ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:
ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ-ΜΕΤΑΑΝΑΛΥΣΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΣΚΟΤΣΙΜΑΡΑ ΓΕΩΡΓΙΑ

ΑΘΗΝΑ
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2019

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Σκοτσιμάρα Γεωργίας

Εξεταστική Επιτροπή

- Βλαχόπουλος Χαράλαμπος, Επιβλέπων
- Κυρίτση Ελένη
- Τούσουλης Δημήτριος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της ……για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κας Σκοτσιμάρα Γεωργίας, συνεδρίασε σήμερα…../...../.....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία της κας Σκοτσιμάρα Γεωργίας με τίτλο «**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ-ΜΕΤΑΑΝΑΛΥΣΗ»,** είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπεριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους..... προτείνει την απονομή στην παραπάνω Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Βλαχόπουλος Χαράλαμπος, Επιβλέπων (Υπογραφή)_____
Κυρίτση Ελένη (Υπογραφή)_____
Τούσουλης Δημήτριος (Υπογραφή)_____

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί ένα δείγμα της ενεργού ερευνητικής δραστηριότητας της Α' Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, που υπό την συνεχή επίβλεψη και καθοδήγηση του Καθηγητή Καρδιολογίας Τούσουλη Δημητρίου, πρωτοπορεί διεθνώς.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής Τούτουζα Κωνσταντίνο, επιστημονικό υπεύθυνο του ΠΜΣ «Επεμβατική Καρδιολογία» για τη δυνατότητα που μου προσέφερε να ολοκληρώσω την παρούσα μελέτη.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον Καθηγητή της Α' Καρδιολογικής Κλινικής Βλαχόπουλο Χαράλαμπο, για τον απεριόριστο χρόνο που μου αφιέρωσε, ως επιβλέπων της διπλωματικής εργασίας, καθοδηγώντας με ακούραστα σε κάθε μου βήμα.

Πρέπει επίσης να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη στην Καθηγήτρια Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, Κυρίτση Ελένη, για το ενδιαφέρον και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθώς και για τον χρόνο που αφιέρωσε στην πρόοδο της παρούσας μελέτης.

Θα πρέπει ιδιαιτέρως να αναφερθώ στην συνεισφορά των Οικονόμου Ευάγγελου, Επιμελητή Καρδιολόγου στην Ά Καρδιολογική Κλινική, και Αντωνόπουλου Αλεξίου, Ειδικού Καρδιολόγου της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής, η συμβολή των οποίων ήταν καθοριστική στην ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.

Αισθάνομαι τέλος βαθύτατα την ανάγκη να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Δημήτριο Τούσουλη, Δ/ντή της Α' Καρδιολογικής Κλινικής & του Ομωνύμου Εργαστηρίου του Πανεπιστημίου Αθηνών, τόσο γιατί η ερευνητική του δραστηριότητα, τα επιστημονικά του ενδιαφέροντα και η εν γένει συμπεριφορά του ως ιατρού και ως ανθρώπου αποτέλεσαν παράδειγμα, όσο και για την αμέριστη εμπιστοσύνη που μου έδειξε και για τη δυνατότητα που μου πρόσφερε να ολοκληρώσω την παρούσα μελέτη.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ 3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ 6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 8
ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΤΣΙΓΑΡΟ 9
Δομή του ηλεκτρονικού τσιγάρου 9
Επιδημιολογικά στοιχεία για τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου 10
Επιδημιολογικά στοιχεία από τις Η.Π.Α 10
Επιδημιολογικά στοιχεία για τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην Ευρώπη 15
ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΛΑΣΣΙΚΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ 19
ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ 23
Δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες 23
Δεδομένα από μετα-αναλύσεις 24
Δεδομένα από την Ευρωπαϊκή Ένωση 25
Δεδομένα από τις Η.Π.Α 26
Δεδομένα από την αρχή δημόσιας υγείας της Μεγάλης Βρετανίας 27
ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ 29
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 31
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ-ΜΕΤΑΑΝΑΛΥΣΗ 32
ΣΚΟΠΟΣ 32
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ 32
Δείγμα της μελέτης 32
Κριτήρια εισαγωγής 32
Κριτήρια αποκλεισμού 33
Μεθοδολογία 33
Στατιστική ανάλυση 34
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ 34
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 35
Διάγραμμα ροής 35
Περιγραφικά αποτελέσματα 36

