

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΜΠΡΑΞΗ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΤΟΥ ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ

**«Η ΟΞΕΙΑ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ
ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΝ
ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑ ΣΕ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ:

ΚΩΣΤΕΛΛΗ ΓΑΒΡΙΕΛΛΑ

ΑΘΗΝΑ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2017

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΛΕΚΑΚΗΣ, Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Β΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Αττικόν», Επιβλέπων Καθηγητής.

ΙΓΝΑΤΙΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΔΗΣ, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Β΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Αττικόν», Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

ΚΑΛΛΙΡΡΟΗ ΚΟΥΡΕΑ, Καρδιολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών και Πανεπιστημιακή Υπότροφος Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Επιμελήτρια Καρδιολογικής Κλινικής «Υγείας Μέλαθρον», Μέλος Τριμελούς Επιτροπής.

Στον σύζυγο μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στην αρχή αυτής της εργασίας θα ήθελα να απευθύνω τις ευχαριστίες μου σε όλους αυτούς , που συνέβαλαν , με το δικό τους τρόπο ο καθένας , στην διεξαγωγή της έρευνας και στην συγγραφή αυτής της διπλωματικής εργασίας.

Πιο συγκεκριμένα θα ήθελα να ευχαριστήσω :

- Τον καθηγητή Καρδιολογίας κ. Λεκάκη Ιωάννη.
- Τον καθηγητή μου κ. Οικονομίδη Ιγνάτιο Καρδιολόγο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, καθώς και για την επιμονή και την υπομονή , που μου δίδαξε.
- Την καθηγήτρια μου κ. Κουρέα Καλλιρρόη Καρδιολόγο για τους δρόμους που μου άνοιξε και για τις ευκαιρίες που αφειδώς μου χάρισε.
- Την κ. Ψεύτη Κωνσταντίνα Νοσηλεύτρια για την έγκαιρη και αποτελεσματική βοήθεια της κατά την διεξαγωγή της έρευνας.
- Την κ. Ανδρεάδου Ιωάννα Καθηγήτρια Φαρμακευτικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών και τους συνεργάτες για την πολύτιμη βοήθεια τους.
- Όλους τους συναδέλφους μου, του ΚΟΠ της ΜΥ Νίκαιας για την αγάπη και την ανιδιοτέλεια που επέδειξαν όλον αυτόν τον καιρό.
- Τον σύζυγο μου κ. Κάπο Παναγιώτη Πνευμονολόγο-Φυματιολόγο για την αμέριστη στήριξη που μου παρείχε.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το ηλεκτρονικό τσιγάρο προτείνεται ως « γέφυρα » έως την πλήρη διακοπή τους καπνίσματος. Σε αυτή την μελέτη εξετάσαμε τις επιδράσεις του στην αορτική σκληρία, στην ακεραιότητα του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα , στην συγκέντρωση εκπνεόμενου CO και το οξειδωτικό στρες, στην οξεία φάση.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι οι πιθανές επιδράσεις της οξείας χρήσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου σε παραμέτρους λειτουργίας του αρτηριακού τοιχώματος.

Υλικό και μέθοδος: Στη μελέτη συμμετείχαν 70 ενεργοί καπνιστές χωρίς διαγνωσθείσα καρδιαγγειακή νόσο. Στην οξεία φάση τυχαιοποιήθηκαν ώστε να καπνίσουν είτε συμβατικό τσιγάρο, είτε ηλεκτρονικό τσιγάρο, ενώ ακολούθησε διασταυρούμενη μετάβαση στο ηλεκτρονικό ή στο συμβατικό τσιγάρο, αντίστοιχα, μετά από μία περίοδο απόπλυσης 40 λεπτών. Από τα 70 άτομα, 35 χρησιμοποίησαν e-cig με υγρό αναπλήρωσης μηδενικής συγκέντρωσης νικοτίνης, κατά την διάρκεια της οξείας φάσης του πρωτοκόλλου, ενώ τα υπόλοιπα 35 χρησιμοποίησαν e-cig με υγρό αναπλήρωσης συγκεντρώσεως 12mg/dl. Όλοι οι καπνιστές υποβλήθηκαν σε ψευδές κάπνισμα 7 λεπτών πριν την τυχαιοποίηση. Και στις δύο ομάδες μετρήσαμε: α) την ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος στο αορτικό τοίχωμα (**PWV**) και το δείκτη ενίσχυσης (**AIx**) μέσω Arteriograph και Complior , β) την διάμετρο της περιοχής διήθησης του ενδοθηλίου της υπογλώσσιας αρτηριακής μικροκυκλοφορίας μέσω Sideview, Darkfield imagine (**Microscan, Glycochech**) ως δείκτη ακεραιότητας του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα γ) την συγκέντρωση εκπνεόμενου CO (parts per million- ppm) ως δείκτη ενεργότητας καπνίσματος και δ) το φορτίο του

οξειδωτικού στρες , όπως εκτιμάται από την συγκέντρωση της μηλονικής διαλδεΐδης στο πλάσμα.

Αποτελέσματα:

Στην οξεία φάση τόσο το συμβατικό τσιγάρο, όσο και το ηλεκτρονικό παρουσίασαν αύξηση της αρτηριακής σκληρίας και επιβάρυνση του οξειδωτικού στρες. Συγκρίνοντας, όμως, αυτά τα δύο μεταξύ τους φάνηκε ότι τα επίπεδα τιμών του PWV, του Aix, του εκπνεόμενο CO, και της MDA, ήταν χαμηλότερα μετά την χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου από αυτή του συμβατικού.

(PWV, baseline: 10 ± 0.2 vs e-cig: 10.5 ± 0.2 vs con-cig: 11 ± 0.2 m/s, $p < 0.05$; **Aix**, baseline: 29.5 ± 7 vs e-cig: 30.2 ± 8 vs con-cig: $33.1 \pm 8\%$, $p < 0.05$; **CO**, baseline: 12.9 ± 0.7 vs e-cig: 12 ± 0.6 vs con-cig: 14.9 ± 0.7 ppm, $p < 0.001$; **MDA**, baseline: 1.09 ± 0.1 vs e-cig: 1.17 ± 0.1 vs con-cig: 1.28 ± 0.1 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.001$).

Επιπλέον, το ηλεκτρονικό τσιγάρο που δεν περιείχε νικοτίνη παρουσίασε σημαντικά μικρότερη αύξηση των τιμών του PWV και της MDA από το ηλεκτρονικό τσιγάρο που περιείχε υγρό αναπλήρωσης με νικοτίνη.

(nicotine free PWV: 10.2 ± 0.3 to 10.5 ± 0.3 m/s vs nicotine containing PWV: 9.8 ± 0.4 to 10.6 ± 0.3 m/s, $\Delta\text{PWV} = +0.3$ vs $+0.8$ m/s, $p < 0.05$ nicotine free MDA: 1.23 ± 0.2 to 1.26 ± 0.2 $\mu\text{mol/L}$ vs nicotine containing MDA: 1.09 ± 0.3 to 1.46 ± 0.4 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.05$).

Οι μεταβολές μεταξύ της βασικής μέτρησης και του ψευδούς καπνίσματος ήταν χαμηλότερες από τις αντίστοιχες μεταβολές μετά την χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου (με ή χωρίς νικοτίνη), καθώς και από αυτή του συμβατικού. ($p < 0.01$).

Συμπέρασμα:

Η χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου προκαλεί μικρότερη αύξηση των τιμών της αρτηριακής σκληρίας και του φορτίου του οξειδωτικού στρες σε σύγκριση με το κάπνισμα ενός μόνου συμβατικού τσιγάρου.

Abstract

Introduction: Electronic cigarette (e-cig) has been proposed as a bridge to smoking cessation. In this study we examined its effects a) on aortic elasticity, b) endothelial glycocalyx thickness, c) exhaled CO concentration, and d) oxidative stress acutely.

Aim: The purpose of this study is the potential effects of using the electronic cigarette on arterial wall function parameters.

Material and methods: We studied 70 current smokers without diagnosed cardiovascular disease. In the acute phase the subjects were randomized to either smoke a single conventional or vape an electronic cigarette for 7 min (simulating the duration of a normal cigarette smoking), and after a 40 minute washout period were crossed over to the alternative cigarette. Of the 70 subjects, 35 used nicotine-free electronic cigarette fluid during the acute phase protocol, while the remaining 35 electronic cigarette fluid with nicotine concentration of 12 mg/dL. All subjects underwent sham smoking for 7 min before randomization. In both groups, we measured: a) the velocity of pulse wave propagation in the aortic wall (PWV) and the amplification index (AIx) by Arteriograph and Complior, b) the diameter of the endothelial infiltration area of sublingual arterial microcirculation through Sideview, Darkfield image (Microscan, Glycochech) as an endothelial glycosylase integrity marker; (c) Exposure to CO (parts per million-ppm) as a smoking activity index and (d) Oxidative stress load, as estimated by the concentration of malonic aldehyde in the plasma.

Results :

In the acute phase, both conventional cigarette and electronic cigarette showed an increase in arterial stiffness and a burden of oxidative stress. Comparing these two, however, the price levels of PWV, AIX, CO and MDA were lower after using the electronic cigarette than the conventional cigarette.

(**PWV**, baseline: 10 ± 0.2 vs e-cig: 10.5 ± 0.2 vs con-cig: 11 ± 0.2 m/s, $p < 0.05$; **Aix**, baseline: 29.5 ± 7 vs e-cig: 30.2 ± 8 vs con-cig: $33.1 \pm 8\%$, $p < 0.05$; **CO**, baseline: 12.9 ± 0.7 vs e-cig: 12 ± 0.6 vs con-cig: 14.9 ± 0.7 ppm, $p < 0.001$; **MDA**, baseline: 1.09 ± 0.1 vs e-cig: 1.17 ± 0.1 vs con-cig: 1.28 ± 0.1 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.001$).

In addition, the nicotine-free electronic cigarette showed a significantly lower increase in PWV and MDA values from the electronic cigarette containing nicotine replacement liquid.

(nicotine free PWV: 10.2 ± 0.3 to 10.5 ± 0.3 m/s vs nicotine containing PWV: 9.8 ± 0.4 to 10.6 ± 0.3 m/s, $\Delta\text{PWV} = +0.3$ vs $+0.8$ m/s, $p < 0.05$ nicotine free MDA: 1.23 ± 0.2 to 1.26 ± 0.2 $\mu\text{mol/L}$ vs nicotine containing MDA: 1.09 ± 0.3 to 1.46 ± 0.4 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.05$).

Changes between baseline and false smoking were lower than the corresponding changes after the use of an electronic cigarette (with or without nicotine) as well as that of the conventional cigarette. ($p < 0.01$).

Conclusion

The use of electronic cigarette causes less increase in arterial stiffness and oxidative stress load compared to smoking a single conventional cigarette.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη	5
Abstract	7
Εισαγωγή	11
1: Ιστορική αναδρομή και σύγχρονη πραγματικότητα	14
1.1: Η ιστορία του ηλεκτρονικού τσιγάρου	14
1.2: Επιπολασμός της χρήσης ηλεκτρονικού τσιγάρου σε ενήλικες	16
1.3: Επιπολασμός της χρήσης ηλεκτρονικού τσιγάρου σε εφήβους	17
2: Ηλεκτρονικό τσιγάρο	18
2.1: Περιγραφή της σύγχρονης συσκευής του ηλεκτρονικού τσιγάρου και των χαρακτηριστικών της.	18
2.2: Διαλύματα του ηλεκτρονικού τσιγάρου (υγρά αναπλήρωσης)	21
2.3: Αερόλυμα του ηλεκτρονικού τσιγάρου	22
3: Κίνδυνοι για την υγεία και επιπτώσεις στους χρήστες ηλεκτρονικού τσιγάρου	27
3.1: Κίνδυνοι και επιπτώσεις στα διάφορα συστήματα του οργανισμού.	27
3.2: Επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα	27
3.3: Επιπτώσεις στο αναπνευστικό σύστημα	29
3.4: Νικοτίνη και εξάρτηση	30
4: Το ηλεκτρονικό τσιγάρο ως μέσο διακοπής καπνίσματος.	31
4.1: Αποτελεσματικότητα του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην διακοπή χρήσης προϊόντων καπνού.	31
5: Ηλεκτρονικό τσιγάρο και αρτηριακή σκληρία	34
5.1: Αγγειακή και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	34
5.2: Μονοξείδιο του άνθρακα	35
5.3: Δείκτες αρτηριακής σκληρίας	36
5.4: Γλυκοκάλυκας αγγείων	40

6: Σκοπός	43
7: Υλικό και μέθοδος	44
7.1: Ερευνητικός σχεδιασμός	44
7.2: Μελετώμενος πληθυσμός	46
7.3: Συλλογή δεδομένων- Εργαλεία	47
7.4: Ηθική και δεοντολογία	53
7.5: Στατιστική ανάλυση	54
8: Αποτελέσματα	56
9: Συζήτηση	63
10: Συμπεράσματα	65
Βιβλιογραφία	67

ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Η χρήση των ηλεκτρονικών συστημάτων παροχής νικοτίνης (ΣΗΝ, electronic nicotine delivery systems, ENDS) παρουσιάζει αυξημένο επιπολασμό τα τελευταία έτη. Η απόφαση στους ενήλικες για έναρξη ή όχι των ΣΗΝ εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η προώθηση τους ως δραστικών μέσων διακοπής του καπνίσματος και ως ασφαλούς εναλλακτικής επιλογής του τσιγάρου, ισχυρισμοί οι οποίοι δεν είναι στοιχειοθετημένοι. Οι νέοι και ιδιαίτερα οι έφηβοι επηρεάζονται από τις διαφημίσεις που παρουσιάζουν τα ΣΗΝ ως προϊόντα υψηλής τεχνολογίας και σε συνδιασμό με την περιέργεια και την κοινωνική επιρροή επιλέγουν την χρήση αυτών. Γενικά, η συχνότερη αιτία χρήσης ΣΗΝ στους ενήλικες είναι η φημολογούμενη ασφάλεια τους και η αποτελεσματικότητά τους στη διακοπή του καπνίσματος. Κύριος εκπρόσωπος των ΣΗΝ είναι το ηλεκτρονικό τσιγάρο (electronic cigarette/ e- cig). Μεταξύ των e- cig υπάρχουν διαφορές ως προς την παραγωγή και την απόδοση των διαφόρων ουσιών. Η σύσταση του αερολύματος που παράγεται από τα e-cig εξαρτάται άμεσα από τα συστατικά του υγρού αναπλήρωσης και από τα χαρακτηριστικά της συσκευής. Το αερόλυμα που παράγεται από τα e-cig δεν είναι ακίνδυνο, ιδιαίτερα για τα συστήματα του οργανισμού που είναι ευπαθή σε τοξικές επιδράσεις. Πρόσφατες μελέτες κατέγραψαν πολλαπλές βιολογικές και λειτουργικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό, αναπνευστικό, ανοσολογικό και κεντρικό νευρικό σύστημα μετά από βραχυχρόνια έκθεση σε e-cig. Επίσης, έχει διαπιστωθεί απελευθέρωση δραστικών ποσοτήτων νικοτίνης από το e-cig και επομένως είναι δυνατή η πρόκληση ή η διατήρηση της εξάρτησης από την νικοτίνη.

Επομένως, τα μέχρι σήμερα δεδομένα δικαιολογούν την προειδοποίηση εγκύων γυναικών και παιδιών και εφήβων σχετικά με τους κινδύνους από την χρήση

του e-cig, όπως το ενδεχόμενο μακροχρόνιων επιπτώσεων στην ανάπτυξη του εγκεφάλου λόγω έκθεσης σε νικοτίνη κατά την εμβρυική ή εφηβική ηλικία. Η παθητική έκθεση στο αερόλυμα των e-cig δεν έχει μελετηθεί επαρκώς γιατί πρόκειται για καινούργια προϊόντα, αλλά υπάρχει έντονο ενδιαφέρον για τις επιπτώσεις κατά την ακούσια έκθεση. Τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του e-cig στην διακοπή ή στην μείωση του καπνίσματος των συμβατικών τσιγάρων είναι περιορισμένα. Αρκετές μελέτες διαπίστωσαν θετική συσχέτιση ανάμεσα στην χρήση e-cig και στην διακοπή καπνίσματος, ενώ άλλες μελέτες διαπίστωσαν καμία συσχέτιση. Προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει αυξημένη πιθανότητα έναρξης καπνίσματος σε πληθυσμούς εφήβων που χρησιμοποιούν e-cig.

Είναι γεγονός, λοιπόν, ότι το e-cig έχει πυροδοτήσει έντονες συζητήσεις στην επιστημονική κοινότητα σχετικά με τις δυνητικές θετικές ή αρνητικές επιπτώσεις στον έλεγχο του καπνίσματος και στη δημόσια υγεία. Οι υπέρμαχοι ισχυρίζονται ότι πρόκειται για ένα πρωτοποριακό προϊόν και ότι είναι πιθανό να διευκολύνει την διακοπή καπνίσματος τσιγάρων. Από αυτή την οπτική, το e-cig θα μπορούσε να μειώσει το φορτίο της νοσηρότητάς και της θνητότητας που σχετίζεται με το κάπνισμα, σε μαζική κλίμακα. Οι αντίπαλοι τους, από την άλλη μεριά, υποστηρίζουν ότι η ταυτόχρονη χρήση (e-cig και τσιγάρων) υπονομεύει την προσπάθεια διακοπής καπνίσματος, ότι το e-cig προσελκύει νεαρά άτομα, καθώς και πρώην καπνιστές και ότι υπάρχουν κίνδυνοι για την υγεία που σχετίζονται με την χρήση e-cig.

