

La trappola del mentolo nel fumo di tabacco

Vincenzo Zagà, Giovanni Pistone, Liborio M. Cammarata

Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) vi sono 1,3 miliardi di fumatori nel mondo, 8,2 milioni/anno [1] dei quali muoiono per cause correlate al fumo di tabacco attivo e passivo. In Italia, per le stesse cause, si registrano circa 90mila morti all'anno [2].

L'industria del tabacco da molto tempo opera per rendere sempre più appetibili i propri prodotti al fine di aumentare, o perlomeno mantenere, il numero di consumatori.

Negli anni Sessanta, la Philip Morris International Inc. (PMI) lanciò sul mercato sigarette con nicotina addizionata ad ammoniaca [3], al fine di renderla più facilmente assorbibile e quindi maggiormente capace di indurre la dipendenza chimica da tabacco.

Tale artificio fu scoperto ed eliminato in seguito alle rivelazioni di Jeff Wigand, un *insider* della Brown & Williamson, che condussero a un processo ove tali dati furono

evidenziati e autenticati attraverso i documenti confidenziali e *top secret* desecretati per legge da un tribunale statunitense [4,5].

Negli stessi anni erano cominciate anche le "grandi manovre" per reclutare nuovi clienti tra le fasce più giovani di popolazione dei Paesi a medio/basso economia e, in particolare, tra le componenti di sesso femminile. I prodotti a base di tabacco sono stati modificati nelle loro proprietà organolettiche con l'utilizzo di aromi e additivi che impattassero positivamente soprattutto su gusto e olfatto dei consumatori. Fra essi, il mentolo riveste da decenni un ruolo di primo piano e ne sono state studiate diverse caratteristiche in merito al proprio ruolo nell'innescare e nel mantenimento della dipendenza da tabacco. Il mentolo è un alcool chirale che a temperatura ambiente si presenta come un solido bianco dall'odore caratteristico. È un composto con proprietà irritanti, rinfrescanti e analgesiche, estratto dall'olio essenziale della menta

The menthol trap in tobacco/nicotine smoke

Vincenzo Zagà, Giovanni Pistone, Liborio M. Cammarata

According to data from the World Health Organization (WHO), there are 1.3 billion smokers in the world, 8.2 million / year [1] of which die from causes related to active and passive tobacco smoking. In Italy, for the same causes, there are about 90,000 deaths per year [2].

The tobacco industry has been working for a long time to make its products increasingly attractive in order to increase, or at least maintain, the number of consumers. In the 1960s, Philip Morris International Inc. (PMI) launched cigarettes with nicotine added to ammonia [3] on the market, in order to make it more easily absorbable and therefore more capable of inducing chemical addiction to tobacco.

This artifice was discovered and eliminated following the revelations of Jeff Wigand, an insider of Brown & Williamson, which led to a trial where such data were evi-

denced and authenticated through objective documentation [4, 5].

In the same years, the "big maneuvers" to recruit new customers among the younger population groups of medium/low-income countries and, in particular, among female consumers, had also begun. Tobacco products have been modified in their organoleptic properties with the use of flavourings and additives that have a positive impact especially on consumers' taste and smell. Among them, menthol has played a leading role for decades and various characteristics regarding its role in triggering and maintaining tobacco addiction, have been studied.

Menthol is a chiral alcohol which, at room temperature, appears as a white solid with a characteristic odour. It is a compound with irritating, refreshing and analgesic properties, extracted from the essential oil of peppermint. It is present in 90% of cigarettes, albeit in different quantities:

piperita o dalla menta campestre. È presente nel 90% delle sigarette, anche se in diverse concentrazioni: allo 0,03% rispetto al peso in tabacco/sigaretta in quelle non mentolate, fino all'1% in quelle ove è percepibile, ovvero quelle mentolate. 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.

Essendo sempre più evidenti le loro azioni di rinforzo sulla dipendenza da tabacco, l'Unione europea (UE) ha emanato nel 2014 una direttiva *ad hoc* ai sensi della quale, a partire dal 2016, tutti gli additivi avrebbero dovuto essere eliminati nei prodotti del tabacco, a eccezione del mentolo, per il quale i produttori ottennero una proroga fino al 20 maggio 2020 [6]. Ma "fatta la legge trovato l'inganno". Infatti, tale disposizione è oggi aggirata con l'immissione sul mercato di filtri al mentolo e di alcuni tipi di sigarette che possiedono nel filtro una piccola capsula contenente mentolo, da schiacciare al momento voluto per ottenere un gusto e un odore più gradevoli dal fumo di sigaretta aspirato e avere un alito profumato e fresco alla fine del consumo [7].