Στατιστικά αποτελέσματα μετα-ανάλυσης 38

1. Άμεση επίδραση της χρήσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα 38

2. Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στην αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα καπνιστών που αντικατέστησαν το κλασσικό με το ηλεκτρονικό τσιγάρο 41

3. Εκτίμηση του κινδύνου σφάλματος των μελετών 42

ΣΥΖΗΤΗΣΗ 49

Ερμηνεία αποτελεσμάτων μετα-ανάλυσης 49

Επίδραση του ηλεκτρονικού τσιγάρου σε άλλες παραμέτρους της καρδιαγγειακής λειτουργίας 52

Μελέτες για την επίδραση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στο αναπνευστικό σύστημα 56

Επικίνδυνες ουσίες που έχουν ανευρεθεί στο ηλεκτρονικό τσιγάρο ... 63

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ 66

ΠΕΡΙΛΗΨΗ 68

ABSTRACT 70

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 71

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ηλεκτρονικό τσιγάρο είναι μια ηλεκτρονική επαναφορτιζόμενη συσκευή σχεδιασμένη για να υποκαθιστά την αίσθηση του καπνίσματος μέσω ατμοποίησης ενός διαλύματος νικοτίνης το οποίο εισπνέεται. Η πρώτη σύλληψη της ιδέας για το ηλεκτρονικό τσιγάρο ανήκει στον Herbert A Albert που το 1963 σχεδίασε την πρώτη πατέντα, όμως το σύγχρονο ηλεκτρονικό τσιγάρο ανακαλύφθηκε από έναν κινέζο φαρμακοποιό τον Hon Lik το 2003, και βγήκε στην αγορά το 2004 [1]. Έκτοτε έχει εξελιχθεί σε ένα παγκόσμιο φαινόμενο καθώς η διεθνής αγορά έχει κατακλυστεί από πολλά μοντέλα ηλεκτρονικών τσιγάρων που προωθούνται από διαφορετικές εταιρείες, ενώ οι χρήστες του ανέρχονται σε πολλά εκατομμύρια διεθνώς.

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μια δραματική αύξηση της χρήσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου. Οι στατιστικές υπηρεσίες υπολογίζουν ότι 48,5 εκατομμύρια Ευρωπαίοι έχουν χρησιμοποιήσει το ηλεκτρονικό τσιγάρο κάποια στιγμή στη ζωή τους [2]. Στις Η.Π.Α υπολογίζεται ότι σχεδόν το 13% των Αμερικανών έχει χρησιμοποιήσει το ηλεκτρονικό τσιγάρο [3].

Παράλληλα, είναι ανησυχητικό ότι παρατηρείται ολοένα και αυξανόμενη χρήση του από μη καπνιστές καθώς και από εφήβους [2, 3]. Ο κυριότερος λόγος για την αύξηση της δημοτικότητάς του είναι η προώθησή του ως μια ασφαλής εναλλακτική του καπνίσματος, με ακίνδυνα συστατικά, δεδομένου ότι δεν περιέχει τα επιβλαβή προϊόντα καύσης του τσιγάρου.

Σημαντική είναι και η αύξηση της χρήσης του στην προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος. Μελέτες δείχνουν ότι το ηλεκτρονικό τσιγάρο έχει σχεδόν υποκαταστήσει παλαιότερα χρησιμοποιούμενες μεθόδους διακοπής του καπνίσματος (θεραπεία υποκατάστασης με νικοτίνη, φαρμακευτικοί παράγοντες) [4].

Τα τελευταία χρόνια μια σειρά ερευνών παρέχουν δεδομένα ότι η χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου μπορεί να μην είναι τελικά και τόσο αθώα όσο εικαζόταν. Όσο αφορά τις αιμοδυναμικές του επιπτώσεις στην καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση τα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία είναι μη καταληκτικά. Για το σκοπό αυτό αποφασίστηκε η διενέργεια αυτής της μετα-ανάλυσης με σκοπό να διερευνηθεί τυχόν συσχέτιση μεταξύ της χρήσης

ηλεκτρονικού τσιγάρου με μεταβολές στην καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση.