Η παρούσα μελέτη σκοπό έχει να παρουσιάσει στο γενικό μέρος τα πρόσφατα επιστημονικά στοιχεία αναφορικά με το e-cig, καθώς και τη χρησιμότητά του στην προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος, ενώ στο ειδικό μέρος τις πιθανές επιδράσεις της χρήσης e-cig σε παραμέτρους λειτουργίας του αρτηριακού τοιχώματος.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΑΙ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

1.1 Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ

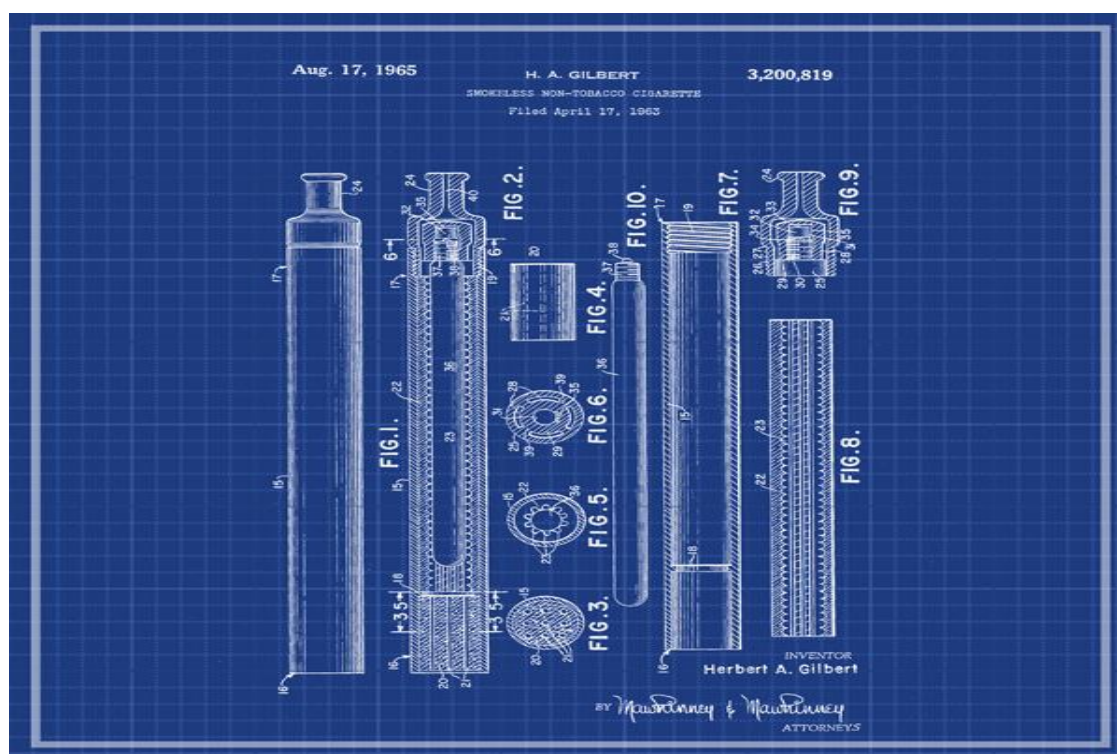
Το ηλεκτρονικό τσιγάρο διαδόθηκε ευρέως την τελευταία δεκαετία και κυριολεκτικά κατέκλυσε τις αγορές του κόσμου. Πατέρας της σύγχρονης συσκευής του e-cig θεωρείται χωρίς καμία αμφιβολία ο κινέζος Hon Lin.¹ Πριν, όμως, από αυτόν υπήρξαν και άλλοι πρωτοπόροι της εποχής, που έθεσαν τις βάσεις για την δημιουργία της σύγχρονης συσκευής.

Η πρώτη εφεύρεση εισπνοής υπό πίεση δημιουργήθηκε από έναν Γάλλο τον Sales-Girons το 1858, ο οποίος θεωρείται πατέρας του νεφελοποιητή.² Η συσκευή μετέδιδε μία ουσία σε εισπνεόμενη μορφή χωρίς να βασίζεται στην καύση της. Ο σχεδιασμός της στηρίχθηκε σε μία χειροκίνητη αντλία, όπως ένα ποδήλατο, για περισσότερη δύναμη. Μερικά από τα πρώτα μοντέλα των συσκευών των e-cig χρησιμοποίησαν τέτοιου είδους νεφελοποιητή, έναν εκνεφωτή κύματος που σε συνδιασμό με έναν εξατμιστή οδηγούσαν στην ατμοποίηση της νικοτίνης.

Το 1927 ο Joseph Robinson κατέθεσε αίτηση ευρεσιτεχνίας για την πρώτη συσκευή « ηλεκτρικού ψεκαστήρα» (electric vaporizer) η οποία και εγκρίθηκε το 1930.³ Σύμφωνα με τον ίδιο η εφεύρεσή του « σχετίζεται με την δημιουργία μιας συσκευής εξάτμισης, η οποία επιτρέπει την χρήση φαρμακευτικών ουσιών μετά από ηλεκτρική θέρμανση αυτών και την παραγωγή ατμού για εισπνοή. Η συσκευή αυτή παρέχεται για ατομική χρήση και μπορεί να την χειρίζεται ελεύθερα ο καθένας χωρίς καμία πιθανότητα να καεί». Παρόλο που η συσκευή αυτή δεν εφευρέθηκε για την ατμοποίηση του καπνού, έχει ωστόσο αρκετές ομοιότητες με την σύγχρονη συσκευή του e-cig.

Το 1963 ο Herbert A. Gilbert κατέθεσε την πρώτη «πατέντα» ηλεκτρονικού τσιγάρου στην Πενσυλβάνια των Η.Π.Α. Ο Herbert σχεδίασε μια συσκευή μέσω της οποίας ήταν δυνατή η εισπνοή θερμού αέρος με γεύση καπνού. Σύμφωνα με τον ίδιο « η παρούσα εφεύρεση αναφέρεται σε ένα άκαπνο τσιγάρο, που στόχο έχει να παρέχει ένα ασφαλές και ακίνδυνο μέσο για κάπνισμα, αντικαθιστώντας την καύση του χαρτιού και του καπνού με θερμαινόμενο, υγρό, αρωματισμένο αέρα».

Η «πατέντα» του Gilbert εγκρίθηκε το 1965 και δημοσιεύθηκε στο *Populus Mechanics* με θέμα «καινούργιες εφευρέσεις».⁴



Το 1981 γίνεται για πρώτη φορά αναφορά στον όρο «άτμισμα» και «ατμιστής», όταν ο γιατρός Norman Jacobson παρουσίασε ένα δοκιμαστικό, ψεύτικο τσιγάρο, το οποίο ουσιαστικά ήταν ένας πλαστικός σωλήνας, μεγέθους όσο ένα κανονικό τσιγάρο, εμποτισμένος με διάλυμα νικοτίνης.

Το χρονικό διάστημα 1979-2002 δεν συμβαίνει τίποτα ουσιαστικό όσον αφορά στο ηλεκτρονικό τσιγάρο.

Το 2003 είναι το έτος σταθμός στην ιστορία του ηλεκτρονικού τσιγάρου. Ο Hon Lin, ένας φαρμακοποιός από την Κίνα, σχεδίασε μια συσκευή παρόμοια με αυτή του Gilbert με την διαφορά ότι αυτή παρήγαγε ένα παχύρευστο σύννεφο ατμού. Η εταιρεία που εργάζονταν ο Lin, ήταν τόσο ενθουσιασμένη με την εφεύρεσή του, που άλλαξε την επωνυμία της από Golden Dragon Holdings σε Ruyan που σημαίνει «σαν καπνός».

Τον Απρίλιο του 2006 το e-cig κυκλοφορεί στην Ευρώπη, ενώ το 2007 εισέρχεται στην αγορά των Η.Π.Α. Το 2014 ο αριθμός των «ατμιστών» στις Η.Π.Α είναι σχεδόν ίδιος με αυτόν των καπνιστών και τα κέρδη από τις πωλήσεις του e-cig ανέρχονται στα 1,5 δισεκατομμύρια δολάρια.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι το αγγλικό λεξικό της Οξφόρδης ανακηρύσσει την λέξη «άτμισμα» (vape) ως λέξη της χρονιάς για το 2014.⁵

1.2 Επιπολασμός της χρήσης ηλεκτρονικού τσιγάρου σε ενήλικες

Τα τελευταία χρόνια έχουν διενεργηθεί πολλές μελέτες σε διάφορες χώρες , που αξιολογούν την χρήση του e-cig από ενηλίκους και εφήβους. Η χρήση e-cig στην Ευρώπη φαίνεται να παρουσιάζει αύξηση τα τελευταία χρόνια. Σύμφωνα με το Ευρωβαρόμετρο που ανά διετία εκτιμά τον επιπολασμό και τους παράγοντες που καθορίζουν την χρήση του e-cig, σε άτομα ηλικίας ≥ 15 ετών , κατά το 2012 μόνο το 7% των συμμετεχόντων είχαν χρησιμοποιήσει το συγκεκριμένο προϊόν. Το 2014 η ίδια η μελέτη έδειξε το 12% των Ευρωπαίων είχαν χρησιμοποιήσει e-cig, με το 2% να

αναφέρει «νυν χρήση», το 3% χρήση στο παρελθόν αλλά όχι πλέον και το υπόλοιπο 7% δοκιμαστική χρήση στο παρελθόν αλλά ποτέ συστηματικά.⁶ Το 2014, η «οποιαδήποτε χρήση» e-cig έφτανε στο 31,1% μεταξύ νυν καπνιστών, το 10,8% σε πρώην καπνιστές και στο 2,3% σε μη καπνιστές. Μετά από αναγωγή στο σύνολο του πληθυσμού, αυτό σημαίνει ότι περίπου 48,5 εκατομμύρια πολίτες της ΕΕ είχαν χρησιμοποιήσει e-cig σε κάποια στιγμή.⁷

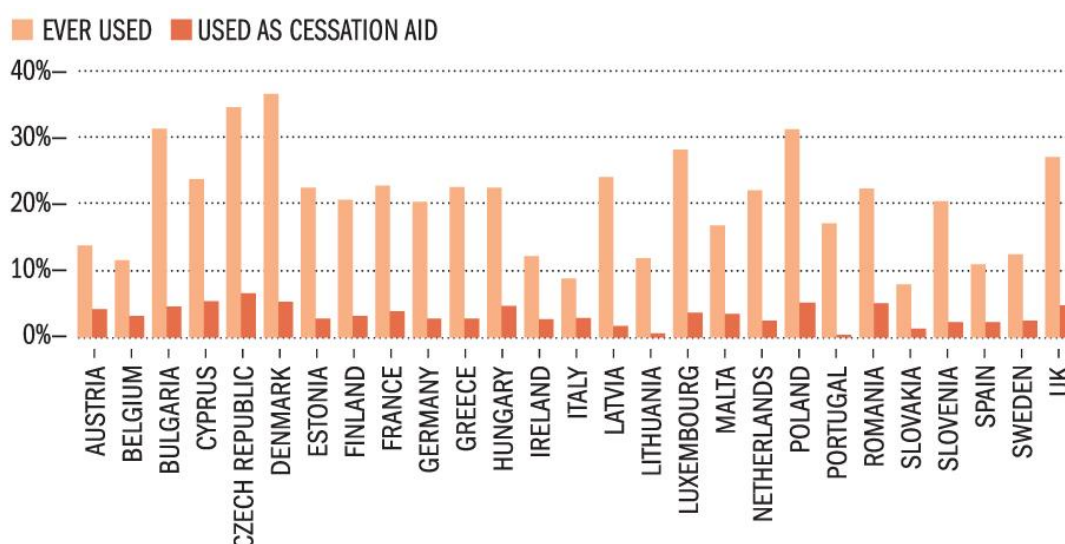
Σε αντιπροσωπευτικά δείγματα ενηλίκων των Η.Π.Α. φαίνεται ότι ο επιπολασμός της χρήσης e-cig αυξάνεται. Μεταξύ 2010 και 2013, η οποιαδήποτε χρήση ηλεκτρονικών τσιγάρων αυξήθηκε από 1,8% σε 13%, ενώ η «νυν χρήση» από 0,3% σε 4,1%. Το 2014 σε αντιπροσωπευτικό δείγμα ενηλίκων ηλικίας ≥ 18 ετών ΗΠΑ, παρατηρήθηκε ο ίδιος επιπολασμός «οποιαδήποτε» και «νυν χρήσης» e-cig και συγκεκριμένα «οποιαδήποτε χρήση» υπολογίστηκε 12,6% των ενηλίκων και η «νυν χρήση» 3,7%, με διαφορές ως προς την ηλικία, το φύλο, την φυλή και την καταγωγή. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι νυν καπνιστές και οι πρώην καπνιστές που διέκοψαν το κάπνισμα τον τελευταίο χρόνο, παρουσίαζαν αυξημένες πιθανότητες χρήσης e-cig σε σχέση με πρώην καπνιστές, που είχαν διακόψει για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του έτους και με άτομα που δεν είχαν καπνίσει ποτέ.⁸⁻⁹

1.3 Επιπολασμός της χρήσης ηλεκτρονικού τσιγάρου σε εφήβους

Οι επιδημιολογικές μελέτες για τον επιπολασμό της χρήσης e-cig σε εφήβους (ηλικίας 10-18 ετών) είναι λιγοστές. Σε αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού των ΗΠΑ φαίνεται ότι η χρήση e-cig έχει αυξηθεί ταχύτατα τα τελευταία χρόνια. Σύμφωνα με δεδομένα που συλλέχθηκαν μεταξύ των ετών 2011-2012, το ποσοστό των μαθητών δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης που δήλωσαν «οποιαδήποτε χρήση»

αυξήθηκε από 3,1% σε 6,5% , ενώ αυτό των «νυν χρηστών» αυξήθηκε από 1,8% σε 2,8% κατά την διάρκεια του ίδιου έτους.¹⁰

Μεταξύ των ετών 2011-2015 καταγράφηκαν σημαντικές αυξήσεις στην «οποιαδήποτε» και «νυν χρήση» e-cig από μαθητές δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης. Η ίδια τάση καταγράφεται και σε πολλά άλλα μέρη του κόσμου. Την περίοδο 2012-2014, σε μαθητές δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης ο μέσος επιπολασμός της «οποιαδήποτε χρήσης» e-cig κυμαινόταν μεταξύ 4,7% και 20% και της «νυν χρήσης» μεταξύ e-cig μεταξύ 1,5% και 30%, σύμφωνα με διάφορες μελέτες.^{11,12}



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΤΣΙΓΑΡΟ

2.1 Περιγραφή της σύγχρονης συσκευής του ηλεκτρονικού τσιγάρου και των χαρακτηριστικών της

Το ηλεκτρονικό τσιγάρο αποδίδει στον χρήστη που το εισπνέει αερόλυμα μετά από θέρμανση ενός διαλύματος, που ονομάζεται και υγρό αναπλήρωσης. Κάθε συσκευή αποτελείται από μια μπαταρία, μια αποθήκη που περιέχει το υγρό αναπλήρωσης και

έναν θάλαμο δημιουργίας αερολύματος με ένα θερμαντικό στοιχείο. Το e-cig αρχικά έμοιαζε σχεδιαστικά στο πρότυπο του συμβατού τσιγάρου. Οι νεότερες εκδόσεις, όμως, έχουν την μορφή καθημερινών προϊόντων, όπως στυλό, και συσκευών αποθήκευσης USB ή έχουν μεγαλύτερο κυλινδρικό ή ορθογώνιο σχήμα.^{13,14}



Οι συσκευές κατατάσσονται σε 4 γενιές μοντέλων με σημαντικές διαφορές μεταξύ τους, όπως τον τρόπο αποθήκευσης του διαλύματος, τη μέθοδο ενεργοποίησης του θερμαντικού στοιχείου, το ηλεκτρικό ρεύμα που διαρρέει τη θερμαντική σπείρα και την συνολική εμφάνιση. Η πρώτη γενιά (G1) των συσκευών των e-cig έχουν περίπου το ίδιο μέγεθος με τα συμβατικά τσιγάρα. Δεν δέχονται ανταλλακτικό, δεν είναι επαναφορτιζόμενα και απορρίπτονται μόλις σταματήσει η παραγωγή αερολύματος. Τα e-cig δεύτερης γενιάς (G2) μοιάζουν με στυλό ή λείζερ και είναι αρκετά μεγαλύτερα από εκείνα της πρώτης γενιάς. Ενδέχεται να περιέχουν ένα προγεμισμένο ή ανανεώσιμο δοχείο και συχνά συνοδεύονται από έναν χειροκίνητο διακόπτη που επιτρέπει την ρύθμιση της διάρκειας ή της συχνότητας της εισπνοής. Οι συσκευές τρίτης γενιάς (G3) ονομάζονται και «δεξαμενές», διαθέτουν πολλά διαφορετικά μεγέθη και σχήματα, είναι μεγαλύτερες από τα προγενέστερα μοντέλα και κυκλοφορούν σε μηχανικές ή ρυθμιζόμενες εκδόσεις. Οι μηχανικές εκδόσεις δεν διαθέτουν ηλεκτρονικό κύκλωμα και περιλαμβάνουν μόνο ένα κουμπί ανάφλεξης, μια μπαταρία και ένα συνδετικό τμήμα. Οι ρυθμιζόμενες εκδόσεις είναι πιο περίπλοκες και περιλαμβάνουν ενσωματωμένο λογισμικό ελέγχου με το οποίο ο

χρήστης μπορεί να τροποποιήσει την ισχύ και την τάση. Οι πιο πρόσφατες και εξελιγμένες συσκευές ανήκουν στην τέταρτη γενιά (G4). Στα χαρακτηριστικά τους περιλαμβάνεται η δυνατότητα τροποποίησης της ισχύος και της τάσης, της ρύθμισης της θερμοκρασίας, της λειτουργίας σε πολύ χαμηλές αντιστάσεις και της προσαρμογής της ροής του αέρα.¹⁵



Figure 1: The three generations of e-cigarettes



Images courtesy of Anna Phillips

2.2 Διαλύματα του ηλεκτρονικού τσιγάρου (υγρά αναπλήρωσης)

Τα υγρά αναπλήρωσης αποτελούνται από νικοτίνη, διαλύτες και υγροποιητές, συνήθως προπυλενογλυκόλη (PG), φυτική γλυκερίνη (VG) ή μείγμα των δύο και από ένα ή περισσότερα ενισχυτικά γεύσης. Η συγκέντρωση της νικοτίνης κυμαίνεται από 0 έως 36 mg/ml.¹⁶ Ορισμένα υγρά σημαίνονται ως χαμηλής, μέσης ή υψηλής περιεκτικότητας νικοτίνης, χωρίς οι κατηγορίες αυτές να έχουν οριστεί με ακρίβεια. Η ακριβής συγκέντρωση ενδέχεται να διαφέρει σε σχέση με την σήμανση του προϊόντος και σε κάποιες περιπτώσεις έχουν ανιχνευθεί ίχνη νικοτίνης σε υγρά αναπλήρωσης που διαφημίζονται να περιέχουν 0 mg/ml νικοτίνης.¹⁷

Επειδή η νικοτίνη στα υγρά αναπλήρωσης προέρχεται από φύλλα καπνού, το υγρό είναι πιθανό να περιέχει και άλλες τοξικές ουσίες που σχετίζονται με τον καπνό, όπως ειδικές νιτροζαμίνες του καπνού (TSNAs), που είναι γνωστά καρκινογόνα.¹⁸ Σε πολλές μελέτες διαπιστώθηκε η παρουσία (TSNAs) στο υγρό και στο αερόλυμα που παράγεται, αλλά σε πολύ χαμηλότερα επίπεδα συγκριτικά με τα συμβατικά τσιγάρα.¹⁹

Στο εμπόριο υπάρχουν διαθέσιμες περισσότερες από 8.000 γεύσεις.²⁰ Οι υγροποιητές και πολλά από τα ενισχυτικά γεύσης που περιέχονται στα υγρά αναπλήρωσης χρησιμοποιούνται συχνά ως προσθετικά τροφίμων και θεωρούνται ασφαλή για κατανάλωση από του στόματος, αλλά τα δεδομένα για την κατανάλωση της μακροχρόνιας εισπνοής τους είναι πολύ περιορισμένα.