Diversi studi sono stati condotti negli ultimi anni per cercare di suffragare con l'imparzialità dei dati scientifici quello che era già ipotizzato, ovvero che il mentolo influisce,



scie, attraverso precisi meccanismi di azione diretta o indiretta, su diversi parametri riguardanti la salute pubblica, in base al ruolo giocato nella dipendenza da tabacco e da prodotti alternativi alla sigaretta.

L'azione del mentolo nei tabagisti si svolge essenzialmente sull'apparato respiratorio, sul sistema nervoso centrale e sul metabolismo epatico della nicotina.

Il mentolo svolge molteplici azioni mediate dal *transient receptor potential melastatin 8* (TRPM8), che è un recettore quasi ubiquitario lungo le vie aeree [8]. In particolare esso è localizzato sulle terminazioni nervose delle branche trigeminali che innervano il naso, la bocca, connesse al gusto e all'odorato [9], e nelle vie aeree superiori e inferiori. Esso si attiva spontaneamente quando la tempe-

0.03% of the weight in tobacco / cigarettes in non-mentholated ones, up to 1% in those where it is perceptible, that is, mentholated ones. The sugars present in the wrapper of the cigarettes, mixed with menthol, cause an increase in the production of acetaldehyde which is an agent that enhances the additive capacities of nicotine.

As their reinforcement actions on tobacco addiction are becoming increasingly evident, the European Union (EU) issued a specific directive in 2014 under which, starting from 2016, all additives should have been eliminated in tobacco products, with the exception of menthol, for which the producers obtained an extension until May 20, 2020 [6]. But "made the law found the deception". In fact, this provision is now circumvented with the placing on the market of menthol filters and some types of cigarettes have a small capsule containing menthol in the filter, to be crushed at the desired time to obtain a more pleasant taste and smell from the aspirated cigarette smoke, and have a fragrant and fresh breath at the end of the consumption [7].

Several studies have been conducted in recent years to try to substantiate with the impartiality of scientific data what was already hypothesised, namely that menthol affects, through precise mechanisms of direct or indirect actions, on various parameters concerning public health, based on the role played in addiction to tobacco and alternative products to cigarettes.

The action of menthol in smokers essentially regards the respiratory system, the central nervous system and the hepatic metabolism of nicotine.

Menthol performs multiple actions mediated by transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8), which is an almost ubiquitous receptor along the airways [8]. In particular, it is localized on the nerve endings of the trigeminal branches that innervate the nose, mouth (connected to taste and smell) [9] and the upper airways, but also on those of the lower airways. It activates spontaneously when the temperature drops below 26°C and, through a temperature-dependent flow of Ca⁺⁺ and K⁺ ions at the level of the non-nociceptive endings, it transmits the sensation of cold. The mediator at the level of the central nervous system (CNS) is glutamate, the release of which is determined by the trans-membrane flux of Ca⁺⁺ ions. By acting in this way, menthol perfumes the breath and gives a sense of freshness that leads the smoker to breathe with a forced vital capacity. In addition, it acts on taste and smell by positively modifying the taste of tobacco smoke, suppresses the cough reflex and masks the irritating action of nicotine and other components of tobacco smoke, making it more palatable and inhalable and favouring, especially in beginners, the trigger of addiction. It also exerts an action on the bronchial epithelium, inducing the production of mucin and interleukins-13, 25 and 33, increases the expression of the anti-apoptotic factor Bcl-2, inhibits the metabolism of 4- (methylnitrosamino) -1- (3-pyridyl) -1-butanol (NNAL), tobacco carcinogen [10]; induces, through a mediated TRPM8 pathway, the production of pro-inflammatory interleukins that determine a greater inflammatory response of the bronchial epithelium (which is

ratura scende al di sotto di 26°C e, attraverso un flusso temperatura-dipendente di ioni Ca⁺⁺ e K⁺ a livello delle terminazioni non nocicettive, trasmette la sensazione di freddo. Il mediatore a livello del sistema nervoso centrale (SNC) è il glutammato, il cui rilascio è determinato dal flusso transmembranico di ioni Ca⁺⁺. Così agendo, il mentolo profuma l'alito e dà un senso di freschezza che porta il fumatore a respirare a capacità vitale forzata. Inoltre, agisce su gusto e olfatto modificando in positivo il sapore del fumo di tabacco, sopprime il riflesso della tosse e maschera l'azione irritante della nicotina e di altre componenti del fumo di tabacco, rendendolo più palatabile e inalabile e favorendo (soprattutto nei *beginner*) l'innescò della dipendenza. Esercita anche un'azione sull'epitelio bronchiale, inducendo la produzione di mucina e delle interleukine-13, 25 e 33, incrementa l'espressione del fattore anti-apoptotico Bcl-2, inibisce il metabolismo del 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanolo (NNAL), cancerogeno del tabacco (10); induce, attraverso una via TRPM8 mediata, la produzione di interleukine pro-infiammatorie che determinano una più grande risposta infiammatoria dell'epitelio bronchiale (che si ag-



added to the production of oxygen free radicals, induced by other components of tobacco smoke); it worsens broncho-constriction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) smokers [11-13]. Finally, the menthol contained in the vaporisation liquids of electronic cigarettes and in heated tobacco products acts with exactly the same mechanisms, predisposing to respiratory diseases even with the use of such alternative devices to tobacco [14].