Το γενικό μέρος της εργασίας αυτής αναφέρεται στη δομή του ηλεκτρονικού τσιγάρου, τα επιδημιολογικά στοιχεία για τη χρήση του, τη χημική του σύνθεση, το ρόλο του στην διακοπή του καπνίσματος και τα αποτελέσματα που έχουν αναφερθεί όσο αφορά τις αιμοδυναμικές του επιπτώσεις στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα. Στο ειδικό μέρος περιγράφονται το δείγμα και η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση, τα αποτελέσματα και η συζήτηση αυτών, καθώς και τα συμπεράσματα της έρευνας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΤΣΙΓΑΡΟ

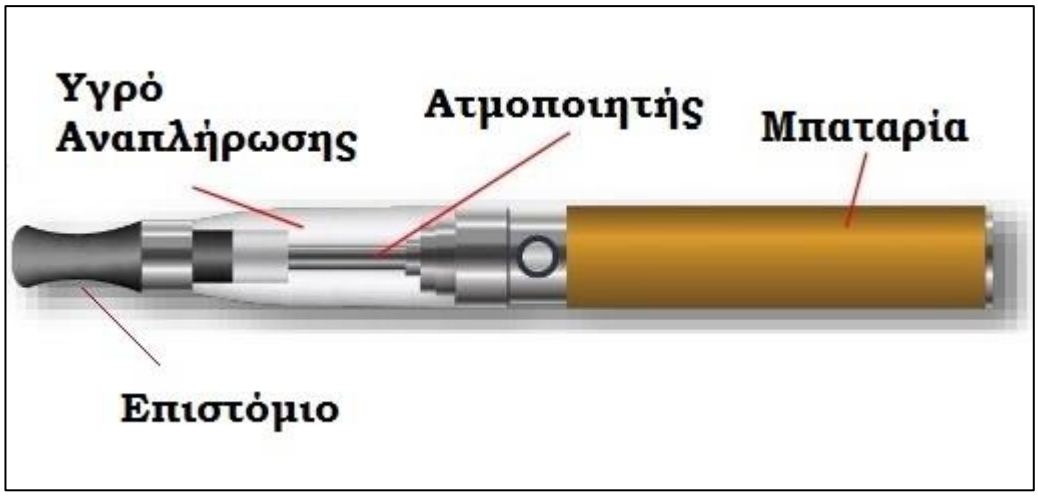
Δομή του ηλεκτρονικού τσιγάρου

Το ηλεκτρονικό τσιγάρο είναι μια επαναφορτιζόμενη συσκευή σχεδιασμένη να παρέχει εισπνεόμενη νικοτίνη στο χρήστη της. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω ατμοποίησης ενός διαλύματος νικοτίνης και με τον τρόπο αυτό αποφεύγεται η παραγωγή των επιβλαβών προϊόντων καύσης, που απελευθερώνονται με τη χρήση του κλασσικού τσιγάρου και που έχουν κατά κύριο λόγο ενοχοποιηθεί για τις επιβλαβείς του δράσεις.

Τα κυριότερα στοιχεία από τα οποία αποτελείται είναι:

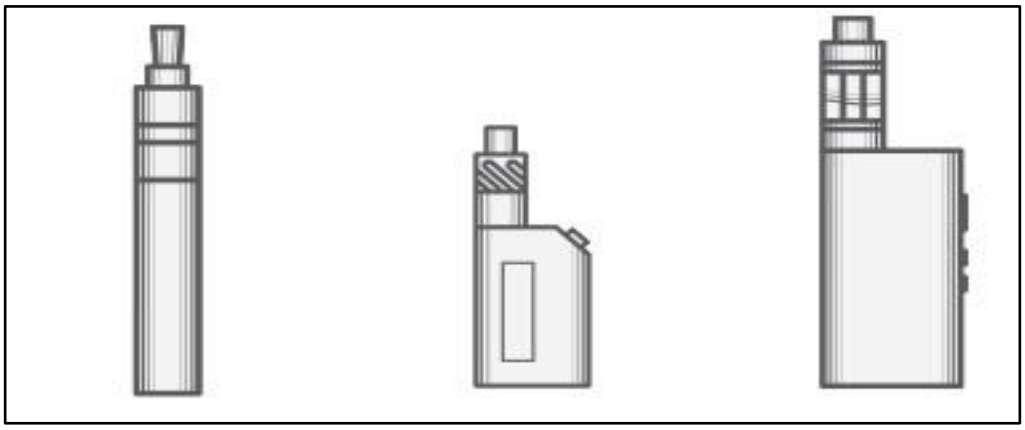
- το υγρό επαναπλήρωσης, το οποίο είναι συνήθως ένα διάλυμα προπυλενικής γλυκόλης, γλυκερίνης και νικοτίνης. Το διάλυμα αυτό διαφέρει ανάλογα με τις προτιμήσεις του χρήστη σε ποσότητα νικοτίνης ενώ μπορούν να προστεθούν και επιπλέον στοιχεία για γεύση
- ο ατμοποιητής, που είναι το μέσο το οποίο παράγει τον ατμό του ηλεκτρονικού τσιγάρου
- μια επαναφορτιζόμενη μπαταρία λιθίου η οποία παρέχει την ενέργεια που απαιτείται ώστε να θερμανθεί η αντίσταση που βρίσκεται στο εσωτερικό του ατμοποιητή, με αποτέλεσμα την ατμοποίηση του υγρού αναπλήρωσης