Περαιτέρω ανάλυση των διαθέσιμων υγρών αναπλήρωσης αναγνώρισε και άλλα συστατικά εκτός από αυτά που αναφέρθηκαν. Ορισμένες ενώσεις που ανιχνεύθηκαν σε προϊόντα e-cig ήταν η ακετόνη, η ακρολεΐνη, το 1,3 βουταδιένιο, το

κυκλοεξάνιο, η διαιθυλενογλυκόλη, η αιθυλενογλυκόλη, η αιθανόλη, η φορμαλδεΐδη, και αλκαλοειδή του καπνού.²¹ Οι συγκεντρώσεις αυτών των συστατικών ήταν γενικά χαμηλότερες από εκείνες που σχετίζονται με τοξικότητα στα τρόφιμα και από του στόματος φαρμακευτικά προϊόντα, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν σε αρκετά υψηλά επίπεδα ώστε να προκαλούν ανησυχία ως προς την ασφάλεια τους.²²



2.3 Αερόλυμα του ηλεκτρονικού τσιγάρου

Η διαδικασία της δημιουργίας του αερολύματος είναι ριζικά διαφορετική από την καύση του καπνού. Περιλαμβάνει παραγωγή θερμότητας από ένα ρεύμα, το οποίο διατρέχει ένα σύρμα, που περικυκλώνει μια αντίσταση κορεσμένη με το υγρό. Η υψηλή θερμοκρασία του υγρού στο θερμαντικό στοιχείο ακολουθείται από ταχεία ψύξη και παραγωγή αερολύματος, ο οποίος καταλήγει άμεσα στον χρήστη μέσα από ένα στόμιο. Για τον λόγο αυτό η σύσταση του αερολύματος του e-cig διαφέρει αρκετά από τον καπνό που παράγεται από το συμβατικό τσιγάρο. Η σύσταση του παραγόμενου αερολύματος και η πρόσληψη από τους χρήστες εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της συσκευής του e-cig, από τα συστατικά του υγρού αναπλήρωσης και την εμπειρία του χρήστη.

-Επίδραση των χαρακτηριστικών της συσκευής του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην απόδοση και σύσταση του αερολύματος.

Το e-cig ενεργοποιείται από μπαταρίες με ισχύ που ποικίλει από 3 έως 6V και οι αντιστάσεις του θερμαντικού στοιχείου κυμαίνονται από 1,0 έως 6,5 Ohm. Το θερμαντικό στοιχείο αποτελείται από κράμα 80% νικελίου και 20% χρωμίου ή μπορεί να είναι κεραμικό. Ο συνδυασμός τάσεως και αντίστασης καθορίζει την παραγόμενη ισχύ ($P=V^2/R$ σε Watt), η οποία επηρεάζει την απόδοση και την περιεκτικότητα του αερολύματος του e-cig. Η ισχύς μπορεί να αυξηθεί με αύξηση της τάσεως της μπαταρίας ή με μείωση της αντίστασης του θερμαντικού στοιχείου, ώστε να αυξηθεί η απόδοση της νικοτίνης.²³

Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι αν σε ορισμένα e-cig των 3,3V τοποθετηθούν θερμαντικά στοιχεία σχετικά χαμηλών αντιστάσεων (π.χ. 1,5 ohm) και χρησιμοποιηθεί υγρό με περιεκτικότητα νικοτίνης 36 mg/ml, οι συγκεντρώσεις της νικοτίνης στο πλάσμα μετά από δέκα εισπνοές είναι υψηλότερες από εκείνες που συνήθως καταγράφονται σε καπνιστές τσιγάρου συμβατικού υπό παρόμοιες συνθήκες.²⁴

Η διαδικασία δημιουργίας αερολύματος επιτυγχάνεται σε διάφορες θερμοκρασίες. Κατά την δημιουργία αυτού, έχει υπολογιστεί ότι η θεωρητική θερμοκρασία του θερμαντικού στοιχείου μπορεί να φτάσει τους 350 °C, που είναι αρκετά υψηλή ώστε να προκαλέσει φυσικές μεταβολές στο υγρό αναπλήρωσης και αντιδράσεις μεταξύ των συστατικών του. Τόσο η VG όσο και η PG διασπώνται σε υψηλές θερμοκρασίες παράγοντας χαμηλού μοριακού βάρους ανθρακικές ενώσεις με τεκμηριωμένες τοξικές ιδιότητες όπως η φορμαλδεΰδη, ακεταλδεΰδη, ακρολεΐνη,

ακετόνη. Έχει διαπιστωθεί ότι αν το υγρό αναπλήρωσης έρθει σε άμεση επαφή με το θερμαντικό στοιχείο, η συγκέντρωση των αλδευδών στο παραγόμενο αερόλυμα είναι ίση ή και μεγαλύτερη σε σχέση με εκείνη των συμβατικών τσιγάρων, λόγω της υψηλής θερμοκρασίας του θερμαντικού στοιχείου.²⁵ Σε μια συστηματική μελέτη αυτού του φαινομένου, η αύξηση της ισχύος από 3,2 σε 4,8 οδήγησε σε αύξηση κατά 4 έως 200 φορές στην απόδοση φορμαλδεΐδης και ακετόνης στο αερόλυμα. Τα επίπεδα της φορμαλδεΐδης στο αερόλυμα των συσκευών υψηλής ισχύος ήταν όμοια με εκείνα των συμβατικών τσιγάρων.²⁶

-Επίδραση των συστατικών του υγρού αναπλήρωσης στην σύσταση του αερολύματος

Η παραγωγή του αερολύματος επηρεάζεται από το σημείο βρασμού της PG (188°C) και της VG (290°C). Πολλές μελέτες έχουν διαπιστώσει υψηλά επίπεδα ανθρακικών ενώσεων σε αερολύματα που παράγονται από διαλύματα με PG, καθώς και την εκπομπή τοξικών ουσιών σε αερολύματα που παράγονται από διαλύματα με VG. Ακόμα έχει διαπιστωθεί ότι ένα μίγμα PG/VG παρήγαγε περισσότερες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου συγκριτικά με κάθε μία ουσία ξεχωριστά.²⁷

Η συγκέντρωση νικοτίνης στο υγρό αναπλήρωσης φαίνεται ότι επηρεάζει άμεσα την απόδοση της στο παραγόμενο αερόλυμα και αρκετές μελέτες έχουν διαπιστώσει θετική σχέση ανάμεσα στην συγκέντρωση νικοτίνης του υγρού και στην απόδοση της νικοτίνης.²⁸

-Επίδραση της εμπειρίας και της συμπεριφοράς του χρήστη στη σύσταση του αερολύματος

Μελέτες σε μη έμπειρους χρήστες υποδηλώνουν ότι το e-cig αποδίδει μέτριες ποσότητες νικοτίνης,²⁹ ενώ αντίθετα πρόσφατες μελέτες σε έμπειρους χρήστες e-cig δείχνουν ότι αυτοί οι χρήστες είναι δυνατόν να πετύχουν συστηματικές συγκεντρώσεις νικοτίνης παρόμοιες με εκείνες των καπνιστών συμβατικών τσιγάρων. Επιπλέον, οι μελέτες αυτές υποδηλώνουν ότι η χρήση του e-cig μπορεί να ενθαρρύνει την ανάπτυξη συμπεριφορών εξάρτησης σε έμπειρους χρήστες.^{30,31}

-Συστατικά του αερολύματος στα εμπορικά e-cig

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η συγκέντρωση των διαφόρων συστατικών στο αερόλυμα του e-cig εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Με την μέθοδο της αέριας ή υγρής χρωματογραφίας και σπεκτροσκοπίας μάζας αναλύθηκε η σύσταση του αερολύματος και επιβεβαιώθηκε η παρουσία των καταγεγραμμένων συστατικών του, όπως η VG, η PG και η νικοτίνη, αλλά επιπλέον αποκαλύφθηκαν και πολλές άλλες ενώσεις όπως είναι η ακεταλδεΐδη, η ακετόνη, η φορμαλδεΐδη, η N1-νιτροζονορνικοτίνη, ορισμένα μέταλλα (κάδμιο, μόλυβδος, νικέλιο, κασσίτερος, χαλκός) και τολουένιο.³²⁻³⁵

Εργαστηριακή μελέτη έδειξε ότι η νικοτίνη που περιέχεται στο αερόλυμα από 13 εισπνοές ενός e-cig με υγρό αναπλήρωσης με 18 mg/ml νικοτίνης, ισοδυναμεί με την ποσότητα που περιέχεται στον καπνό ενός τσιγάρου 0,5 mg νικοτίνης. Επίσης, με τη χρήση μιας τυπικής συσκευής e-cig G2 η συγκέντρωση της εισπνεόμενης φορμαλδεΐδης εκτιμήθηκε ότι ήταν 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Η συγκέντρωση αυτή ήταν κατά πολύ

υψηλότερη από τη μέση συγκέντρωση φορμαλδεΐδης, που έχει καθιερωθεί για την πρόληψη αισθητηριακών βλαβών στο γενικό πληθυσμό.³⁶

Στο αερόλυμα του e-cig έχει αναφερθεί η παρουσία χρωμίου, νικελίου και μολύβδου, καθώς επίσης και κασσίτερου, αργύρου, αλουμινίου και νανοσωματιδίων μετάλλων. Το εύρος συγκεντρώσεως μολύβδου και χρωμίου ήταν παρόμοιο και εκείνου του καπνού συμβατικών τσιγάρων, ενώ του νικελίου ήταν 2-100 φορές υψηλότερο από τον καπνό ενός τσιγάρου μάρκας Marlboro. Ο εισπνεόμενος μολύβδος παρουσιάζει ανεπιθύμητες επιπτώσεις στην υγεία και το χρώμιο αποτελεί διεγέρτη του αναπνευστικού συστήματος.³⁷

Συνολικά, η διερεύνηση των πιθανών τοξικών ουσιών που περιέχονται στο αερόλυμα του e-cig έχει επιβεβαιώσει την παρουσία πλήθους αυτών, μεταξύ των οποίων ορισμένων δυνητικά καρκινογόνων. Η έκθεση των χρηστών σε αυτά τα συστατικά παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα ανάλογα με τις συσκευές, το υγρό αναπλήρωσης και την συμπεριφορά-εμπειρία του χρήστη.

Table 1. Levels of Toxicants in E-Cigarette Aerosol Compared With Nicotine Inhaler and Cigarette Smoke

Toxicant	Range in Content in Aerosol From 12 E-Cigarette Samples per 15 Puffs*	Range in Content in Conventional Cigarette Micrograms in Mainstream Smoke From 1 Cigarette	Content in Nicotine Inhaler Mist per 15 Puffs*
Formaldehyde, µg	0.2–5.61	1.6–52	0.2
Acetaldehyde, µg	0.11–1.36	52–140	0.11
Acrolein, µg	0.07–4.19	2.4–62	ND
o-Methylbenzaldehyde, µg	0.13–0.71	...	0.07
Toluene, µg	ND–0.63	8.3–70	ND
p,m-xylene, µg	ND–0.2	...	ND
NNN, ng	ND–0.00043	0.0005–0.19	ND
NNK, ng	ND–0.00283	0.012–0.11	ND
Cadmium, ng	ND–0.022	...	0.003
Nickel, ng	0.011–0.029	...	0.019
Lead, ng	0.003–0.057	...	0.004

Prepared using data from Goniewicz et al.⁴¹ E-cigarette indicates electronic cigarette; and ND, not determined.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΧΡΗΣΤΕΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ

3.1 Κίνδυνοι και επιπτώσεις στα διάφορα συστήματα του οργανισμού.

Η βιβλιογραφία σχετικά με τις επιπτώσεις του e-cig στα διάφορα συστήματα του οργανισμού είναι φτωχή. Οι κίνδυνοι για την υγεία αξιολογούνται με παρατήρηση της βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης έκθεσης ζώων και ανθρώπων στο αερόλυμα του e-cig. Με βάση κυρίως τα επίπεδα και τον αριθμό τοξικών ουσιών που παράγονται κατά την τυπική χρήση του e-cig, είναι πολύ πιθανό ότι το αερόλυμα του είναι λιγότερο τοξικό από τον καπνό των τσιγάρων.

Ωστόσο, δεν έχει ακόμη ποσοτικοποιηθεί ο σχετικός κίνδυνος του e-cig συγκριτικά με τα προϊόντα καπνού. Προς το παρόν δεν μπορεί να υπάρξει κάποια επιστημονικά αξιόπιστη εικόνα σχετικά με την ασφάλεια του e-cig έναντι του καπνίσματος τσιγάρων. Από την άλλη πλευρά το e-cig είναι απίθανο να είναι αθώο. Υπάρχουν ενδείξεις ότι δεν είναι ακίνδυνο, ιδιαίτερα για συστήματα του οργανισμού ευπαθή στην επίδραση διαφόρων τοξικών παραγόντων.

3.2 Επιπτώσεις της χρήσης ηλεκτρονικού τσιγάρου στο καρδιαγγειακό σύστημα

Μελέτες σε καπνιστές που δεν είχαν χρησιμοποιήσει στο παρελθόν e-cig έδειξαν ότι η βραχυχρόνια χρήση οδήγησε σε αύξηση του καρδιακού ρυθμού,³⁸ της διαστολικής αρτηριακής πίεσης³⁹ και μείωση του κορεσμού οξυγόνου.⁴⁰ Άλλες μελέτες δε διαπίστωσαν επίδραση στην καρδιακή λειτουργία,⁴¹ ή στην αρτηριακή πίεση, ενώ σε μια μελέτη παρατηρήθηκε αύξηση του κορεσμού οξυγόνου.⁴²

Εργαστηριακή μελέτη της επίδρασης του e-cig στην ανάπτυξη του καρδιακού συστήματος χρησιμοποίησε ψάρια ζέβρα (zebrafish), τα οποία εξέθεσε σε αερόλυμα e-cig και σε καπνό τσιγάρου. Και στις δύο περιπτώσεις παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες αναπτυξιακές διαταραχές, όπως σοβαρή καρδιακή δυσμορφία, περικαρδιακό οίδημα και μειωμένη καρδιακή λειτουργία. Τα τσιγάρα καπνού ήταν περισσότερο τοξικά από το e-cig σε συγκρίσιμες συγκεντρώσεις νικοτίνης. Χρησιμοποιώντας ένα in vitro πρότυπο ανθρωπίνων εμβρυονικών προγονικών κυττάρων, τόσο το αερόλυμα του e-cig όσο και ο καπνός των τσιγάρων είχαν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη έκφραση μεταφραστικών παραγόντων σε καρδιακά προγονικά κύτταρα, υποδηλώνοντας εμμένουσα καθυστερημένη διαφοροποίηση και μειωμένη έκφραση γονιδίων των σαρκομερών, όπως των MLC2v και MYL6, στα διαφοροποιημένα ανθρώπινα καρδιομυοκύτταρα. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το αερόλυμα του e-cig έχει επιβλαβείς δράσεις στον καρδιακό ιστό, οι οποίες ωστόσο είναι λιγότερο σοβαρές από εκείνες του καπνού των τσιγάρων.⁴³

Τέλος, μελέτη εκτίμησε την κυτταροτοξική δράση του αερολύματος σε καρδιοϊνοβλάστες μετά από επαφή με 20 δείγματα υγρού αναπλήρωσης με μεγάλο εύρος συγκεντρώσεων νικοτίνης. Το αερόλυμα παρήχθη από εμπορικά διαθέσιμες συσκευές e-cig. Σε 3 δείγματα που προέρχονταν από επεξεργασμένα φύλλα καπνού, διαπιστώθηκε κυτταροτοξικότητα, ενώ σε ένα δείγμα (με γεύση κανέλας) διαπιστώθηκε οριακή τοξικότητα. Αντίθετα, σε παρόμοιες συνθήκες, ο καπνός του τσιγάρου ήταν ισχυρά κυτταροτοξικός σε όλα τα διαλύματα.⁴⁴

3.3 Επιπτώσεις της χρήσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου στο αναπνευστικό σύστημα

Οι κλινικές μελέτες που εκτίμησαν τις επιπτώσεις της έκθεσης σε e-cig στο ανθρώπινο σύστημα είναι λίγες. Η βραχυπρόθεσμη χρήση e-cig έχει αναφερθεί ποικιλοτρόπως ότι συσχετίζεται με φυσιολογικά σπироμετρικά ευρήματα,⁴⁵ αυξημένες αντιστάσεις αεραγωγών⁴⁶ και μειωμένη αγωγιμότητα των αεραγωγών.⁴⁷ Όλα τα ανωτέρω ευρήματα είναι παρόμοια με εκείνα του καπνού των συμβατικών τσιγάρων.