Menthol inhibits cytochrome CYP2A6 in the liver, which provides for the metabolism of nicotine. The area under the curve (AUC) of nicotine is therefore increased and its pharmacokinetics altered in the sense of greater persistence in the blood, slower disposal and more prolonged bioavailability, which on the one hand leads to less recourse to cigarettes, but on the other hand it enhances the additogenic effect of nicotine itself. In addition, menthol enhances the hypothermic and anti-nociceptive action of nicotine and significantly increases the signs of withdrawal (somatic signs, hyperalgesia and anxious behaviours), making it easier for those who try to free themselves from it [15].

Menthol alters the expression, function and stoichiometry of nicotinic receptors, favouring the action of nicotine on them (in particular the $\alpha 4\beta 2$ and $\alpha 6\beta 2$ subunits of the nucleus accumbens and the ventro-tegmental area) with enhancement of the "firing" of neurons which

giunge alla produzione di radicali liberi dell'ossigeno, indotta da altre componenti del fumo di tabacco); peggiora la broncocostrizione nei soggetti fumatori con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) [11-13]. Infine, il mentolo contenuto nei liquidi di vaporizzazione delle sigarette elettroniche e nei prodotti a tabacco riscaldato agisce esattamente con gli stessi meccanismi, predisponendo a malattie respiratorie anche con l'uso di tali dispositivi alternativi al tabacco [14].

Il mentolo inibisce a livello epatico il citocromo CYP2A6, che provvede al metabolismo della nicotina. L'area sotto la curva (AUC) della nicotina è quindi aumentata e la sua farmacocinetica alterata nel senso della maggiore persistenza nel sangue, dello smaltimento più lento e di una biodisponibilità più prolungata, cosa che da un lato induce un minore ricorso alle sigarette, ma dall'altro potenzia l'effetto additogeno della nicotina stessa. Inoltre, il mentolo potenzia l'azione ipotermizzante e antinocicettiva della nicotina e ne aumenta significativamente i segni di astinenza (segni somatici, iperalgesia e comportamenti ansiosi) inducendo più facilmente il ricorso a questa sostanza in coloro che cercano di affrancarsene [15].

produce and release dopamine, increasing the additogenic potential of nicotine and making it more difficult for

tobacco cessation attempts. Furthermore, it appears to potentiate the acute effects of nicotine on cognition by reinforcing the reward mechanism sought in smoking tobacco or nicotine products [16,17].

The effects of inhaled menthol as an additive to tobacco products and those alternatives to it, which are not only sensory, therefore produce epidemiological consequences on public health that we wish to summarise here. Those who approach cigarettes often start off with mentholated ones which, being perceived as pleasant and not very harmful, induce addiction in a short time and discourage attempts to free themselves from it. Through specific effects on the CNS, menthol reinforces addiction. It can increase the toxicity of smoke as it induces and allows for deeper inhalations. It also seems to inhibit the metabolism of NNAL, a carcinogenic component of tobacco smoke. Finally, it has an overall negative impact on public health, inducing an increase in the number of consumers and making it more difficult for the cessation of smoking. For all these reasons we want to underline once more how urgent are the strictest and most ambiguous government measures that can allow the complete elimination of the presence of menthol, in all its forms and quantities, in tobacco products and alternatives to it.

Il mentolo altera l'espressione, la funzione e la stechiometria dei recettori nicotinergici, favorendo l'azione della nicotina su di essi (in particolare le subunità $\alpha 4\beta 2$ e $\alpha 6\beta 2$ del *nucleus accumbens* e dell'area ventrotemporale) con potenziamento del *firing* dei neuroni che producono e liberano dopamina, aumentando il potenziale addittivo della nicotina e rendendo più difficili i tentativi di disassuefazione dal tabacco. Inoltre, esso sembra potenziare gli effetti acuti della nicotina sulla cognizione, rinforzando il meccanismo di ricompensa cercato nel fumare tabacco o prodotti con nicotina [16, 17].

Gli effetti del mentolo inalato come additivo dei prodotti del tabacco e di quelli a esso alternativi, che non sono solo sensoriali, producono quindi delle conseguenze epidemiologiche sulla salute pubblica che vogliamo qui riassumere.

