2016: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. 2018. accessed). Geneva, World Health Organization; 2018 ([https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index1.html](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html), accessed 23 October 2019).
3. Global health estimates 2016: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. Geneva, World Health Organization; 2018 ([https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index1.html](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html), accessed 23 October 2019).
4. Mital A, Desai A. Return to work after a coronary event. *J Cardiopulm Rehabil.* 2004;24:365–73.
5. Huffman MD, Rao KD, Pichon-Riviere A, Zhao D, Harikrishnan S, Ramaiya K et al. A cross-sectional study of the microeconomic impact of cardiovascular disease hospitalization in four low- and middle income countries. *PLoS One.* 2011;6:e20821. doi: 10.1371/journal.pone.0020821.
6. United States Department of Health and Human Services. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2010. 2010.accessed).
7. Csordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:219–30. doi:10.1038/nrcardio.2013.8.
8. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:1. doi: 10.1161/ATV.000000000000016.
9. Barua RS, Ambrose JA. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:1460–7. doi: 10.1161/ATVB.112.300154.
10. United States Department of Health and Human Services. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2006.
11. Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, Tokai K, Muro T, Yoshiyama M et al. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA.* 2001;286:436–41.
12. Gupta R, Gurm H, Bartholomew JR. Smokeless tobacco and cardiovascular risk. *Arch Intern Med.* 2004;164:1845–9. doi: 10.1001/archinte.164.17.1845.
13. Piano MR, Benowitz NL, Fitzgerald GA, Corbridge S, Heath J, Hahn E et al. Impact of smokeless tobacco products on cardiovascular disease: implications for policy, prevention, and treatment: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122:1520–44. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181f432c3.
14. Siddiqi K, Shah S, Abbas SM, Vidyasagan A, Jawad M, Dogar O et al. Global burden of disease due to smokeless tobacco consumption in adults: analysis of data from 113 countries. *BMC Med.* 2015;13:194. doi: 10.1186/s12916-015-0424-2.
15. Gupta R, Gupta S, Sharma S, Sinha DN, Mehrotra R. Risk of coronary heart disease among smokeless tobacco users: results of systematic review and meta-analysis of global data. *Nicotine Tob Res.* 2018. doi:10.1093/ntr/nty002.
16. Pappas RS, Stanfill SB, Watson CH, Ashley DL. Analysis of toxic metals in commercial moist snuff and alaskan iqmik. *J Anal Toxicol.* 2008;32:281–91.
17. Hergens MP, Lambe M, Pershagen G, Ye W. Risk of hypertension amongst Swedish male snuff users: a prospective study. *J Intern Med.* 2008;264:187–94. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01939.x.



18. Pandey A, Patni N, Sarangi S, Singh M, Sharma K, Vellimana AK et al. Association of exclusive smokeless tobacco consumption with hypertension in an adult male rural population of India. *Tob Induc Dis*. 2009;5:15. doi: 10.1186/1617-9625-5-15.
19. Anand A, Sk MIK. The risk of hypertension and other chronic diseases: Comparing smokeless tobacco with smoking. *Front Public Health*. 2017;5. doi: 10.3389/fpubh.2017.00255.
20. GRF Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1923–94. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
21. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenković D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ*. 2018;360:j5855.
22. United States Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking. Cardiovascular disease: a report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 1983.
23. McInnes GT. Hypertension and coronary artery disease: cause and effect. *J Hypertens Suppl*. 1995;13:S49–S56.
24. Öberg M, Woodward A, Jaakkola MS, Peruga A, Prüss-Ustün A. Global estimate of the burden of disease from second-hand smoke. Geneva: World Health Organization; 2010.
25. Rossi M, Negri E, La Vecchia C, Campos H. Smoking habits and the risk of non-fatal acute myocardial infarction in Costa Rica. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18:467–74. doi: 10.1177/1741826710389381.
26. Olasky SJ, Levy D, Moran A. Second hand smoke and cardiovascular disease in low and middle income countries: a case for action. *Glob Heart*. 2012;7:151–60.e5. doi: 10.1016/j.gheart.2012.05.002.
27. United States Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: 50 years of progress. A report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2014.
28. Lv X, Sun J, Bi Y, Xu M, Lu J, Zhao L et al. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;199:106–15. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.011.
29. Metsios GS, Flouris AD, Angioi M, Koutedakis Y. Passive smoking and the development of cardiovascular disease in children: a systematic review. *Cardiol Res Pract*. 2010; 587650. doi: 10.4061/2011/587650.
30. West HW, Juonala M, Gall SL, Kähönen M, Laitinen T, Taittonen L et al. Exposure to parental smoking in childhood is associated with increased risk of carotid atherosclerotic plaque in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2015;131:1239–46. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013485.
31. West HW, Gall SL, Juonala M, Magnussen CG. Is passive smoking exposure in early life a risk factor for future cardiovascular disease? *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2015;9:42. doi: 10.1007/s12170-015-0471-4.
32. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000–2025, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2018.
33. Zhang LN, Yang YM, Xu ZR, Gui QF, Hu QQ. Chewing substances with or without tobacco and risk of cardiovascular disease in Asia: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2010;11:681–9. doi: 10.1631/jzus. B1000132.
34. Sinha DN, Agarwal N, Gupta PC. Prevalence of smokeless tobacco use and number of users in 121 countries. *Br J Med Med Res*. 2015;9:21. doi: 10.9734/BJMMR/2015/16285.