Σε ανθρώπους που χρησιμοποιούσαν e-cig, δύο μελέτες ανέφεραν άμεση μείωση του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (FeNO) παρόμοια με εκείνη που προκαλείται από το κάπνισμα,⁴⁸ ενώ μια άλλη μελέτη διαπίστωσε αύξηση του FeNO.⁴⁹ Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας ενός έτους σε 300 καπνιστές, που χρησιμοποίησαν το e-cig με σκοπό την διακοπή του καπνίσματος, αξιολόγησε προοπτικά τις μακροχρόνιες μεταβολές στους σπироμετρικούς δείκτες και στα αναπνευστικά συμπτώματα. Δεδομένα σπироμετρικά και πλήρη στοιχεία ελήφθησαν από 275 ασθενείς, οι οποίοι ταξινομήθηκαν σε ομάδες βάσει του φαινοτύπου καπνίσματος (διακοπή, μείωση, αποτυχία). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στους σπироμετρικούς δείκτες, ενώ αντίθετα η αυξημένη συχνότητα βήχα ή απόχρεμψης (43,1%) και δύσπνοιας (34,8%) που αναφέρθηκε κατά την έναρξη της μελέτης βρέθηκε σημαντικά μειωμένη στις ομάδες που διέκοψαν ή μείωσαν την χρήση.⁵⁰

3.4 Εξάρτηση από την νικοτίνη

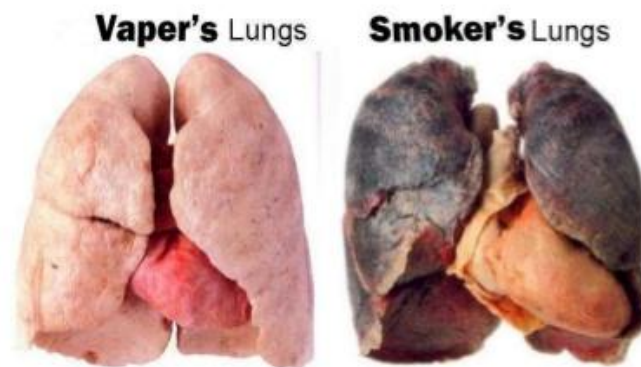
Η νικοτίνη αποτελεί ψυχοκινητικό διεγέρτη και μπορεί να οδηγήσει σε εξάρτηση. Μεγάλος αριθμός μελετών έχουν δείξει ότι τα συμβατικά τσιγάρα και άλλα προϊόντα καπνού προκαλούν εξάρτηση από την νικοτίνη. Επίσης, με δεδομένο ότι το e-cig μπορεί και αποδίδει ποικίλες ποσότητες νικοτίνης, η χρήση του είναι πολύ πιθανό να προκαλεί εξάρτηση.

Η κατάχρηση νικοτίνης και η εξάρτηση από αυτή σχετίζονται στενά με την έκθεση και τους ταχείς ρυθμούς απορρόφησής της.⁵¹ Η ταχύτητα της απόδοσης της νικοτίνης στο αίμα είναι ενδεχομένως μικρότερη στους χρήστες e-cig συγκριτικά με τους καπνιστές τσιγάρων, αλλά είναι σαφώς παρόμοια ή και μεγαλύτερη σε σχέση με τα φαρμακευτικά σκευάσματα νικοτίνης.⁵² Επειδή ο εθιστικός χαρακτήρας της νικοτίνης ενός e-cig εν μέρει καθορίζεται από την ταχύτητα απόδοσής της στο εγκέφαλο,⁵³ οι διαφορές μεταξύ των συσκευών υποδηλώνουν ότι ορισμένα e-cig πιθανότατα προκαλούν μικρότερο εθισμό από τον καπνό των τσιγάρων, αλλά προκαλούν ίσο ή και μεγαλύτερο εθισμό από τα φάρμακα που περιέχουν νικοτίνη. Τα αντικαπνιστικά βοηθήματα που περιέχουν νικοτίνη ποικίλουν ως προς την τάση εξάρτησης από καθόλου (έμπλαστρα) σε πολύ εθιστικά (τσίκλες).⁵⁴

Διασταυρούμενες μελέτες και έρευνες μέσω διαδικτύου ή ταχυδρομείου έδειξαν ότι οι νυν χρήστες e-cig ανέφεραν μικρότερη εξάρτηση από το e-cig συγκριτικά με εκείνη που εμφάνιζαν στα συμβατικά τσιγάρα πριν τα αντικαταστήσουν με e-cig. Η εξάρτηση ήταν ποικίλη ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της συσκευής του e-cig, την περιεκτικότητα του υγρού σε νικοτίνη και την διάρκεια της χρήσης του e-cig. Αν και έχουν σχεδιαστεί πολλά εργαλεία για την εκτίμηση της εξάρτησης της νικοτίνης σε καπνιστές, όπως το Fagerstrom Test For Nicotine

Dependence (FTND),⁵⁵ το Nicotine Dependence Syndrome Scale (NDSS),⁵⁶ και το Cigarette Dependence Scale (CDS),⁵⁷ μόνο ένα ερωτηματολόγιο εξάρτησης έχει σχεδιαστεί ειδικά για την αξιολόγηση στους χρήστες e-cig.

Is this picture true?



Vape sites and blogs make bold claims about safety and harm-free use, which is premature. We will have to wait a decade or two before we really know anything. In the meantime patients ask our advice...

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΤΟ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΤΣΙΓΑΡΟ ΩΣ ΜΕΣΟ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ.

4.1 Αποτελεσματικότητα του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην διακοπή χρήσης προϊόντων καπνού.

Τα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα του e-cig ως μεθόδου μείωσης ή διακοπής της χρήσης προϊόντων καπνού είναι περιορισμένα . Υπάρχουν μελέτες που

διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην χρήση του e-cig και στην αυξημένη επιτυχία διακοπής καπνίσματος, ενώ άλλες δεν βρήκαν καμία συσχέτιση.

Σε μια αντιπροσωπευτική μελέτη 5.863 ενηλίκων, οι οποίοι ήταν καπνιστές κατά τους προηγούμενους 12 μήνες, μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα του e-cig στην διακοπή του καπνίσματος, συγκριτικά με την αποτελεσματικότητα των μη χορηγηθέντων από γιατρό υποκατάστατων νικοτίνης (nicotine replacement therapy, NRT) και με αυτή της αυτόβουλης διακοπής του καπνίσματος χωρίς βοήθεια. Στο 12μηνο διάστημα που προηγήθηκε οι συμμετέχοντες προσπάθησαν να διακόψουν το κάπνισμα τουλάχιστον μια φορά και στην πιο πρόσφατη προσπάθεια χρησιμοποίησαν μόνο e-cig (n=464), μόνο μη συνταγογραφηθέντα NRT (n=1.922), ή καμία βοήθεια (n=3.477). Μεταξύ εκείνων που επιχείρησαν διακοπή καπνίσματος χωρίς επαγγελματική βοήθεια, οι χρήστε e-cig είχαν αυξημένες πιθανότητες συνέχισης της αποχής σε σχέση με όσους χρησιμοποίησαν NRT ή καμία βοήθεια.⁵⁸ Σε μια αντιπροσωπευτική μελέτη 695 καπνιστών στις ΗΠΑ, οι χρήστες e-cig οι οποίοι ταξινομήθηκαν ως εντατικοί χρήστες παρουσίασαν πολύ μεγαλύτερες πιθανότητες διακοπής του καπνίσματος μετά από 1-2 έτη παρακολούθησης, συγκριτικά με τους μη χρήστες ή τους περιστασιακούς οι οποίοι δοκίμασαν την χρήση e-cig μία ή δύο φορές. Οι ενδιάμεσοι χρήστες δεν είχαν αυξημένες πιθανότητες διακοπής του καπνίσματος.⁵⁹

Πρόσφατες μελέτες έχουν αποσαφηνίσει τη σχέση ανάμεσα στον τύπο e-cig και στην διακοπή καπνίσματος. Σε έρευνα 1.643 καπνιστών στο Ηνωμένο Βασίλειο, το 36 % ανέφερε «οποιαδήποτε χρήση» e-cig σε διάστημα παρακολούθησης 12 μηνών. Συγκριτικά με τα άτομα που επιχείρησαν διακοπή καπνίσματος χωρίς τη χρήση e-cig, μόνο οι καθημερινοί χρήστες συσκευής γενιάς G2 ή μεταγενέστερης εμφάνισαν μεγαλύτερες πιθανότητες να απέχουν από το κάπνισμα τσιγάρου κατά την

παρακολούθηση. Αντίθετα, οι περιστασιακοί χρήστες συσκευών G2 καθώς και οι χρήστες συσκευών G1 δεν παρουσίασαν καμία ή παρουσίασαν μικρή πιθανότητα διακοπής.⁶⁰

Σε μετα-ανάλυση τυχαίας επίδρασης μιας επιστημονικής ανασκόπησης 4 μακροχρόνιων μελετών και μιας διασταυρούμενης μελέτης με 16.626 άτομα συνολικά, που αφορούσε την αποτελεσματικότητα του e-cig στη διακοπή του καπνίσματος, ο σταθμισμένος σχετικός κίνδυνος ήταν 0,61, υποδηλώνοντας ότι η χρήση e-cig στην πραγματικότητα συνοδεύεται από σημαντικά χαμηλότερη πιθανότητα διακοπής του καπνίσματος.⁶¹

Σε πρόσφατη ανασκόπηση για την συμβολή του e-cig στη διακοπή του καπνίσματος αναγνωρίστηκαν μόνο δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, με συνολικό αριθμό 662 συμμετεχόντων, οι οποίες συνέκριναν συσκευές G1 που περιείχαν νικοτίνη, συσκευές e-cig χωρίς νικοτίνη (placebo) και έμπλαστρα νικοτίνης. Οι συμμετέχοντες που χρησιμοποιούσαν e-cig με νικοτίνη παρουσίασαν μεγαλύτερες πιθανότητες αποχής από το κάπνισμα για τουλάχιστον 6 μήνες συγκριτικά με την ομάδα του placebo. Η μοναδική μελέτη που συνέκρινε το e-cig με έμπλαστρο νικοτίνης (n=584) δεν διαπίστωσε σημαντική διαφορά στη συχνότητα αποχής μετά από 6 μήνες, αλλά τα όρια εμπιστευτικότητας (CI) δεν αποκλείουν την ύπαρξη κλινικά σημαντικής διαφοράς.⁶²

Συνολικά τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του e-cig ως μεθόδου διακοπής του καπνίσματος είναι περιορισμένα και υπάρχουν λίγες καλά σχεδιασμένες μελέτες ώστε να επιτρέπεται η εξαγωγή συμπερασμάτων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΤΣΙΓΑΡΟ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ

5.1 Αγγειακή – Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Πρόσφατη έρευνα για τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου που προκαλείται από το κάπνισμα συμβατικού τσιγάρου περιελάμβανε μείωση στεφανιαίας ροής αίματος και μειωμένη μεταφορά οξυγόνου στο μυοκάρδιο, δυσμενείς επιπτώσεις στα επίπεδα των λιπιδίων, αρτηριακή υπέρταση και αντίσταση στην ινσουλίνη, και μειωμένη δραστηριότητα του μονοξειδίου του αζώτου στο ενδοθηλιακό σύστημα.⁶³ Το ενδοθήλιο είναι υπεύθυνο για τη διατήρηση της ακεραιότητας του αγγείου και ελέγχει τον αγγειακό τόνο και τις φλεγμονώδεις διαδικασίες. Η ενδοθηλιακή βλάβη μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ικανότητα διαστολής του και να αυξήσει τη σύσπαση του αγγείου, οδηγώντας σε προθρομβωτικές και προ-φλεγμονώδεις καταστάσεις και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα.⁶⁴ Και στους ενεργούς και στους πρώην καπνιστές, η παραγωγή του NO στο ενδοθήλιο είναι μειωμένη. Η παραγωγή του NO ρυθμίζει την ικανότητα του ενδοθηλίου για αγγειοδιαστολή σε απάντηση στις αιμοδυναμικές αλλαγές και θεωρείται πλέον βασικής σημασίας και για την καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης όπως και γενικότερα στα αίτια για τις απορρυθμίσεις καρδιακής ανεπάρκειας.⁶⁵ Το ενδοθήλιο είναι σημαντικό και για τα οξέα στεφανιαία συμβάντα σε νέα άτομα αλλά και γυναίκες κυρίως μέσης ηλικίας με άτυπη συμπτωματολογία με λανθάνοντα ή μη σακχαρώδη διαβήτη, υπέρβαρες (μεταβολικό σύνδρομο) και υπέρταση με τις στεφανιογραφίες χωρίς σημαντικές βλάβες στα μεγάλα επикаρδιακά αγγεία. Το κάπνισμα τσιγάρων έχει δείξει ότι προκαλεί μορφολογική ζημιά μέσω της επαγωγής μεταλλοπρωτεϊνών και βιοχημική ζημιά στο ενδοθήλιο των αγγείων.⁶⁶

Πολλές μελέτες για την επίδραση του e-cig στο ενδοθήλιο των αγγείων βρίσκονται σε εξέλιξη.

5.2 Μονοξείδιο του άνθρακα

Άλλο ένα συστατικό του καπνού του τσιγάρου που ενοχοποιείται για την παθογένεια καρδιαγγειακών παθήσεων είναι το μονοξείδιο του άνθρακα (CO). Δεσμεύεται ταχύτατα με την αιμοσφαιρίνη μειώνοντας την ποσότητα του οξυγόνου που μεταφέρεται και κυρίως εμποδίζει την απελευθέρωση του οξυγόνου που δεν έχει δεσμευτεί με το μονοξείδιο του άνθρακα. Τα επίπεδα καρβοξυαιμοσφαιρίνης στους καπνιστές κατά μέσο όρο είναι 5%, αλλά μπορεί να είναι έως 10%, συγκρινόμενο με επίπεδα μόνο 0,5-2% στους μη-καπνιστές. Η σχετική υποξαιμία οδηγεί σε μία αντισταθμιστική αύξηση στη μάζα των ερυθρών κυττάρων και στο ιξώδες του αίματος δηλαδή στην ανάπτυξη μιας υπερπηκτικής κατάστασης που οδηγεί στη θρόμβωση.⁶⁷

Υψηλά επίπεδα εκπνεόμενου CO παρατηρούνται σε όλους τους καπνιστές, τα οποία επανέρχονται στις φυσιολογικές τιμές με την διακοπή του καπνίσματος.⁶⁸ Σε πρόσφατη μελέτη σε « υγιείς » καπνιστές που κλήθηκαν να διακόψουν το κάπνισμα και να αντικαταστήσουν το συμβατικό τσιγάρο με e-cig παρατηρήθηκε ομαλοποίηση των επιπέδων του εκπνεόμενου CO. Η διακοπή του καπνίσματος στον εξεταζόμενο πληθυσμό τεκμηριώθηκε στους 3 μήνες, στους 6 και στους 12 μήνες.⁶⁹ Ιδιαίτερα σημαντικό είναι ότι φυσιολογικές τιμές εκπνεόμενου CO παρατηρήθηκαν και στους καπνιστές που διέκοψαν το συμβατικό τσιγάρο χρησιμοποιώντας e-cig, αλλά και σε εκείνους που διέκοψαν το συμβατικό τσιγάρο και εξακολουθούν να χρησιμοποιούν e-cig. Στους καπνιστές που απέτυχαν να μειώσουν ή να διακόψουν το κάπνισμα δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική μεταβολή.

5.3 Δείκτες αρτηριακής σκληρίας

Οι δείκτες της αρτηριακής σκληρίας αποτελούν χρήσιμα εργαλεία πρώιμης διάγνωσης της αθηροσκλήρυνσης και δυσμενών κλινικών συμβαμάτων σε νέους ενήλικες και άτομα με προφίλ μέτριου καρδιαγγειακού κινδύνου.⁷⁰

Η αρτηριακή σκληρία προκαλεί πρώιμη επιστροφή των σφυγμικών κυμάτων κατά τη συστολική αντί της διαστολικής περιόδου, μειώνοντας τη διαστολική πίεση αιμάτωσης των στεφανιαίων αρτηριών.⁷¹ Η παθολογική ανακύκλωση κολλαγόνου, οι κυτοκίνες και οι δράσεις των μεταλλοπρωτεϊνών συμμετέχουν στο κοινό βιοχημικό υπόβαθρο αγγειακής και μυοκαρδιακής σκληρίας. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV), ο δείκτης ενίσχυσης (Aix) και οι κεντρικές πιέσεις (cBP) μετρούμενες μέσω απλών, μη-επεμβατικών μεθόδων σχετίζονται με την ευαλωτότητα της αθηρωματικής πλάκας, την επίπτωση, τη σοβαρότητα και την έκταση ΣΝ. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις έχουν αναδείξει το πρόσθετο όφελος των δεικτών της αρτηριακής σκληρίας, και της ταχύτητας σφυγμικού κύματος ειδικότερα, στη διάγνωση ΣΝ, στην πρόβλεψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων και την επαναταξινόμηση των ασθενών σε κατηγορίες υψηλότερου καρδιαγγειακού κινδύνου.^{72,73}

Αρκετές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για την αορτική σκληρία και την διακοπή του καπνίσματος. Ο Van den Berkmortel et al⁷⁴ ανέλυσε την διακοπή καπνίσματος σε 33 πρώην καπνιστές. Σύγκρινε τις μεταβολές του έσω χιτώνα των καρωτίδων με αυτές 50 μη καπνιστών και 55 νυν καπνιστών. Δύο χρόνια μετά δεν διαπίστωσε καμία βελτίωση. Αντιθέτως, όταν ο Li et al⁷⁵ χρησιμοποίησε 277 νέους (μέση ηλικία 35 έτη) καπνιστές και τους σύγκρινε με 104 πρώην καπνιστές πάντα νέους (cross sectional) ανέδειξε στατιστικά σημαντική πτώση της σκληρίας και των αγγειακών αντιστάσεων. Επίσης φάνηκε πως η μείωση της αρτηριακής σκληρίας

πρώην καπνιστών στο επίπεδο των μη καπνιστών απαιτούσε έως και 10 έτη. Η Roux et al⁷⁶ σε 24 καπνιστές που διέκοψαν-μείωσαν το κάπνισμα και μάλιστα με νικοτινικά υποκατάστατα σε 1 μήνα μόλις διαπίστωσε πτώση του Aix, όχι όμως του PWV. Αντίθετα ο Zhang et al⁷⁷ σε μελέτη 67 νέων ανδρών πριν και μετά τη διακοπή καπνίσματος δεν ανέδειξε διαφορά στο πάχος έσω μέσου χιτώνα καρωτίδων ούτε στο Aix παρά μόνο στο PWV και μάλιστα στην ομάδα μόνο, που δεν είχε πολλούς από τους υπόλοιπους επιβαρυντικούς παράγοντες όπως δυσλιπιδαιμία ή σακχαρώδη διαβήτη. Η Polonia et al⁷⁸ σε προοπτική μελέτη διακοπής καπνίσματος διάρκειας 6 μηνών χωρίζοντας σε 2 group των 40 ατόμων (κυρίως άνδρες μέσης ηλικίας 45 ετών) ανάλογα με το εάν διέκοψαν ή όχι το κάπνισμα διαπίστωσε στατιστικά σημαντική πτώση του Aix και οριακά σημαντική του PWV στο group που διέκοψαν το κάπνισμα.