Coloro che si avvicinano alle sigarette iniziano spesso con quelle mentolate le quali, essendo percepite come gradevoli e poco dannose, inducono dipendenza in tempi brevi e scoraggiano i tentativi di affrancarsene. Attraverso effetti specifici sul SNC il mentolo rinforza la dipendenza. Esso può aumentare la tossicità del fumo poiché induce e consente inalazioni più profonde. Inoltre sembra che venga da esso inibito il metabolismo del NNAL, una componente cancerogena del fumo di tabacco. Ha infine un impatto complessivo negativo sulla salute pubblica, inducendo un aumento del numero di consumatori e rendendo più difficoltosi i percorsi di disassuefazione dal tabagismo. Per tutti questi motivi si vuole sottolineare una volta di più come siano urgenti delle misure governative più strette ed affatto ambigue che possano permettere la completa eliminazione della presenza del mentolo, in ogni sua forma e quantità, nei prodotti del tabacco e alternativi ad esso.

[Tabaccologia 2022; XX(2):3-6]

<https://doi.org/10.53127/tblg-2022-A008>

Vincenzo Zagà

Caporedattore di Tabaccologia

Medico Pneumologo, Bologna; Giornalista medico-scientifico

✉ v.zaga@tabaccologia.it

Giovanni Pistone

Dipartimento Patologia delle Dipendenze, Centro di Trattamento per la Disassuefazione Tabagica, ASL Novara

Liborio M. Cammarata

Dipartimento Patologia delle Dipendenze, ASL Novara

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). Tabacco. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
2. Ministero della Salute. Fumo - Prodotti del tabacco - Sigarette elettroniche. Tabagismo. <https://www.salute.gov.it/portale/fumo/dettaglioContenutiFumo.jsp?lingua=italiano&id=5579&area=fumo&menu=vuoto>

3. Zagà V. Il pluridecennale inganno della nicotina ammoniacata. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2018;33:349-50. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-2018-33-70>

4. Wigand JS. Dalla conoscenza all'azione: elaborazioni di una coscienza morale all'interno dell'industria del tabacco. *Tabaccologia* 2009;VII(4)13-9.

5. Wigand JS. Dalla conoscenza all'azione: scacco matto a Big Tobacco. *Tabaccologia* 2010;VIII(1)17-25.

6. Gazzetta ufficiale della Unione europea. Direttiva 2014/40/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 3 aprile 2014.

7. Dolka C, Piadé JJ, Belushkin M, Jaccard G. Menthol addition to cigarettes using breakable capsules in the filter. Impact on the mainstream smoke yields of the health Canada list constituents. *Chem Res Toxicol* 2013;26:1430-43. <https://doi.org/10.1021/tx400146x>

8. Farco JA, Grundmann O. Menthol pharmacology of an important naturally medicinal cool. *Mini Rev Med Chem* 2013;13:124-31.

9. Abe J, Hosokawa H, Okazawa M, Kandachi M, Sawada Y, Yamana K, et al. TRPM-8 protein localization in trigeminal ganglion and taste papillae. *Brain Res Mol Brain Res* 2005;136:91-8. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2005.01.013>

10. Muscat JE, Chen G, Knipe A, Stellman SD, Lazarus P, Richie JP. Effects of menthol on tobacco smoke exposure, nicotine dependence, and NNAL glucuronidation. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2009;18:35-41. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0744>

11. Hu Y, Li M. Menthol promotes cytokine secretion in human bronchial epithelial BEAS-2b cells by activating transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8). *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi* 2021;37:577-84.

12. Lin AH, Liu MH, Ko HKB, Perng DW, Lee TS, Kou YR et al. Inflammatory effects of menthol vs. non-menthol cigarette smoke extract on human lung epithelial cells: a double hit on TRPM8 by Reactive oxygen species and menthol. *Front Physiol* 2017;8:263. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00263>

13. Zhang M, Wang J, Li M. Menthol enhances interleukin-13-induced synthesis and secretion of mucin 5AC in human bronchial epithelial cells. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2020;40:1432-8. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2020.10.08>

14. Nair V, Tran M, Behar RZ, Zhai S, Cui X, Phandthong R, et al. Menthol in electronic cigarettes: a contributor to respiratory disease? *Toxicol Appl Pharmacol* 2020;407:115238. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115238>

15. Alsharari SD, King JR, Nordman JC, Muldoon PP, Jackson A, Zhu AZ, et al. Effects of menthol on nicotine pharmacokinetic, pharmacology and dependence in mice. *PLoS ONE* 2015;10:e0137070. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137070>

16. Wickham RJ. The biological impact of menthol on tobacco dependence. *Nicotine Tob Res* 2019;22:1676-84. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntz239>

17. Cooper SY, Akers AT, Journigan VB, Henderson BJ. Novel putative positive modulators of $\alpha 4\beta 2$ nAChRs potentiate nicotine reward-related behavior. *Molecules* 2021; 26 4793-7. <https://doi.org/10.3390/molecules26164793>



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CCBY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>