35. Boffetta P, Straif K. Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. *BMJ*.2009;339:b3060.
36. Yatsuya H, Folsom AR, ARIC Investigators. Risk of incident cardiovascular disease among users of smokeless tobacco in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*. 2010;172:600–5. doi: 10.1093/aje/kwq191.
37. Hergens MP, Alfredsson L, Bolinder G, Lambe M, Pershagen G, Ye W. Long-term use of Swedish moist snuff and the risk of myocardial infarction amongst men. *J Intern Med*. 2007;262:351–9. doi:10.1111/j.1365–2796.2007.01816.x.
38. Vidyasagan AL, Siddiqi K, Kanaan M. Use of smokeless tobacco and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:1970–81. doi: 10.1177/2047487316654026
39. Sinha DN, Suliankatchi RA, Gupta PC, Thamarangsi T, Agarwal N,Parascandola M et al. Global burden of all-cause and cause-specific mortality due to smokeless tobacco use: systematic review and meta-analysis. *Tob Control*. 2018;27:35–42. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053302.
40. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 2006;368:647–58. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69249-0.
41. Hergens MP, Ahlbom A, Andersson T, Pershagen G. Swedish moist snuff and myocardial infarction among men. *Epidemiology*. 2005;16:12–6.
42. Wennberg P, Eliasson M, Hallmans G, Johansson L, Boman K, Jansson JH. The risk of myocardial infarction and sudden cardiac death amongst snuff users with or without a previous history of smoking. *J Intern Med*. 2007;262:360–7. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01813.x.
43. Hansson J, Galanti MR, Hergens MP, Fredlund P, Ahlbom A, Alfredsson L et al. Use of snus and acute myocardial infarction: pooled analysis of eight prospective observational studies. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:771–9. doi: 10.1007/s10654-012-9704-8.
44. Lippi G, Favalaro EJ, Meschi T, Mattiuzzi C, Borghi L, Cervellin G. Ecigarettes and cardiovascular risk: beyond science and mysticism. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:60–5. doi: 10.1055/s-0033-1363468.
45. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation*. 2014;129:1972–86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.007667.
46. Qasim H, Karim ZA, Rivera JO, Khasawneh FT, Alshbool FZ. Impact of electronic cigarettes on the cardiovascular system. *J Am Heart Assoc*. 2017;6. doi: 10.1161/JAHA.117.006353.
47. Heated tobacco products (HTPs) information sheet. In: WHO/Tobacco Free Initiative [website]. Geneva: World Health Organization; 2019 ([https://www.who.int/tobacco/publications/prod\\_regulation/heated-tobacco-products/en/](https://www.who.int/tobacco/publications/prod_regulation/heated-tobacco-products/en/), accessed 6 November 2019).
48. Weitkunat R, Lee PN, Baker G, Sponsiello-Wang Z, González-Zuloeta Ladd AM, Lüdicke F. A novel approach to assess the population health impact of introducing a modified risk tobacco product. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015;72:87–93. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.03.011.
49. Max WB, Sung HY, Lightwood J, Wang Y, Yao T. Modelling the impact of a new tobacco product: Review of Philip Morris International’s population health impact model as applied to the IQOS heated tobacco product. *Tob Control*. 2018;27:s82–s6. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054572.
50. Osei AD, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Dzaye O, Uddin SMI, Benjamin EJ et al. Association between e-cigarette use and cardiovascular disease among never and current combustible-cigarette smokers. *Am J Med*. 2019;132(8):949–54:e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.02.016.
51. Electronic nicotine delivery systems and electronic non-nicotine delivery systems (ENDS/ENNDS) (report to the seventh session of the Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco

- Control (Delhi, India, 7–12 November 2016)). Geneva: World Health Organization; 2016 (FCTC/COP/7/11; <https://www.who.int/fctc/cop/cop7/Documentation-Main-documents/en/>, accessed 25 October 2019).
52. Alzahrani T, Pena I, Temesgen N, Glantz SA. Association between electronic cigarette use and myocardial infarction. *Am J Prev Med.* 2018;55:455–61. doi: 10.1016/j.amepre.2018.05.004.
  53. Bhatta DN, Glantz SA. Electronic cigarette use and myocardial infarction among adults in the US Population Assessment of Tobacco and Health. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012317. doi: 10.1161/JAHA.119.012317.
  54. 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029153.
  55. 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. doi:10.1161/JAHA.118.010455.
  56. Electronic nicotine delivery systems (report to the sixth session of the Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control (Moscow, Russian Federation, 13–18 October 2014)). Geneva: World Health Organization; 2014 ([http://apps.who.int/gb/fctc/E/E\\_cop6.htm](http://apps.who.int/gb/fctc/E/E_cop6.htm), accessed 25 October 2019).
  57. Wang JB, Olgin JE, Nah G, Vittinghoff E, Cataldo JK, Pletcher MJ et al. Cigarette and e-cigarette dual use and risk of cardiopulmonary symptoms in the Health eHeart Study. *PLoS One.* 2018;13:e0198681. doi:10.1371/journal.pone.0198681.
  58. United States National Cancer Institute and World Health Organization. The economics of tobacco and tobacco control (National Cancer Institute Tobacco Control Monograph No. 21; NIH Publication No. 16-CA-8029A). Bethesda, MD: United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; and Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://cancercontrol.cancer.gov/brp/tcrb/monographs/21/>, accessed 25 October 2019).
  59. Ahluwalia IB, Smith T, Arrazola RA, Palipudi KM, Garcia de Quevedo I, Prasad VM et al. Current tobacco smoking, quit attempts, and knowledge about smoking risks among persons aged  $\geq 15$  years – Global Adult Tobacco Survey, 28 countries, 2008–2016. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67:1072–6. doi: 10.15585/mmwr.mm6738a7.
  60. Lightwood J. The economics of smoking and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;46:39–78.
  61. Hurley SF. Short-term impact of smoking cessation on myocardial infarction and stroke hospitalisations and costs in Australia. *Med J Aust.* 2005;183:13–7.
  62. United States Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. Bethesda, MD: United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 1990.
  63. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1249–55. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.022.
  64. Mackay DF, Irfan MO, Haw S, Pell JP. Meta-analysis of the effect of comprehensive smoke-free legislation on acute coronary events. *Heart.* 2010;96:1525–30. doi: 10.1136/hrt.2010.199026.
  65. Lin H, Wang H, Wu W, Lang L, Wang Q, Tian L. The effects of smoke-free legislation on acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2013;13:529. doi: 10.1186/1471-2458-13-529.
  66. Tan CE, Glantz SA. Association between smoke-free legislation and hospitalizations for cardiac, cerebrovascular, and respiratory diseases: a meta-analysis. *Circulation.* 2012;126:2177–83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.121301

67. Juster HR, Loomis BR, Hinman TM, Farrelly MC, Hyland A, Bauer UE et al. Declines in hospital admissions for acute myocardial infarction in New York State after implementation of a comprehensive smoking ban. *Am J Public Health*. 2007;97:2035–9. doi: 10.2105/AJPH.2006.099994.
68. Callinan JE, Clarke A, Doherty K, Kelleher C. Legislative smoking bans for reducing secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD005992. doi: 10.1002/14651858.CD005992.pub2.
69. Jones MR, Barnoya J, Stranges S, Losonczy L, Navas-Acien A. Cardiovascular events following smoke-free legislations: an updated systematic review and meta-analysis. *Curr Environ Health Rep*. 2014;1:239–49. doi: 10.1007/s40572-014-0020-1.
70. Basu S, Glantz S, Bitton A, Millett C. The effect of tobacco control measures during a period of rising cardiovascular disease risk in India: a mathematical model of myocardial infarction and stroke. *PLoS Med*. 2013;10:e1001480. doi: 10.1371/journal.pmed.1001480.
71. Frazer K, Callinan JE, McHugh J, van Baarsel S, Clarke A, Doherty K et al. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(2):CD005992.
72. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Geneva: World Health Organization; 2003 ([https://www.who.int/fctc/text\\_download/en/](https://www.who.int/fctc/text_download/en/), accessed 25 October 2019).
73. WHO report on the global tobacco epidemic, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; [https://www.who.int/tobacco/global\\_report/en/](https://www.who.int/tobacco/global_report/en/), accessed 25 October 2019).
74. Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020. Geneva: World Health Organization; 2013 ([https://www.who.int/nmh/events/ncd\\_action\\_plan/en/](https://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/), accessed 25 October 2019).
75. Cardiovascular harms from tobacco use and secondhand smoke: global gaps in awareness and implications for action. Waterloo and Geneva; ITC Project, World Health Organization and World Heart Federation; 2012 ([https://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/cardiovascular\\_harms\\_tobacco\\_use/en/](https://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/cardiovascular_harms_tobacco_use/en/), accessed 25 October 2019).
76. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):e177–e232. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.010.

[www.who.int / tabacco](http://www.who.int/tabacco)