Αντιθέτως, η επίδραση της χρήση του e-cig σε καρδιαγγειακές παραμέτρους και ειδικότερα στην ενδοθηλιακή λειτουργία και στις ελαστικές ιδιότητες των αγγείων είναι ένα πεδίο που δεν έχει μελετηθεί ακόμη επαρκώς. Πρόσφατα, μελέτη ερευνήσε τις οξείες μεταβολές στην καρδιαγγειακή λειτουργία της χρήσης e-cig με την εκτίμηση των δεικτών της αορτικής σκληρίας (PWV) σε 24 υγιείς καπνιστές. Όπως ήταν αναμενόμενο, η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV) μετά το 5 λεπτών κάπνισμα συμβατικού τσιγάρου ήταν αυξημένη 0.44 m/sec, σε αντίθεση με αυτή της χρήσης του e-cig που ήταν 0.19 m/sec. Όταν παρατάθηκε η χρήση του e-cig για 30 λεπτά, η ταχύτητα του PWV πλησίαζε κατά πολύ αυτή του συμβατικού τσιγάρου (0.36 m/sec).⁷⁹ Μια μελέτη διασταυρώσεως 32 καπνιστών που τυχαιοποιήθηκαν, ώστε να χρησιμοποιήσουν είτε e-cig με υγρό αναπλήρωσης 1,8 % νικοτίνης, είτε e-cig με 1,6% νικοτίνη, είτε συμβατικό τσιγάρο της αρεσκειάς τους, είτε «ψευδές» τσιγάρο, δεν έδειξε καμία στατιστικά σημαντική αύξηση του

καρδιακού ρυθμού.⁸⁰ Αντιθέτως, σημαντική διαφορά στην αύξηση του καρδιακού ρυθμού φάνηκε στην μελέτη του Yan et al, στην οποία μελετήθηκαν 23 καπνιστές, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν ώστε να χρησιμοποιήσουν e-cig με συγκέντρωση νικοτίνης από 1.6% έως 24 % και συμβατικό τσιγάρο. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της διαστολικής πίεσης μετά την χρήση e-cig σε σχέση σε σχέση με αυτή της βασικής μέτρησης, ενώ προς έκπληξη δεν παρατηρήθηκε η αντίστοιχη αύξηση της συστολικής.⁸¹ Τέλος, μια τυφλή μελέτη 40 υγιών ατόμων (20 καπνιστές, 20 μη καπνιστές παρόμοιας ηλικίας και φύλλου) έδειξε ότι μετά από 9 «puffs» e-cig παρατηρήθηκε αύξηση των δεικτών του οξειδωτικού στρες και της αγγειακής δυσλειτουργίας (με την μέθοδο FMD).⁸²

Οι μελέτες για τις **χρόνιες μεταβολές** της χρήσης του e-cig στην καρδιαγγειακή λειτουργία είναι πολύ περιορισμένες και τα αποτελέσματα αυτών αντικρουόμενα, καθώς κάποιες από αυτές αναφέρουν μείωση των τιμών της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού, ενώ άλλες αναφέρουν αύξηση. Στην πραγματικότητα σημαντικοί μεθοδολογικοί περιορισμοί στον μελετώμενο πληθυσμό όπως α) η εμπιστοσύνη στην αυτοαναφερόμενη χρήση καπνού και την ορθή παρακολούθηση των τιμών της αρτηριακής πίεσης, β) το γεγονός ότι η παρατηρούμενη σχέση μεταξύ του καπνίσματος και των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης δεν έχει πάντα αιτιώδη συνάφεια και γ) η ύπαρξη παραγόντων που καθορίζουν το αποτέλεσμα και δεν λαμβάνονται υπ όψιν (ηλικία, βάρος, κατανάλωση καφεΐνης και αλκοόλ) έχουν ως αποτέλεσμα να παρατηρείται αυτή η ετερογένεια αποτελεσμάτων.⁸³

5.4 Γλυκοκάλυκας αγγείων

Ο γλυκοκάλυκας αποτελεί τον ανατομικό και λειτουργικό φραγμό του ενδοθηλίου και συμβάλλει στις ομοιοστατικές λειτουργίες του.⁸⁴ Είναι μία αόρατη στιβάδα που προσπίπτει μέσα στον αυλό του αγγείου και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διαπερατότητά του. Παράγεται από το ενδοθήλιο και διαχωρίζει τα έμμορφα συστατικά του αίματος από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αποτελείται από γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες-γλυκοζαμινογλυκάνες με τις οποίες προσδένονται πρωτεΐνες του αίματος και επηρεάζουν το σύστημα θρόμβωσης-ινωδόλυσης καθώς πρωτεΐνες της πήξης όπως οι παράγοντες IX,X και η αντιθρομβίνη III.⁸⁵ Η καταστροφή του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα συνοδεύεται από είσοδο στο αρτηριακό τοίχωμα λιποπρωτεϊνών και άλλων μακρομορίων, και από προσκόλληση στο τοίχωμα διαφόρων έμμορφων συστατικών του αίματος, όπως λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων. Επίσης δημιουργείται ανισορροπία στο σύστημα πήξη και οξειδωσης.⁸⁶

Μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερχολιστεριναιμία, ο διαβήτης τύπου I και II, η ψωρίαση, η υπέρταση και το κάπνισμα επηρεάζουν το πάχος του γλυκοκάλυκα.⁸⁷ Συγκεκριμένα πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η διαπερατότητα του γλυκοκάλυκα είναι αυξημένη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές και ότι η διακοπή καπνίσματος βελτιώνει από τους πρώτους κιόλας 3 μήνες το πάχος του γλυκοκάλυκα με αποτέλεσμα να βελτιώνεται και η αορτική ελαστικότητα. Τα δεδομένα για την επίδραση του e-cig στον γλυκοκάλυκα είναι πολύ περιορισμένα.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 : ΣΚΟΠΟΣ

Η επίδραση της χρήσης του e-cig σε καρδιαγγειακές παραμέτρους και ειδικότερα στην ενδοθηλιακή λειτουργία και τις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών είναι ένα πεδίο που δεν έχει ακόμη μελετηθεί επαρκώς.

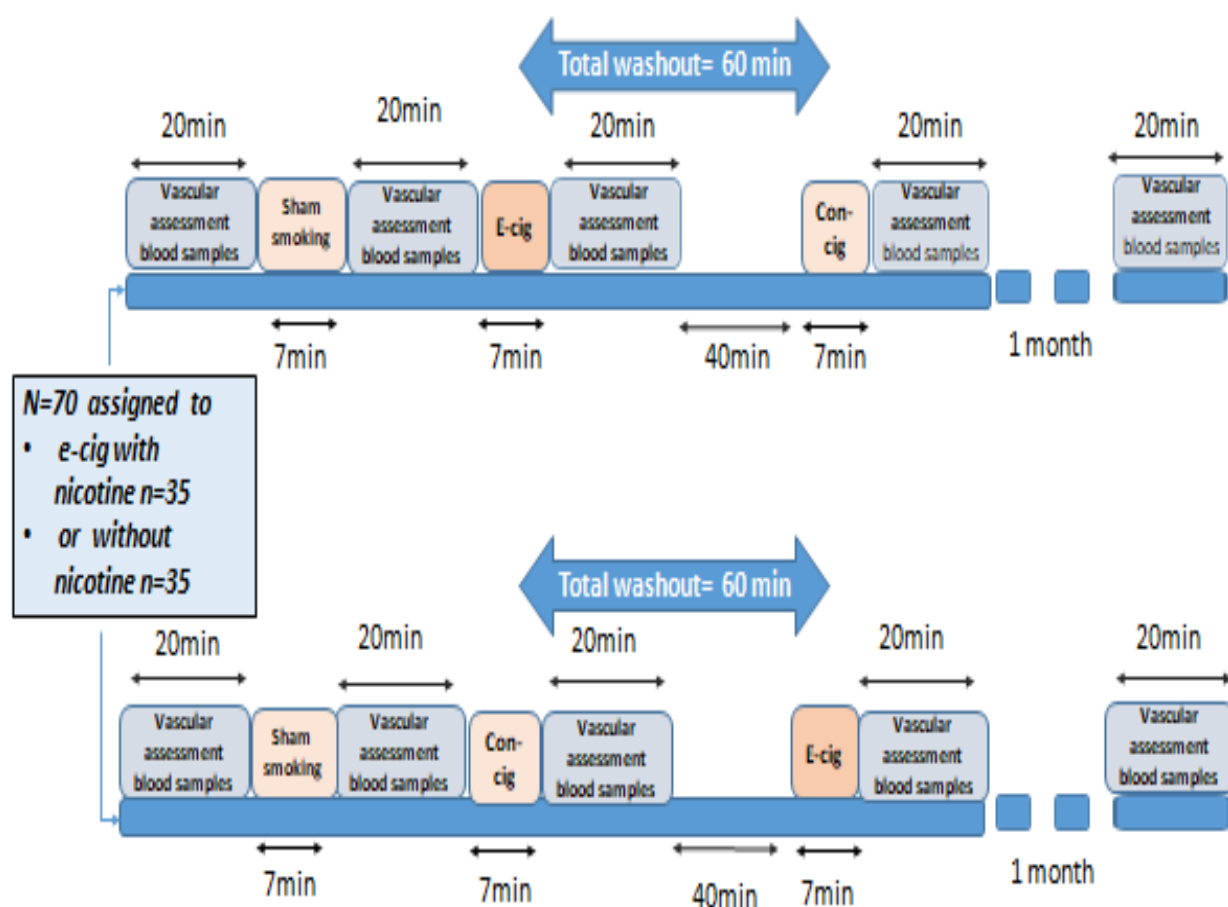
Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν να διερευνήσει την πιθανή επίδραση της χρήσης του e-cig α) στην αορτική ελαστικότητα όπως αυτή εκτιμάται από την ταχύτητα του παλμικού κύματος (PWV) και τον δείκτη ενίσχυσης (Aix), β) την ακεραιότητα του γλυκοκάλυκα β) την εκπνεόμενη συγκέντρωση CO, και γ) το οξειδωτικό στρες, όπως εκτιμάται από την συγκέντρωση της μηλονικής αλδεϋδης στο πλάσμα (MDA), τόσο στην οξεία, όσο και μετά από ένα μήνα χρήσης του.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

7.1: Ερευνητικός σχεδιασμός

Πρόκειται για μία επιδημιολογική μελέτη τυχαιοποίησης – διασταυρώσεως , η οποία περιλαμβάνει την καταγραφή δεδομένων των αγγειολογικών μετρήσεων των συμμετεχόντων. Στη μελέτη συμμετείχαν 70 ενεργοί καπνιστές χωρίς διαγνωσθείσα καρδιαγγειακή νόσο. Στην οξεία φάση τυχαιοποιήθηκαν ώστε να καπνίσουν είτε συμβατικό τσιγάρο, είτε ηλεκτρονικό τσιγάρο, ενώ ακολούθησε διασταυρούμενη μετάβαση στο ηλεκτρονικό ή στο συμβατικό τσιγάρο, αντίστοιχα, μετά από μία περίοδο απόπλυσης 40 λεπτών. Από τα 70 άτομα, 35 χρησιμοποίησαν e-cig με υγρό αναπλήρωσης μηδενικής συγκέντρωσης νικοτίνης, ενώ τα υπόλοιπα 35 χρησιμοποίησαν e-cig με υγρό αναπλήρωσης συγκεντρώσεως 12mg/dl. Όλοι οι καπνιστές υποβλήθηκαν σε ψευδές κάπνισμα 7 λεπτών πριν την τυχαιοποίηση. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μελέτη προβλέπει πέρα από την οξεία και χρόνια φάση, η οποία όμως δεν αποτελεί μέρος του θέματος της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας.

Flow chart of the acute study



7.2: Μελετώμενος πληθυσμός.

Το μελετώμενο πληθυσμό αποτέλεσαν 88 συστηματικοί καπνιστές οι οποίοι προσήλθαν στα Εξωτερικά Τακτικά Ιατρεία του Π.Γ.Ν. «Αττικό» και συγκεκριμένα στο Ιατρείο Διακοπής Καπνίσματος. Πρόκειται για ασθενείς που είτε προσπάθησαν να διακόψουν το κάπνισμα με τους συμβατικούς τρόπους διακοπής, είτε είχαν αντένδειξη για να λάβουν τις φαρμακευτικές θεραπείες.

Κριτήρια αποκλεισμού συμμετοχής στην μελέτη ήταν η καρδιακή, ηπατική και η νεφρική ανεπάρκεια, η ενεργός νεοπλασία, ο αλκοολισμός, η ψυχιατρική νόσος, η εγκυμοσύνη, ο θηλασμός και οι καπνιστές πούρου. Συνολικά αναγνωρίστηκαν και αποκλείστηκαν 7 άτομα.

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στο **Εργαστήριο Προληπτικής Καρδιολογίας της Β΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Π.Γ.Ν «Αττικό»** όπου υπάρχει ο απαραίτητος ιατροτεχνολογικός εξοπλισμός και η αναγκαία τεχνογνωσία των αγγειολογικών μετρήσεων.

Ο προσδιορισμός των παραμέτρων στο αίμα των ασθενών έγινε στο **Τμήμα Φαρμακευτικής Χημείας της Φαρμακευτικής Σχολής του ΕΚΠΑ**, όπου υπάρχει η απαιτούμενη εμπειρία όσον αφορά τον προσδιορισμό δεικτών νιτροοξειδωτικού φορτίου, κυτοκινών και αποπτωτικών δεικτών.

7.3: Συλλογή δεδομένων- Εργαλεία

Η συλλογή των δεδομένων διήρκησε συνολικά δύο χρόνια και δύο μήνες, από 1^η Μαρτίου του 2015 μέχρι και 30 Μαΐου του 2017, πραγματοποιήθηκε από ερευνητική ομάδα αποτελούμενη από οχτώ άτομα ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού και αποτελείται από δεδομένα που συλλέχθηκαν στο Ιατρείο Διακοπής Καπνίσματος και από αυτά που συλλέχθηκαν στο Εργαστήριο Προληπτικής Καρδιολογίας.

- *Ιατρείο Διακοπής Καπνίσματος*

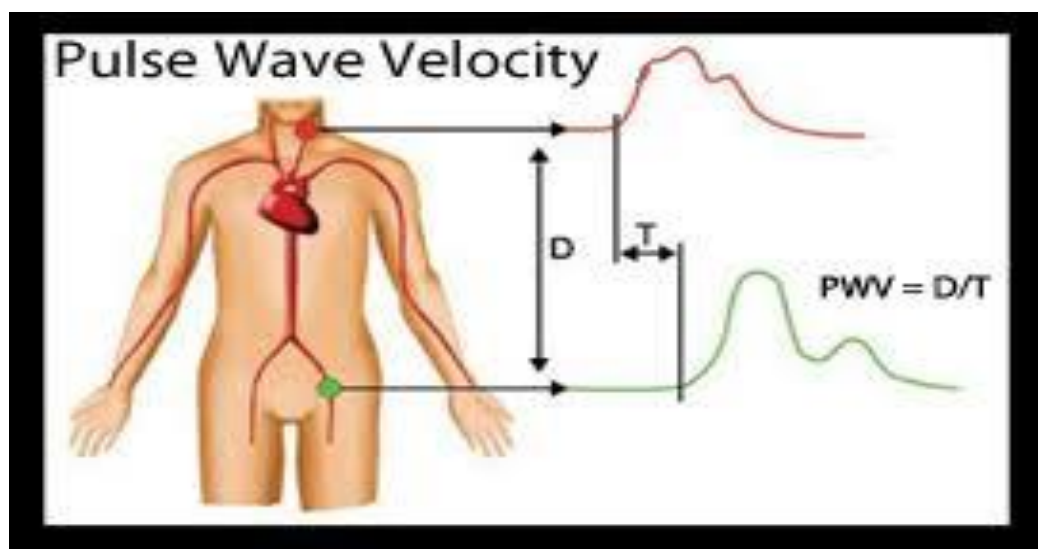
Κατά την προσέλευση του καπνιστή στο Ιατρείο Διακοπής Καπνίσματος πέρα των δημογραφικών του στοιχείων (φύλλο, ηλικία) λαμβάνονταν πλήρες ιατρικό ιστορικό. Καταγράφονταν εάν υπήρχε καρδιολογικό, αναπνευστικό, ψυχιατρικό ιστορικό, ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη και υπέρτασης, καθώς και η συνήθης συστολική και διαστολική πίεση που είχαν οι συμμετέχοντες σε κατάσταση ηρεμίας και οι τιμές της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της HDL και της LDL από την τελευταία βιοχημική εξέταση αίματος. Ως υπέρταση ορίστηκε πίεση του αίματος >140/90 mmHg ή λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων, ως διαβήτης ορίστηκε γλυκόζη του αίματος >125mg/dl ή χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων, και ως υπερλιπιδαιμία ορίστηκε η ολική χοληστερόλη του αίματος >200mg/dl ή λήψη αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων.