Ενδεχομένως στο σώμα του ηλεκτρονικού τσιγάρου να υπάρχει και ένας αισθητήρας ροής ώστε να ενεργοποιείται ο ατμοποιητής προς παραγωγή ατμού με την εισπνοή από το χρήστη. Εναλλακτικά η διαδικασία αυτή μπορεί να ενεργοποιείται με το πάτημα ενός κουμπιού. Η πηγή ενέργειας (μπαταρία) παρέχει ρεύμα στην αντίσταση που βρίσκεται στο εσωτερικό της ανταλλακτικής κεφαλής ατμοποίησης. Στη συνέχεια, το υγρό στο απορροφητικό υλικό που βρίσκεται σε άμεση επαφή με την αντίσταση μετατρέπεται σε ατμό. Κατόπιν, ο χρήστης μέσω του επιστομίου του ατμοποιητή λαμβάνει τον παραγμένο ατμό. Σε συγκεκριμένες μάρκες ενδέχεται να υπάρχει και LED λυχνία για να υποδεικνύει τη λειτουργία του συστήματος με κάθε εισπνοή. Η βασική δομή του ηλεκτρονικού τσιγάρου παρουσιάζεται στην εικόνα 1.



Εικόνα 1. Βασική δομή ηλεκτρονικού τσιγάρου

Το σχήμα των ηλεκτρονικών τσιγάρων διαφέρει ανάλογα με τη μάρκα που χρησιμοποιείται και τη γενιά του. Μπορεί να μοιάζει εξωτερικά με το κλασσικό τσιγάρο ή να έχει τη μορφή ορθογώνιου κουτιού (box mods) τα οποία τα τελευταία χρόνια είναι ιδιαίτερα δημοφιλή (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Σχήματα ευρέως χρησιμοποιούμενων ηλεκτρονικών τσιγάρων

Επιδημιολογικά στοιχεία για τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου

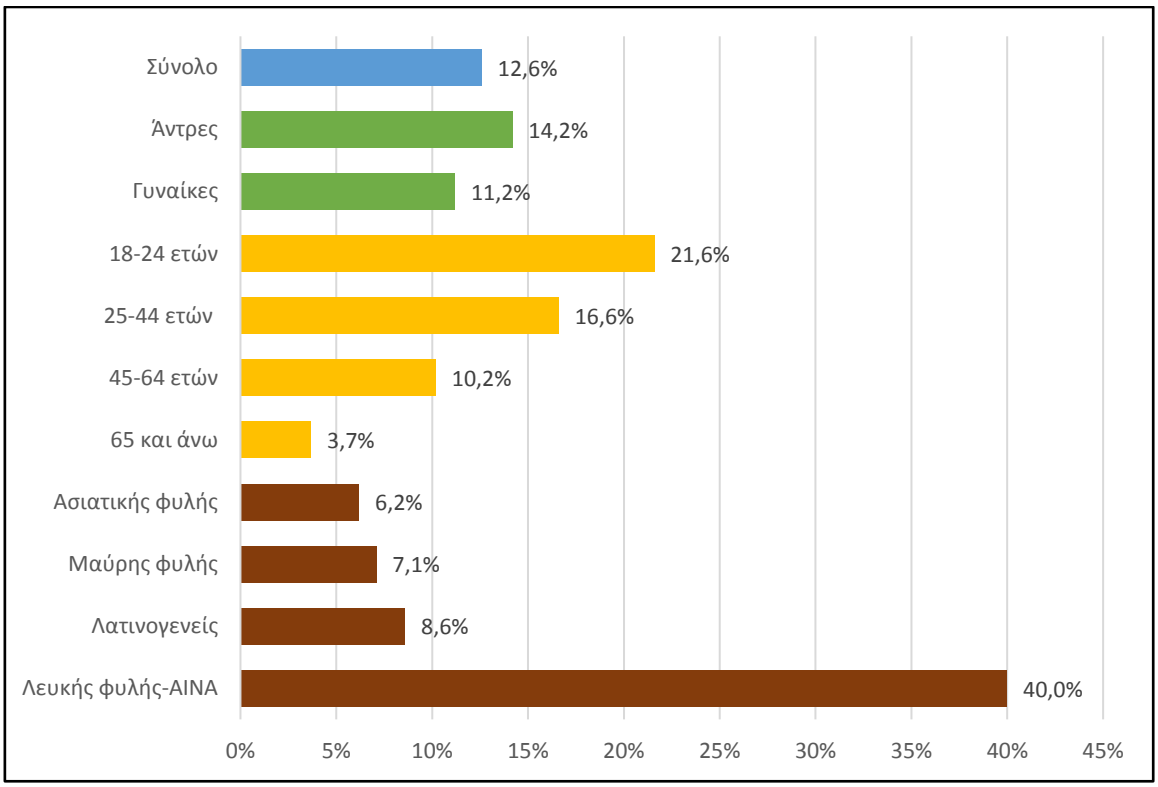
Επιδημιολογικά στοιχεία από τις Η.Π.Α

Ο Εθνικός Οργανισμός Ερευνών με Ερωτηματολόγια για την Υγεία (National Health Interview Survey, NHIS) στις Η.Π.Α. ξεκίνησε τη συλλογή δεδομένων σχετικά με τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου μόλις το 2014. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης για το έτος 2014 σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα 36.697 Αμερικανών δημοσιεύθηκαν την επόμενη χρονιά [3].

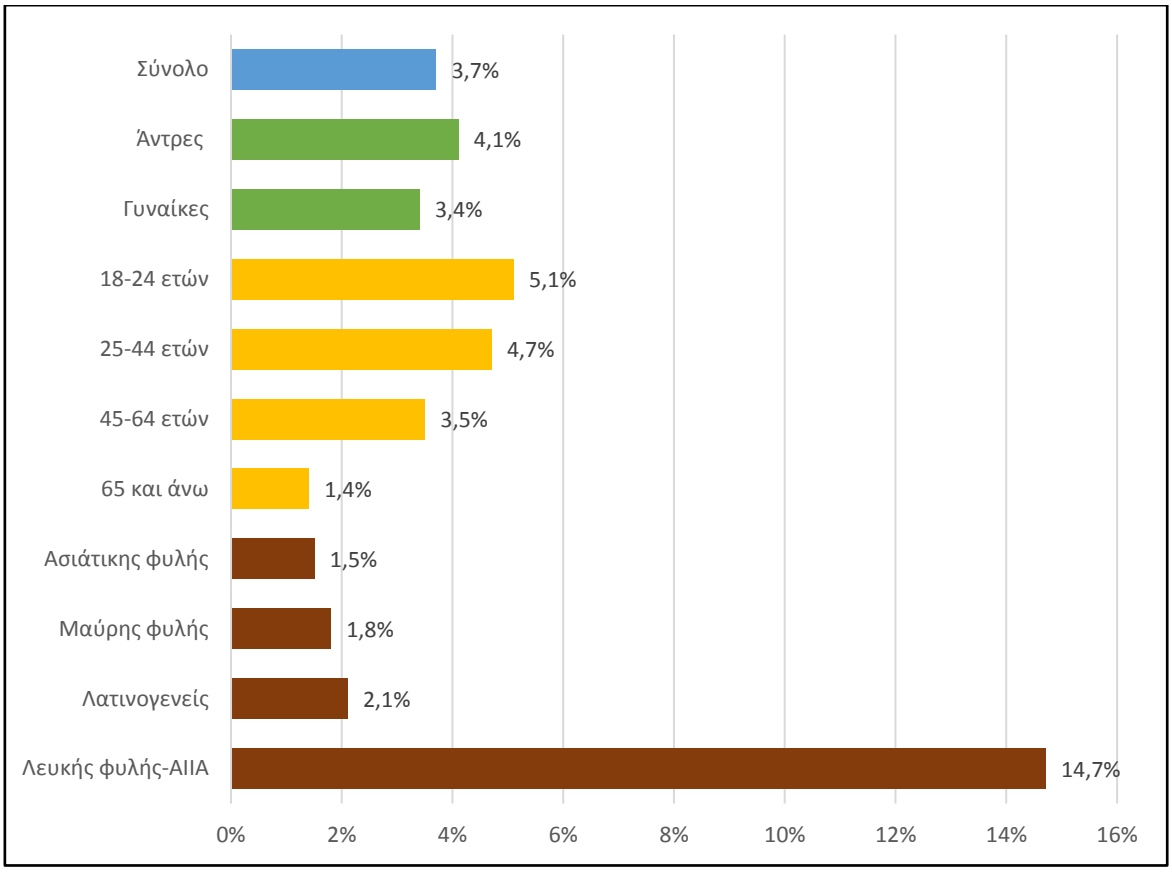
Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, 12,6 % των ενήλικων Αμερικανών δήλωσαν πως έχουν κάνει χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου. Το μεγαλύτερο ποσοστό καταγράφηκε στους χρήστες 18-24 ετών, το 21% των οποίων δήλωσαν πως το έχουν δοκιμάσει, με τα ποσοστά να βαίνουν μειούμενα με την αύξηση της ηλικίας και με φυλετική επικράτηση υπέρ των αντρών σε σχέση με τις γυναίκες (Εικόνα 3).