Επιπλέον, καταγράφονταν η εξάρτηση από την νικοτίνη των συμμετεχόντων χρησιμοποιώντας την κλίμακα FAGERSTROM, καθώς και τα επίπεδα του εκπνεόμενου CO με την συσκευή Smokelyzer. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στον αριθμό της ημερήσιας κατανάλωσης τσιγάρων, καθώς και της ποσότητας νικοτίνης

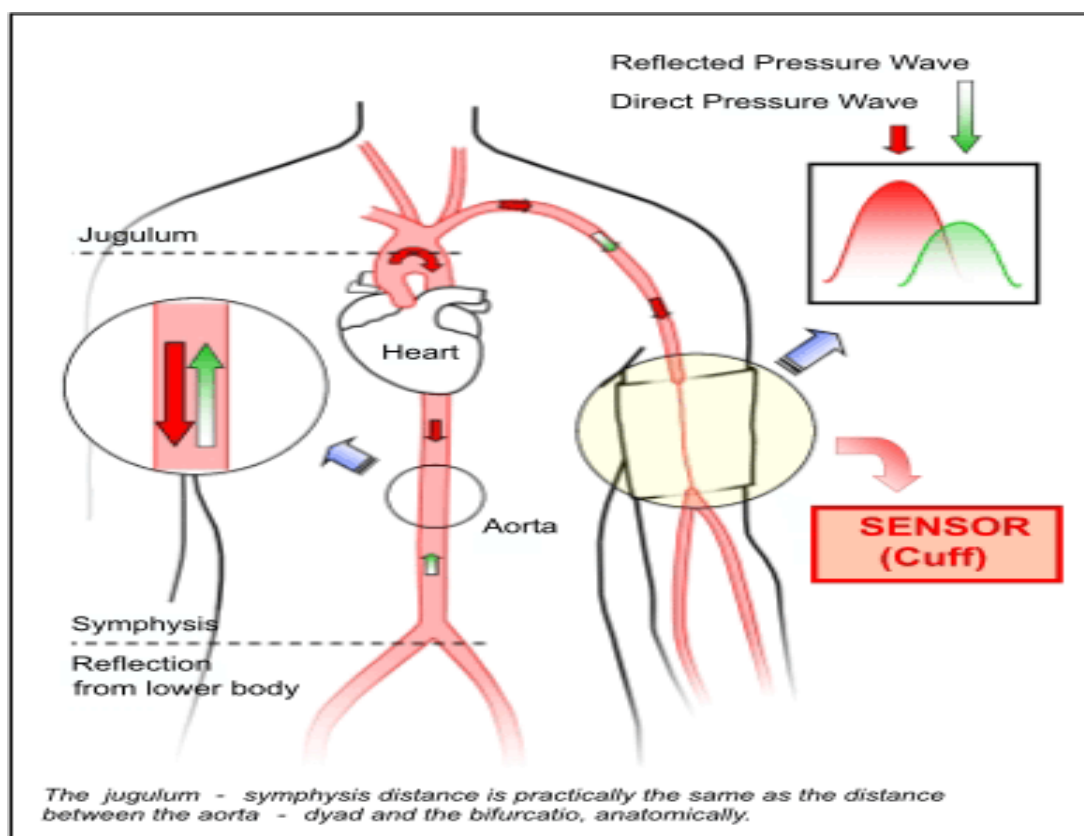
που αυτά περιείχαν. **Με αυτό τον τρόπο, διευκρινίζονταν η καπνιστική κατάσταση των συμμετεχόντων.**

Με την ολοκλήρωση της συνέντευξης και του ιστορικού ακολουθούσε ενημέρωση για τους συμβατικούς τρόπους διακοπής καπνίσματος (φαρμακευτική αγωγή, υποκατάστατα νικοτίνης, ψυχολογική υποστήριξη), καθώς και του ερευνητικού πρωτοκόλλου του e-cig. Στους καπνιστές εκείνους που επέλεξαν να χρησιμοποιήσουν το e-cig ως μέθοδο-γέφυρα διακοπής καπνίσματος παρουσιάζονταν ο χώρος του εργαστηρίου, καθώς και ο ιατροτεχνολογικός εξοπλισμός του αγγειολογικού ελέγχου. Συγκεκριμένα παρουσιάζονταν οι συσκευές:

1. Complior Alam Medical Vincennes France : Η ταχύτητα της καρωτιδο-μηριαίας PWV (cfPWV) θεωρείται η πλέον αξιόπιστη μέθοδος υπολογισμού της αρτηριακής σκληρίας.⁸⁸ Προσδιορίζεται συνυπολογίζοντας το χρόνο μετάδοσης του σφυγμικού κύματος στο αορτικό τοίχωμα και την απόσταση μεταξύ δύο σημείων σύλληψής του $[PWV (m/s) = \text{απόσταση μεταξύ σημείων σύλληψης} / \text{χρόνος μετάδοσης}]$. Αυτό επιτυγχάνεται με ταυτόχρονη καταγραφή μέσω δύο πιεζο-ηλεκτρικών τασεο-ευαίσθητων υποδοχέων της μετάδοσης των παλμικών κυμάτων σε δύο σημεία του αρτηριακού δικτύου, συνήθως στη δεξιά κοινή καρωτίδα και τη δεξιά μηριαία αρτηρία. Η μέτρηση της απόστασης μεταξύ των δύο υποδοχέων επιτρέπει τον προσδιορισμό της PWV). Η τονομετρία επιπέδωσης χρησιμοποιείται επίσης για τη διαδοχική καταγραφή του παλμικού κύματος κατά τη δίοδό του από την καρωτίδα και τη μηριαία αρτηρία. Με αυτόν τον τρόπο, ο χρόνος μετάδοσης του κύματος κατά μήκος του τοιχώματος της αορτής υπολογίζεται λαμβάνοντας το κύμα R της ΗΚΓ καταγραφής ως σημείο αναφοράς και προσδιορίζοντας τη χρονική απόσταση της καταγραφής του κύματος στην καρωτίδα και τη μηριαία αρτηρία (Sphygmocor, System-Atcor Medical, Sydney)⁸⁹



2. Arteriograph Tensiomed : Με την συσκευή αυτή, εφαρμόζεται περιχειρίδα στην περιοχή του βραχίονα και ύστερα από μία πρώτη συμβατική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, η περιχειρίδα υπερπληροῦται με εμφύσηση αέρα έως και 35-40 mmHg πλέον της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Κατά τη συστολή, ο όγκος αίματος που εξωθείται στην αορτή δημιουργεί ένα παλμικό κύμα στο τοίχωμά της (πρώιμη συστολική κορυφή, P1). Το κύμα αυτό μεταδίδεται κατά μήκος της αορτής και ανακλάται στο σημείο διχασμού της, δημιουργώντας ένα δεύτερο κύμα (όψιμη συστολική κορυφή, P2). Αμφότερες οι συστολικές κορυφές καταγράφονται στον αντίστοιχο υπολογιστή ως παλμικά κύματα. Η μετρούμενη απόσταση μεταξύ σφαγιτιδικής εντομής και ηβικής σύμφησης κατανέμεται στη χρονική διαφορά μεταξύ της έναρξης του πρώτου και του ανακλώμενου κύματος, αντίστοιχα, οπότε προκύπτει η PWV.⁹⁰

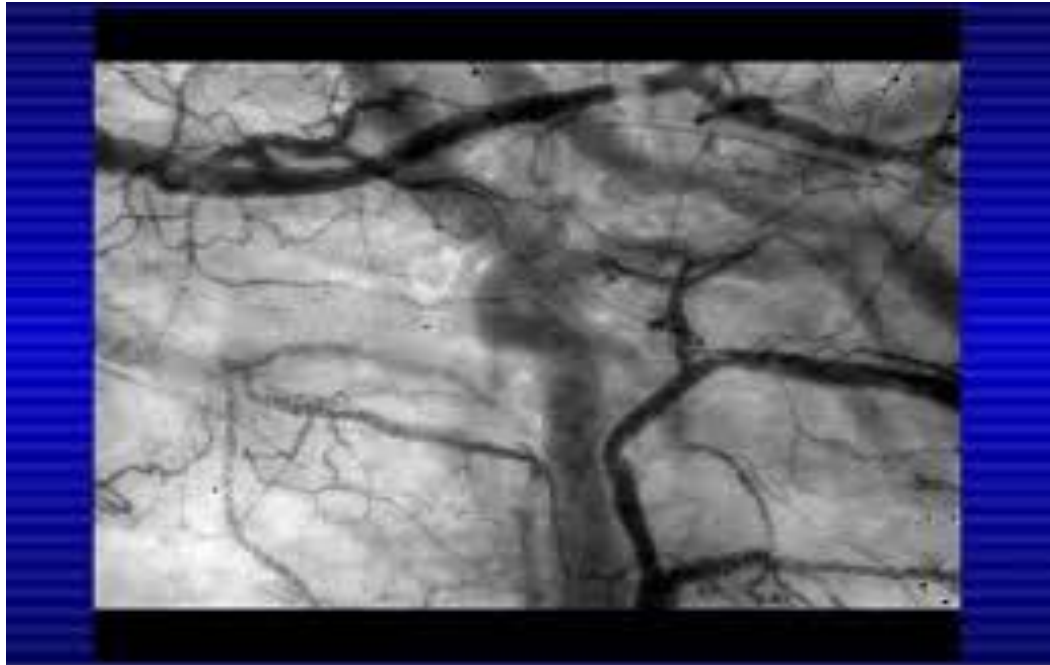


3. Sideview Darkfield imaging, Microscan Video Microscope System: Η

μέτρηση του πάχους του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα γίνεται μετά από την απεικόνιση της μικροκυκλοφορίας σε επιφανειακά τριχοειδικά αγγειακά δίκτυα όπως το υπογλώσσιο τριχοειδικό δίκτυο από 5 έως 25 micrometers με την τεχνική SDF (Sideview Darkfield imaging, Microscan Video Microscope System. Το PBR (perfused boundary region) στα τριχοειδή είναι η ακυτταρική στιβάδα μετά το διαχωρισμό ερυθρών αιμοσφαιρίων και πλάσματος. Το RBR αποτελεί το τμήμα του γλυκοκάλυκα που επιτρέπει τη διείσδυση των κυττάρων αίματος. Αυξημένος PBR θεωρείται οξύς δείκτης βλάβης του γλυκοκάλυκα που επιτρέπει και την διαπίδυση ερυθρών αιμοσφαιρίων.⁹¹

Με τις παραπάνω συσκευές μετρούνται οι δείκτες της αρτηριακής σκληρίας, οι οποίοι αποτελούν χρήσιμα εργαλεία πρόωμης διάγνωσης της αθηροσκλήρυνσης και

δυσμενών κλινικών συμβαμάτων σε νέους ενήλικες και άτομα με προφίλ μέτριου καρδιαγγειακού κινδύνου.



Οι συμμετέχοντες ενημερώνονταν για την λήψη αίματος σε όλες τις φάσεις του πρωτοκόλλου με την τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα στην βραχιόνια φλέβα, προκειμένου να εκτιμηθούν τα επίπεδα του οξειδωτικού στρες με τον φασματοφωτομετρικό προσδιορισμό της μηλονικής διαλδεΰδης. Μελέτες έχουν συνδέσει την αυξημένη αρτηριακή σκληρία με παθολογική ανακύκλωση κολλαγόνου και αυξημένη δραστηριότητα μεταλλοπρωτεϊνών.⁹²⁻⁹⁵

Τέλος, παρουσιάζονταν η συσκευή του ηλεκτρονικού τσιγάρου και ο τρόπος χρήσης αυτής, καθώς και τα υγρά αναπλήρωσης.

NOBACCO Epsilon BDC 1100	
Length	173mm
Diameter	14mm
Battery Capacity	1100mAh
Operation Voltage	3.9V
Thread Type	510/eGo
Atomizer Type	Clearomizer
Atomizer Capacity	1.8ml
Coil Type	BDC (Bottom Dual Coil)
Coil's Resistance	1.8 Ohm
Wicking Type	Silica Wick
Mouthpiece	Removable, 510

Με την ολοκλήρωση της ενημέρωσης, οι συμμετέχοντες υπέγραψαν συνειδητά έντυπη συγκατάθεση με την οποία δήλωναν ότι επιθυμούσαν να λάβουν μέρος στο ερευνητικό αυτό πρωτόκολλο.

Από του 81 καπνιστές που παρουσιάστηκε η μέθοδος διεξαγωγής του ερευνητικού πρωτοκόλλου, 70 συγκατέθεσαν ενυπόγραφα και αποτέλεσαν τον μελετώμενο πληθυσμό.

- ***Εργαστήριο Προληπτικής Καρδιολογίας.***

Κατά την προγραμματισμένη προσέλευση των συμμετεχόντων στο Εργαστήριο γίνονταν καταγραφή των σωματομετρικών στοιχείων τους (ύψος, βάρος, περιφέρεια μέσης και ισχίων), μέτρηση CO και τοποθέτηση φλεβοκαθετήρος. Στην συνέχεια, οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν και πραγματοποιήθηκαν οι μετρήσεις βάση του σχεδιασμού του πρωτοκόλλου. Οι δείκτες της αρτηριακής σκληρίας (PWV, Aix, PBR), το CO , και οι δείκτες του οξειδωτικού στρες μετρήθηκαν και στους 70 καπνιστές κατά την έναρξη του πρωτοκόλλου, μετά από το κάπνισμα του συμβατικού τσιγάρου και μετά του e-cig. Για τη συλλογή αυτών των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε Φόρμα Καταγραφής Δεδομένων, η οποία επινοήθηκε και αναπτύχθηκε για τις ανάγκες της συγκεκριμένης μελέτης.

7.4: Ηθική και Δεοντολογία

Αξίζει να σημειωθεί ότι για την διεξαγωγή της παρούσης μελέτης και για την συλλογή των δεδομένων συντάχθηκε ερευνητικό πρωτόκολλο, το οποίο κατατέθηκε και εγκρίθηκε από την επιτροπή βιοηθικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, καθώς και από το επιστημονικό συμβούλιο του Π.Γ.Ν. «Αττικό». Τα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν, χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά για τους σκοπούς της παρούσης μελέτης και εκτός των δημογραφικών στοιχείων δεν θα δημοσιευθούν προσωπικά δεδομένα των ασθενών που περιλαμβάνονται σε αυτή.

7.5: Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS for Windows (version 22) statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL).

Το πρώτο μέρος της ανάλυσης περιελάμβανε τα περιγραφικά αποτελέσματα όπου υπολογίστηκαν τα ποσοστά σε κάθε κατηγορία που αντιστοιχούσαν σε ποιοτική μεταβλητή. Συγκεκριμένα υπολογίστηκε το ποσοστό των ανδρών και γυναικών, το ποσοστό φύλου, το ποσοστό εκείνων που είχαν κληρονομικό ιστορικό, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία. Επίσης υπολογίστηκαν οι μέσοι και οι τυπικές αποκλίσεις για τα χαρακτηριστικά εκείνα που αντιστοιχούσαν σε ποσοτικές μεταβλητές (mean±standard deviation) , όπως είναι η ηλικία, συστολική αρτηριακή πίεση, η διαστολική πίεση, το PWV, ο Aix, το CO, και το MDA.

Το δεύτερο μέρος της ανάλυσης περιλάμβανε τα αποτελέσματα των απλών συσχετίσεων (διμεταβλητή ανάλυση). Το Shapiro-Wilk test χρησιμοποιήθηκε για την εξέταση της κανονικότητας του δείγματος, ενώ το Levene test χρησιμοποιήθηκε στην εξέταση της ομοσκεδαστικότητας του δείγματος. Χρησιμοποιώντας είτε t-test για κανονικές κατανομές είτε Mann-Whitney(wilcoxon) για μη κανονικές είτε με χ^2 exact κατά Fisher πραγματοποιήθηκε η απαιτούμενη σύγκριση των εξεταζόμενων δεικτών της αρτηριακής σκληρίας του δείγματος μετά την χρήση συμβατικού τσιγάρου, e-cig καθώς και στην χρόνια φάση, για την ανάδειξη κανονικότητας ή μη κατανομής και των πιθανών ακραίων τιμών ενώ οι ακραίες τιμές(outliers) κρατήθηκαν (παραμετρικό διάστημα, μη παραμετρική σειρά και κατηγορία).

Για την διερεύνηση της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ δύο ποσοτικών μεταβλητών που ακολουθούσαν κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε συντελεστής συσχέτισης του Pearson (Pearson r). Για την διερεύνηση της ύπαρξης συσχέτισης

μεταξύ δύο ποσοτικών μεταβλητών που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή ή μεταξύ διατάξιμων μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Spearman (Spearman rho).