Το ποσοστό των ενεργών χρηστών του ηλεκτρονικού τσιγάρου ανερχόταν στο 3,7%, χωρίς διαφορά μεταξύ των δυο φύλων (Εικόνα 4).

Η χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου είτε ενεργή είτε περιστασιακή ήταν συχνότερη στους Αμερικανούς λευκής φυλής σε σχέση με τους λατινογενείς, τους μαύρης φυλής και τους Ασιάτες (Εικόνα 3 και 4).

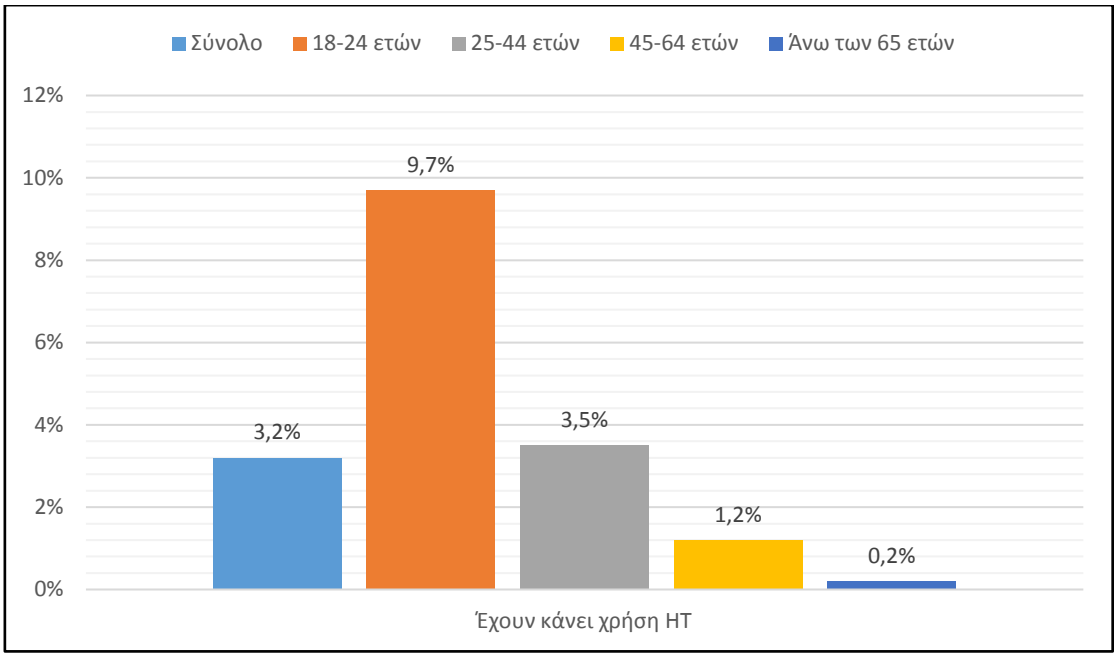


Εικόνα 3. Ποσοστό Αμερικανών που έχουν δοκιμάσει το ηλεκτρονικό τσιγάρο σε σχέση με το φύλο, την ηλικία και τη φυλή. AIIA: Αμερικανοί Ινδιάνοι και Ιθαγενείς της Αλάσκας