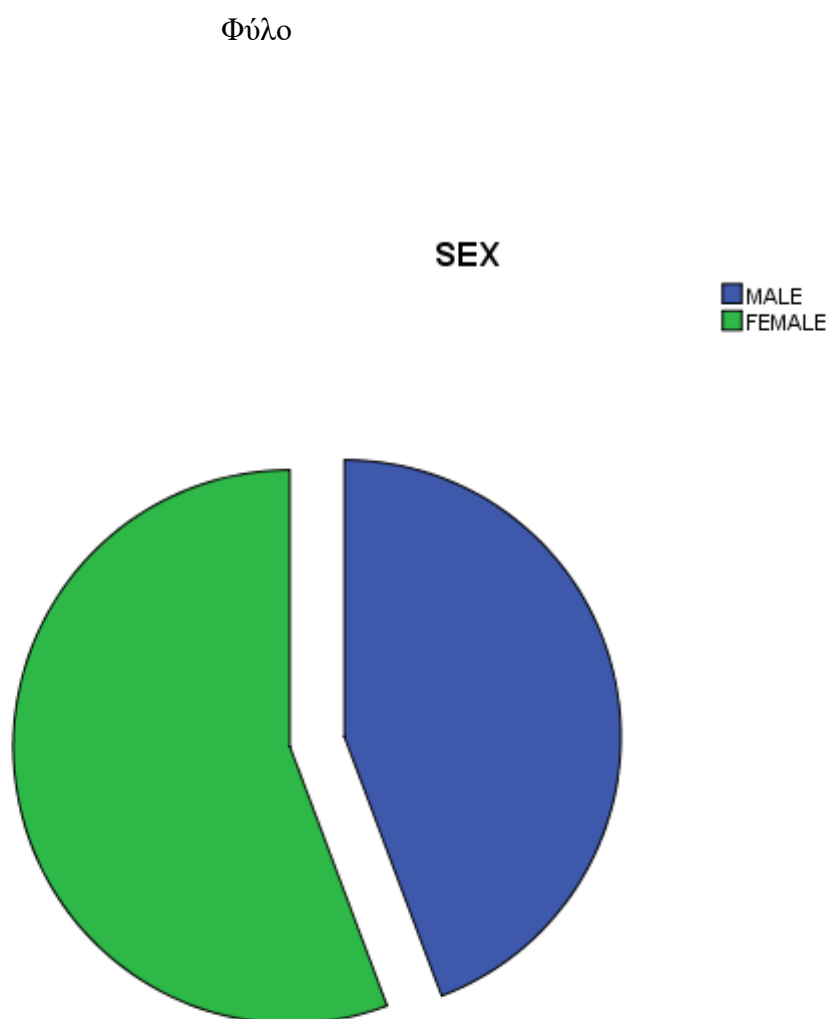
Πραγματοποιήθηκε ΑνοVA ανάλυση της διακύμανσης των κλινικών και βιολογικών δεδομένων για να ελεγχθούν οι διαφορές μεταξύ των ομάδων του δείγματος. Όλες οι μη παραμετρικές μεταβλητές μετατράπηκαν λογοαριθμικά πριν την έναρξη της ανάλυσης χρησιμοποιώντας προηγούμενη δημοσιευμένη μεθοδολογία. Η ανάλυση Anova (general linear model, SPSS 22, SPSS Inc, Chicago , III) για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, εφαρμόστηκε στις μετρήσεις των εξεταζόμενων δεικτών κατά την βασική μέτρηση (baseline), μετά το κάπνισμα συμβατικού τσιγάρου (smoke), και μετά την χρήση e-cig.

Όταν η κανονικότητα της υπόθεσης δεν ήταν πλήρης σύμφωνα με την στατιστική δοκιμασία του Mauchly , χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση του Greenhouse-Geisser. Οι post-hoc συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν με την στατιστική δοκιμασία του Bonferroni.

Σε όλους τους ελέγχους που πραγματοποιήθηκαν, το επίπεδο σημαντικότητας (P) ορίστηκε στο 0.05. έτσι, όλες οι τιμές που ήταν μικρότερες ή ίσες με 0.05 ($P \leq 0.05$) θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 70 καπνιστές ηλικίας $48 \pm 10,2$ έτη, εκ των οποίων 31 ήταν άνδρες (44,3%) και 39 γυναίκες (55,7%). Το φύλλο των συμμετεχόντων παρουσιάζεται στο σχήμα 1.



Σχήμα 1. Φύλο συμμετεχόντων

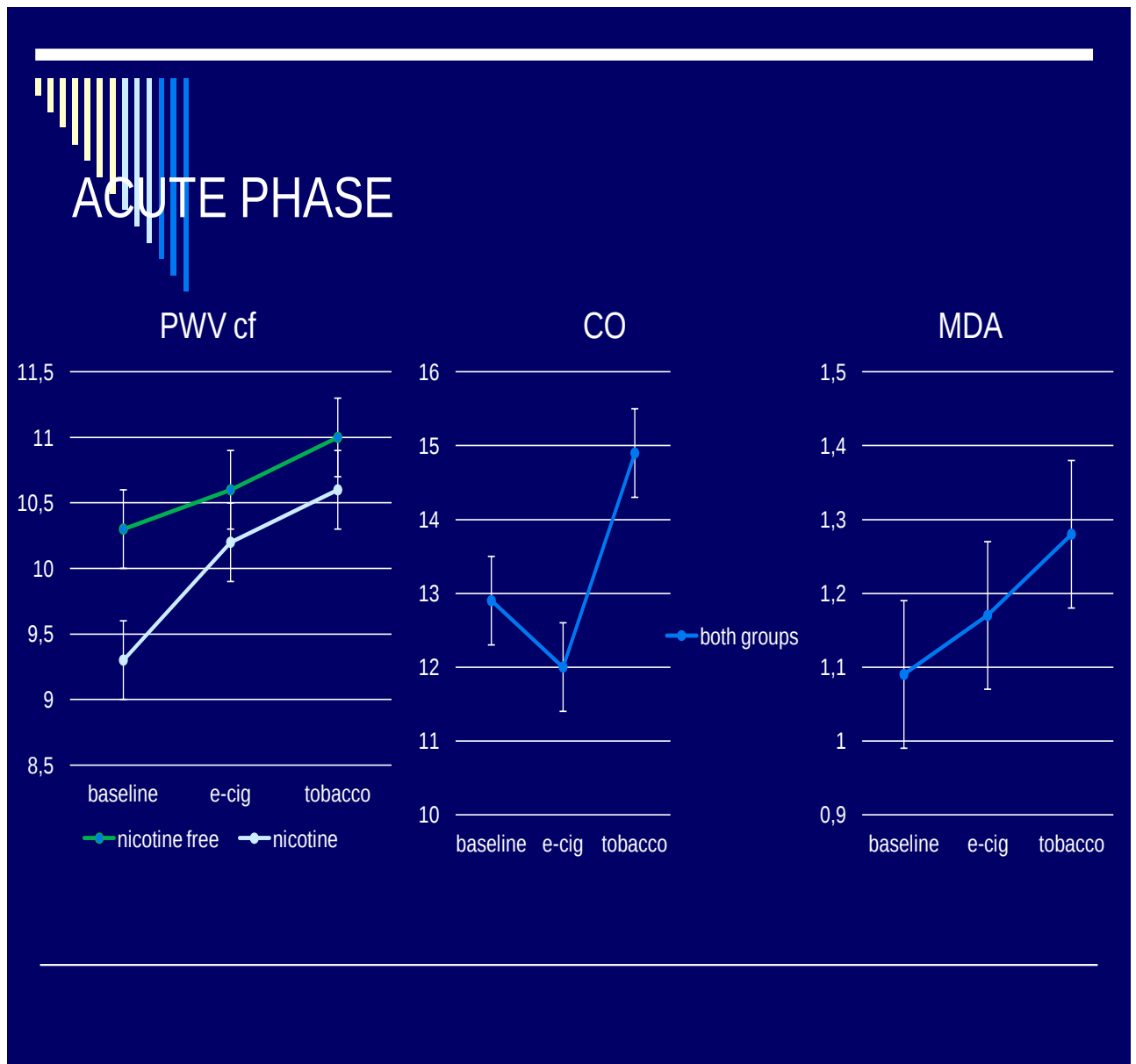
Πίνακας 1. Η οξεία επίδραση του καπνίσματος ενός συμβατικού τσιγάρου και της χρήσης ενός ηλεκτρονικού με ή χωρίς νικοτίνη σε παραμέτρους της αρτηριακής σκληρίας και του οξειδωτικού στρες.

N=70 With nicotine n=35 Without nicotine n=35	Baseline	Sham	E-cig	Con-cig	P value (smoking/vaping sequence*time)
PWV (m/sec)					
With nicotine	9.8±0.2	9.6±0.3	10.6±0.3*	11±0.4	0.6
Without nicotine	10.2±0.2	10.1±0.2	10.5±0.2*	11±0.2	0.7
Aix75 (%)					
With nicotine	27.7±8	27.4±7	31.7±6	37.1±8	0.6
Without nicotine	29.2±9	29.6±8	32.6±9	39.3±7	0.4
SBPc (mmHg)					
With nicotine	122.6±8	123.5±6	124.5±7	121.5±9	0.5
Without nicotine	129±7	127.8±9	129.8±8	126.2±8	0.4
SBPp (mmHg)					
With nicotine	127.6±10	126.9±9	127.7±8	125.7±9	0.4
Without nicotine	127.1±9	127.6±7	128±7	127±11	0.6
DBPp (mmHg)					
With nicotine	81.9±7	81.8±9	81.2±7	79.5±8	0.3
Without nicotine	80.6±6	81±9	81±8	80.7±9	0.7
HR (bpm)					
With nicotine	72±8	71±7	74±9	77±6	0.2
Without nicotine	70±9	70±9	71±7	73±8	0.3
MDA (nmole/L)					

With nicotine	1.07±0.1	1.09±0.2	1.16±0.1*	1.26±0.1	0.5
Without nicotine	1.11±0.1	1.08±0.1	1.18±0.1*	1.30±0.1	0.4
CO (ppm)					
With nicotine	13.6±0.8	12.8±0.7	11.6±0.5	14.2±0.8	0.4
Without nicotine	12.2±0.7	12.0±0.9	12.4±0.6	15.6±0.7	0.3

Sham= sham smoking E-cig= electronic cigarette , Con-cig=conventional cigarette with nicotine (12mg/ml or without nicotine) PWV= carotid to femoral pulse wave velocity, AIX75=augmentation index corrected for heart rate, SBPc central aortic systolic blood pressure measured by Complior SBPp= brachial systolic blood pressure, DBPp= brachial diastolic blood pressure HR=heart rate MDA= malondialdehyde ,CO=carbon monoxide

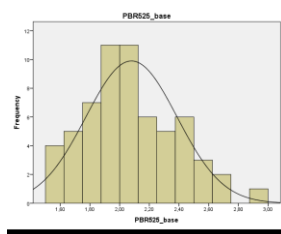
Values in bold represent statistically significant differences for intra-group comparisons between different vascular assessments Asterisk symbol (*) represents statistically significant interaction between time and e-cig nicotine content status (with vs without nicotine)



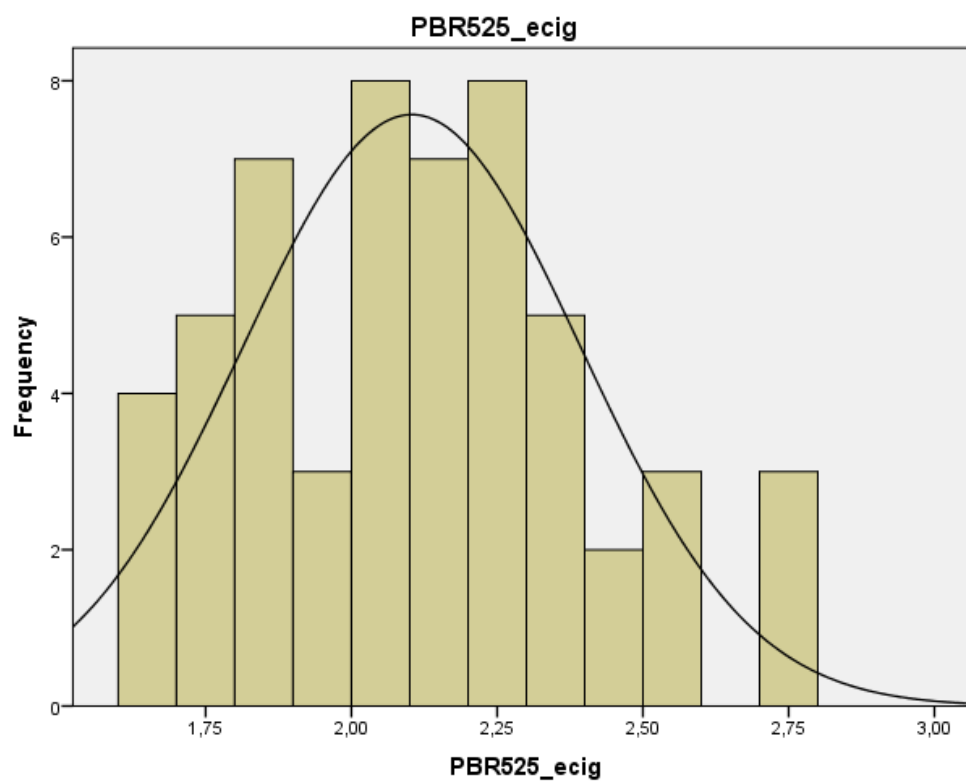
Σχήμα 2.

Στο σχήμα 2 φαίνονται τα αποτελέσματα της μελέτης στην οξεία φάση, αφού προηγήθηκε η στατιστική ανάλυση. Όπως φαίνεται τα αποτελέσματα διαμορφώθηκαν ως εξής: **PWV**, baseline: 10 ± 0.2 vs e-cig: 10.5 ± 0.2 vs con-cig: 11 ± 0.2 m/s, $p < 0.05$ Aix, baseline: 29.5 ± 7 vs e-cig: 30.2 ± 8 vs con-cig: $33.1 \pm 8\%$, $p < 0.05$; **CO**, baseline: 12.9 ± 0.7 vs e-cig: 12 ± 0.6 vs con-cig: 14.9 ± 0.7 ppm, $p < 0.001$; **MDA**, baseline: 1.09 ± 0.1 vs e-cig: 1.17 ± 0.1 vs con-cig: 1.28 ± 0.1 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.001$. Όσον αφορά το e-cig χωρίς νικοτίνη τα ευρήματα της μελέτης ήταν ως εξής: nicotine free **PWV**: 10.2 ± 0.3 to 10.5 ± 0.3 m/s vs nicotine containing PWV: 9.8 ± 0.4 to 10.6 ± 0.3 m/s, $\Delta\text{PWV} = +0.3$ vs $+0.8$ m/s, $p < 0.05$ nicotine free **MDA**: 1.23 ± 0.2 to 1.26 ± 0.2 $\mu\text{mol/L}$ vs nicotine containing MDA: 1.09 ± 0.3 to 1.46 ± 0.4 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.05$).

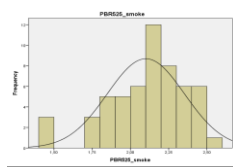
Οι τιμές του γλυκοκάλυκα, τέλος, ήταν : PBR 5-25 base $2,07 \pm 0,3$, PBR 5-25 e-cig $2,06 \pm 0,2$, PBR 5-25 smoke $2,10 \pm 0,3$. Στα σχήματα 3,4,5 απεικονίζονται με την μορφή ιστογράμματος οι τιμές του PBR.



Σχήμα 3.



Σχήμα 4.



Σχήμα 5.

9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη ανέδειξε ότι οξέως τόσο το συμβατικό τσιγάρο, όσο και e-cig παρουσίασαν αύξηση των τιμών των δεικτών της αρτηριακής σκληρίας και του φορτίου του οξειδωτικού στρες. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές μελέτες που δείχνουν τους μηχανισμούς με τους οποίους το κάπνισμα δημιουργεί φλεγμονή στο αγγειακό τοίχωμα, προκαλεί διέγερση των αιμοπεταλίων και εν τέλει αθηροσκλήρωση. Εκείνο που αποτελεί εύρημα της συγκεκριμένης μελέτης είναι ότι το και e-cig επιδρά οξέως αυξητικά στους δείκτες της αρτηριακής σκληρίας. Η τιμή του PWV αυξάνεται μετά την χρήση του από $10 \pm 0,2$ m/s που είχαμε στην βασική μέτρηση σε $10,5 \pm 0,2$ m/s. Το ποσοστό αυτής της αύξησης μπορεί να θεωρηθεί στατιστικά μη σημαντικό, ωστόσο φαίνεται ότι το e-cig επιδρά και αυτό στους δείκτες της αρτηριακής σκληρίας. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν αντιφατικές δημοσιεύσεις για την οξεία ή όχι επίδραση του. Παρόμοια με την παρούσα μελέτη, οι Βλαχόπουλος και Ιωακειμίδης, παρατήρησαν αύξηση της αορτικής σκληρίας και της πίεσης του αίματος σε νεαρούς καπνιστές μετά την χρήση του e-cig.

Από την άλλη, αριθμός ερευνών που έχουν μελετήσει τις επιπτώσεις της οξείας χρήσης του e-cig, έδειξαν ότι δεν φαίνεται να υπάρχει δυσμενή επίπτωση στην καρδιακή λειτουργία, καθώς και σε αρτηριακές και αιματολογικές παραμέτρους.

Συγκρίνοντας μεταξύ τους το συμβατικό τσιγάρο με το e-cig, φάνηκε ότι τα επίπεδα τιμών του PWV, του Aix, του εκπεόμενου CO και της MDA ήταν χαμηλότερα μετά την χρήση του e-cig από αυτή του συμβατικού. Επιπλέον, το e-cig που δεν περιείχε νικοτίνη παρουσίασε σημαντικά μικρότερη αύξηση των τιμών του PWV και της MDA από το e-cig που περιείχε υγρό αναπλήρωσης με νικοτίνη.

Ιδιαίτερα σημαντικό είναι ότι οι μεταβολές μεταξύ της βασικής μέτρησης και του ψευδούς καπνίσματος ήταν χαμηλότερες από τις αντίστοιχες μεταβολές μετά την χρήση του e-cig με ή χωρίς νικοτίνη , καθώς και αυτές του συμβατικού. ($p<0.01$). Συνεπώς , ενισχύεται ακόμη περισσότερο η αξιοπιστία της παρούσας μελέτης.

Όσον, αφορά τον PBR του γλυκοκάλυκα δεν φάνηκε να υπάρχει καμία σημαντική στατιστική μεταβολή μετά την χρήση του e-cig στην οξεία φάση.

Είναι ιδιαίτερα θετικό πως το δείγμα μας αφορά όλες τις ηλικίες και των δύο φύλλων , χωρίς να υπάρχει διαγνωσθείσα καρδιαγγειακή νόσο και άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες , όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμία , ΧΑΠ κα.. Επίσης, έγινε σημαντική προσπάθεια να εξασφαλιστεί η τυφλότητα και η τυχαιοποίηση της έρευνας. Μεγάλη σημασία δόθηκε στις καπνιστική βαρύτητα των καπνιστών, καθώς και στο CO, προκειμένου να αξιολογηθεί η καπνιστική τους κατάσταση.

Βασικός περιορισμός της μελέτης είναι το μικρό μέγεθος του δείγματος. Οποσδήποτε, απαιτείται η διεξαγωγή περισσότερων μελετών , προκειμένου να μελετηθεί επαρκώς η επίδραση του e-cig στις παραμέτρους της αορτικής σκληρίας.

10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ηλεκτρονικό τσιγάρο επιδρά οξέως και προκαλεί αύξηση των τιμών της αρτηριακής σκληρίας, του εκπνεόμενου CO, του φορτίου του οξειδωτικού στρες και των τιμών της MDA στο αίμα.. Η αύξηση αυτή είναι μικρότερη σε σχέση με το κάπνισμα ενός μόνο συμβατικού τσιγάρου.



Παναγιά Η Γοργόνα

Σκάλα Συκαμινέας Λέσβου.

1. Hon, L.A Flameless electronic atomizing cigarette. Best Partners Worldwide Limited 2004. At www.ncsct.co.uk/publication_ecigarette_briefing.php
2. Stephen W. Stein, Charles G. Thiel. The history of therapeutic Aerosols: A chronological review. Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery. 2017;30 (1) : 20-41
3. <https://www.paintthemoon.org/the-history-of-the-e-cig-an-infographic>
4. <https://www.ecigarettedirect.co.uk/ashtray-blog/2013/10/interview-inventor-e-cigarette-herbert-a-gilbert.html>
5. <http://blog.oxforddictionaries.com/press-releases/vape-named-oxford-dictionaries-word-year-2014/>
6. Attitudes of Europeans towards tobacco. Eurobarometer 385 (77.1), European Commission, 2012. Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarette . Eurobarometer 429 (82.4). European Commission 2015.
7. Farsalinos KE, Poulas K, Voudris V, Le Houezec J. Electronic cigarette use in the European Union: analysis of a representative sample of 27 460 Europeans from 28 countries. Addiction. 2016 Jun 24. doi: 10.1111/add.13506.
8. Agaku IT, King BA, Husten CG, et al; Centers for Disease Control and Prevention (2014) Tobacco product use among adults— United States, 2012-2013. Morb Mortal Wkly Rep 2014; 63:542–7.
9. Agaku IT, King BA, Husten CG, et al; Centers for Disease Control and Prevention (2014) Tobacco product use among adults— United States, 2012-2013. Morb Mortal Wkly Rep 2014; 63:542–7. 5. McMillen RC, Gottlieb MA, Shaefer RM, Winickoff JP, Klein JD. Trends in electronic cigarette use among U.S. adults: use is increasing in both smokers and nonsmokers. Nicotine Tob Res 2015;17:1195-202.
10. Dutra LM, Glantz SA. Electronic cigarettes and conventional cigarette use among U.S. adolescents: a cross-sectional study. JAMA Pediatr 2014;168:610-7.

11. Breland A, Soule E, Lopez A, Ramôa C, El-Hellani A, Eissenberg T. Electronic cigarettes: what are they and what do they do? *Ann NY Acad Sci* 2016;1–26.
12. Adkison SE, O'Connor RJ, Bansal-Travers M, et al. Electronic nicotine delivery systems: International tobacco control fourcountry survey. *American Journal of Preventive Medicine*, 2013;44:207–15.
13. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation* 2014;129:1972–86.
14. FCTC. Conference of the parties to the WHO framework convention on tobacco control. FCTC/COP/6/10, 21 July 2014.
15. The truth about: electronic nicotine delivery systems. December 2015. truthinitiative.org
16. Trehy ML, Ye W, Hadwiger ME, et al. Analysis of electronic cigarette cartridges, refill solutions, and smoke for nicotine and nicotine related impurities. *J Liquid Chromatogr Related Technol* 2011;34:1442–58.
17. Kubica P, Wasik AK, Wasik A, Namiesnik J. “Dilute & Shoot” approach for rapid determination of trace amounts of nicotine in zero-level e-liquids by reversed phase liquid chromatography and hydrophilic interactions liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry electrospray ionization. *J Chromatogr* 2013;1289:13–8.
18. Kim HJ, Shin HS. Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Chromatogr* 2013;1291:48–55.
19. Laugesen M, Thornley S, McRobbie H, Bullen C. The results of independent chemical and microbiological analysis. Christchurch, New Zealand: Health New Zealand; 2008. How safe is an e-cigarette?
20. Czoli C, Goniewicz M, Islam T, Kotnowski K, Hammond D. Consumer preferences for electronic cigarettes: results from a discrete choice experiment. *Tobacco Control* 2015;25(e1):e30-e36

21. Lisko JG, Tran H, Stanfill SB, Blount BC, Watson CH. Chemical composition and evaluation of nicotine, tobacco alkaloids, pH, and selected flavors in e-cigarette cartridges and refill solutions. *Nicotine Tob Res* 2015;17:1270-8.
22. Varlet V, Farsalinos K, Augsburger M, Thomas A, Etter JF. Toxicity assessment of refill liquids for electronic cigarettes. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:4796-815.
23. Talih S, Balhas Z, Eissenberg T, et al. Effects of user puff topography, device voltage, and liquid nicotine concentration on electronic cigarette nicotine yield: measurements and model predictions. *Nicotine Tob Res* 2015;17:150-7.
24. Hajek P, Goniewicz ML, Phillips A, Myers Smith K, West O, McRobbie H. Nicotine intake from electronic cigarettes on initial use and after 4 weeks of regular use. *Nicotine Tob Res* 2015;17:175-9. doi: 10.1093/ntr/ntu153. Epub 2014 Aug 13
25. Paschke T, Scherer G, Heller WD. Effects of ingredients on cigarette smoke composition and biological activity: A literature overview Beiträge zur Tabakforschung International/Contributions to Tobacco Research 2002;20:107–24
26. Counts ME, Morton MJ, Laffoon SW, Cox RH, Lipowicz PJ. Smoke composition and predicting relationships for international commercial cigarettes smoked with three machine-smoking conditions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2005;41:185–227.
27. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, et al. Vapors produced by electronic cigarette and e-juices with flavorings oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One* 2015;10:e0116732.
28. Goniewicz ML, Hajek P, McRobbie H. Nicotine content of electronic cigarettes, its release in vapour and its consistency across batches: regulatory implications. *Addiction* 2014;109:500-7. doi: 10.1111/add.12410. Epub 2013 Dec 18.
29. Bullen C, McRobbie H, Thornley S, et al. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tob Control* 2010;19:98–103.

30. Vansickel AR, Eissenberg T. Electronic cigarettes: Effective nicotine delivery after acute administration. *Nicotine Tob Res* 2013;15:267–70.
31. Dawkins L, Corcoran O. Acute electronic cigarette use: nicotine delivery and subjective effects in regular users. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231:401–7
32. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control* 2014;23:133-9.
33. Farsalinos KE, Voudris V, Poulas K. Are metals emitted from electronic cigarettes a reason for health concern? A risk assessment analysis of currently available literature. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:5215-32.
34. Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, Talbot P. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLoS One* 2013;8:e57987.
35. Visser W, Geraets L, Klerx W, et al. The health risks of using e-cigarettes. [Internet]. Bilthoven The Netherlands: National Institute for Public Health and the Environment; 2015. Available from: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2015-0144.pdf>.
36. Geiss O, Bianchi I, Barahona F, Barrero Moreno J. Characterisation of mainstream and passive vapours emitted by selected electronic cigarettes. *Int J Hyg Environ Health* 2015;218:169-80.
37. Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, Talbot P. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLoS One* 2013;8:e57987.
38. Battista, L, Di IM, Tancredi M, et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes. *Circulation Conference: American Heart Association 2013 Scientific Sessions and Resuscitation Science Symposium Dallas, TX, 2013*;128(22 suppl. 1):26.
39. Czogala J, Goniewicz ML, Fidelus B, Zielinska-Danch W, Travers MJ, Sobczak A. Secondhand exposure to vapors from electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2014;16:655–62.

40. Vakali S, Tsikrika S, Gennimata SA, et al. E-cigarette acute effect on symptoms and airway inflammation: comparison of nicotine with a non-nicotine cigarette. Tobacco Induced Diseases Conference: 11th Annual Conference of the International Society for the Prevention of Tobacco Induced Diseases, ISPTID 2013 Athens Greece. Conference Start: 20131209 Conference End: 20131211 Conference Publication: (var pagings), 2014; p. 12.
41. Farsalinos K, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, et al. Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (e-cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes. *Eur Heart J* 2012;33(Abstract Supplement).
42. Van Staden SR, Groenewald M, Engelbrecht R, Becker PJ, Hazelhurst LT. Carboxyhaemoglobin levels, health and lifestyle perceptions in smokers converting from tobacco cigarettes to electronic cigarettes. *S Afr Med J* 2013;103:865–8.
43. Palpant NJ, Hofsteen P, Pabon L, Reinecke H, Murry CE. Cardiac development in zebrafish and human embryonic stem cells is inhibited by exposure to tobacco cigarettes and e-cigarettes. *PLOS ONE* 2015; DOI:10.1371/journal.pone.0126259.
44. Farsalinos K, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Savvopoulou M, Voutris V. Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (e-cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes. *BMC Cardiovascular Disorders* 2014;14:78. DOI: 10.1186/1471-2261-14-78.
45. Chorti M, Poulianiti K, Jamurtas A, et al. Effects of active and passive electronic and tobacco cigarette smoking on lung function. *Toxicol Lett* 2012; 211S, 43
46. Marini S, Buonanno G, Stabile L, Ficco G. Short-term effects of electronic and tobacco cigarettes on exhaled nitric oxide. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014;278:9–15.
47. Palamidas A, Gennimata SA, Kaltsakas G, et al. Acute effect of an e-cigarette with and without nicotine on lung function. Tobacco Induced Diseases Conference: 11th Annual Conference of the International Society for the Prevention of Tobacco Induced Diseases, ISPTID 2013 Athens Greece Conference
48. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on

respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest* 2012;141:1400–6.

49. Schober W, Szendrei K, Matzen W, et al. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int J Hyg Environ Health* 217:628–37

50. Cibella F, Campagna D, Caponnetto P, et al. Lung function and respiratory symptoms in a randomized smoking cessation trial of electronic cigarettes. *Clin Sci (Lond)* 2016;130:1929–37.

51. Chowdhury P, Udupa KB. Nicotine as a mitogenic stimulus for pancreatic acinar cell proliferation *World J Gastroenterol* 2006;12:7428–32.

52. Henningfield JE, Keenan RM. Nicotine delivery kinetics and abuse liability. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:743–50.

53. Henningfield JE. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med* 1995;333:1196–203.

54. Le Houezec J. Role of nicotine pharmacokinetics in nicotine addiction and nicotine replacement therapy: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:811–9.

55. Goniewicz ML, Lingas EO, Hajek P. Patterns of electronic cigarette use and user beliefs about their safety and benefits: An Internet survey. *Drug and Alcohol Review* 2013;32:133–40.

56. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström K-O. The fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addic* 1991;86:1119–112

57. Shiffman S, Waters AJ, Hickcox M. The Nicotine Dependence Syndrome Scale: A multidimensional measure of nicotine dependence. *Nicotine and Tobacco Research* 2004;6:3217–348.

58. Brown J, Beard E, Kotz D, Michie S, West R. Real-world effectiveness of e-cigarettes when used to aid smoking cessation: a cross-sectional population study. *Addiction* 2014;109:1531–40.

59. Biener L, Hargraves JL. A longitudinal study of electronic cigarette use in a population-based sample of adult smokers: association with smoking cessation and motivation to quit. *Nicotine Tob Res* 2015;17:127–33.
60. Brose LS, Hitchman SC, Brown J, West R, McNeill A. Is the use of electronic cigarettes while smoking associated with smoking cessation attempts, cessation and reduced cigarette consumption? A survey with a 1-year follow-up. *Addiction* 2015;110:1160–8.
61. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation* 2014;129:1972–86.
62. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic trial. *Lancet* 2013;382:1629–37.
63. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, Kiowski W, Lüscher TF, Mancina G, Natali A, Oliver JJ, Pessina AC, Rizzoni D, Rossi GP, Salvetti A, Spieker LE, Taddei S, Webb DJ; Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005 Feb;23(2):233-46. Review. PubMed PMID: 15662207.
64. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, Ince C, Broekhuizen LN, Kastelein JJ, Stroes ES, Vink H: Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. *J.Appl.Physiol* 2008, 104:845-852
65. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011 Mar;32(6):670-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehq426. Epub 2010 Dec 7

- 66 . Adam Csordas & David Bernhard, The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke, *Nature Reviews Cardiology* 10, 219-230 (April 2013) | doi:10.1038/nrcardio.2013.8
67. Rajat S. Barua, John A. Ambrose, Mechanisms of Coronary Thrombosis in Cigarette Smoke Exposure, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2013;33:1460-1467
68. Jarvis MJ, Russell MA, Saloojee Y. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *BMJ* 1980; 281:484-5.
69. Campagna D, Cibella F, Caponnetto P, Amaratio MD et al. Changes in breathomics from a 1-year randomized smoking cessation trial of electronic cigarettes. *Eur J Clin Invest* 2016;46(8) :698-706.
70. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant metaanalysis of prospective observational data from 17 635 subjects. *J Am Coll*
71. McDonald, DA, Nichols, WW, O'Rourke, MJ; Hartley, C. McDonald's blood flow in arteries, theoretical, experimental and clinical principles. 4th ed. London: Arnold; 1998.
72. . Ikonomidis I, Ntai K, Kadoglou NP, et al. The evaluation of pulse wave velocity using Arteriograph and Complior apparatus across multiple cohorts of cardiovascular-related diseases. *Int J Cardiol* 2013; 168:4890–4892.
73. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113:657–663.
74. Van den Bergmortel FW, Wollersheim H, van Langen H, Smilde TJ, den Arend J, Thien T. Two years of smoking cessation does not reduce arterial wall thickness and stiffness. *Neth J Med*. 2004 Jul-Aug;62(7):235-41. PubMed PMID: 15554598.

75. Li H, Srinivasan SR, Berenson GS. Comparison of the measures of pulsatile arterial function between asymptomatic younger adult smokers and former smokers: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens*. 2006 Sep;19(9):897-901. PubMed PMID: 16942930.
76. Roux A, Motreff P, Perriot J, Pereira B, Lusson JR, Duale C, Morand D, Dubray C. Early improvement in peripheral vascular tone following smoking cessation using nicotine replacement therapy: aortic wave reflection analysis. *Cardiology*. 2010;117(1):37-43. doi: 10.1159/000319596. Epub 2010 Sep 30. PubMed PMID:20881393.
77. Zhang P, Guo R, Xiao D, Chu S, Gong L, Zhang C, Jing B, Li M. Influence of smoking cessation on carotid artery wall elasticity evaluated by echo-tracking. *J Clin Ultrasound*. 2012 Jul-Aug;40(6):352-6. doi: 10.1002/jcu.21920. Epub 2012 Apr 17. PubMed PMID: 22508424.
78. Polónia J, Barbosa L, Silva JA, Rosas M. Improvement of aortic reflection wave responses 6 months after stopping smoking: a prospective study. *Blood Press Monit*. 2009 Apr;14(2):69-75. doi: 10.1097/MBP.0b013e32832941ea. PubMed PMID: 19305186.
79. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Abdelrasoul M, Terentes-Printzios D, Georgakopoulos C, et al. Electronic cigarette smoking increases aortic stiffness and blood pressure in young smokers. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(23): 2802-03
80. Vansickel A, Cobb C, Weaver et al. A clinical Laboratory model for evaluating the acute effects of electronic cigarettes: nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1945-53
81. Yan XS, D Riuz C . Effects of using electronic cigarettes on nicotine delivery after acute administration. *Nicotine Tob Res* 2013;15:267-70
82. Carnevale R, Sciarretta S, Violi F, et al . Acute impact of tobacco vs electronic cigarette smoking on oxidative stress and vascular function. *Chest* 2016;150(3):606-12
83. Virdis A, Gianarelli C, Fritch Neves M, et al. Cigarette smoking and hypertension . *Curr Pharm Des* 2010;16(23):2518-25

84. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, Ince C, Broekhuizen LN, Kastelein JJ, Stroes ES, Vink H: Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. *J.Appl.Physiol* 2008, 104:845852 16
85. Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol.*2006;(176Pt1):1-40. Review. PubMed PMID: 16999215.
86. Nieuwdorp M, van Haeften TW, Gouverneur MC, Mooij HL, van Lieshout MH, Levi M, Meijers JC, Holleman F, Hoekstra JB, Vink H, Kastelein JJ, Stroes ES: Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes* 2006;55:480-486.
87. Ikonomidis I, Tzortzis S, Andreadou I, Paraskevaidis I, Katseli C, Katsimbri P, Pavlidis G, Parissis J, Kremastinos D, Anastasiou-Nana M, Lekakis J. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:619-628. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001193.
88. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588–2605.
89. Baulmann J, Schillings U, Rickert S. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens* 2008; 26:523–528
90. Ikonomidis I, Ntai K, Kadoglou NP, et al. The evaluation of pulse wave velocity using Arteriograph and Complior apparatus across multiple cohorts of cardiovascular-related diseases. *Int J Cardiol* 2013; 168:4890–4892.
91. Vlahu CA, Lemkes BA, Struijk DG, Koopman MG, Krediet RT, Vink H. Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1900-8.

92. David Rubenstein, Jolyon Jesty, Danny Bluestein, Differences Between Mainstream and Sidestream Cigarette Smoke Extracts and Nicotine in the Activation of Platelets Under Static and Flow Conditions, *Circulation*. 2004;109:78-83
93. Rajat S. Barua, John A. Ambrose, Mechanisms of Coronary Thrombosis in Cigarette Smoke Exposure, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2013;33:1460-1467
94. Tarek T. Abdel-Razek, Hasan A.H. Binnaser, Smoking and Platelet Function, *IJAPBC – Vol. 3(1), Jan - Mar, 2014 ISSN: 2277 – 4688*
95. Hom S, Chen L, Wang T, Ghebrehiwet B, Yin W, Rubenstein DA, Platelet activation, adhesion, inflammation, and aggregation potential are altered in the presence of electronic cigarette extracts of variable nicotine concentrations, *Platelets*. 2016 Nov;27(7):694-702. Epub 2016 Apr 20.