Εικόνα 4. Ποσοστό Αμερικανών που χρησιμοποιούν ενεργά το ηλεκτρονικό τσιγάρο σε σχέση με το φύλο, την ηλικία και τη φυλή. ΑΙΙΑ: Αμερικανοί Ινδιάνοι και Ιθαγενείς της Αλάσκας

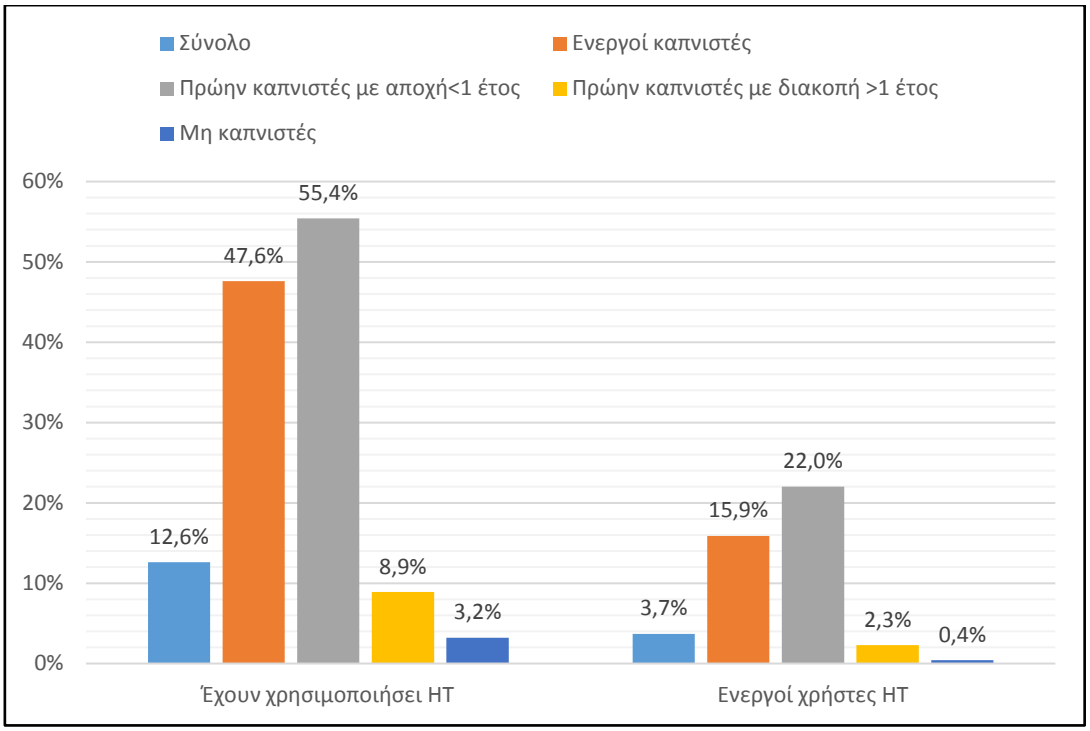
Ιδιαίτερη εντύπωση προκάλεσε το γεγονός πως 3,7% του πληθυσμού που δεν είχε καπνίσει ποτέ είχε κάνει χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου, ενώ το ποσοστό αυτό στους νέους 18-24 ετών ανερχόταν στο 9,7% (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Ποσοστό μη καπνιστών που έχουν δοκιμάσει το ηλεκτρονικό τσιγάρο ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα. HT: ηλεκτρονικό τσιγάρο

Οι μισοί από τους ενεργούς καπνιστές ανέφεραν πως είχαν δοκιμάσει το ηλεκτρονικό τσιγάρο ενώ ένας στους έξι δήλωσε πως το χρησιμοποιεί παράλληλα με κλασσικό τσιγάρο.

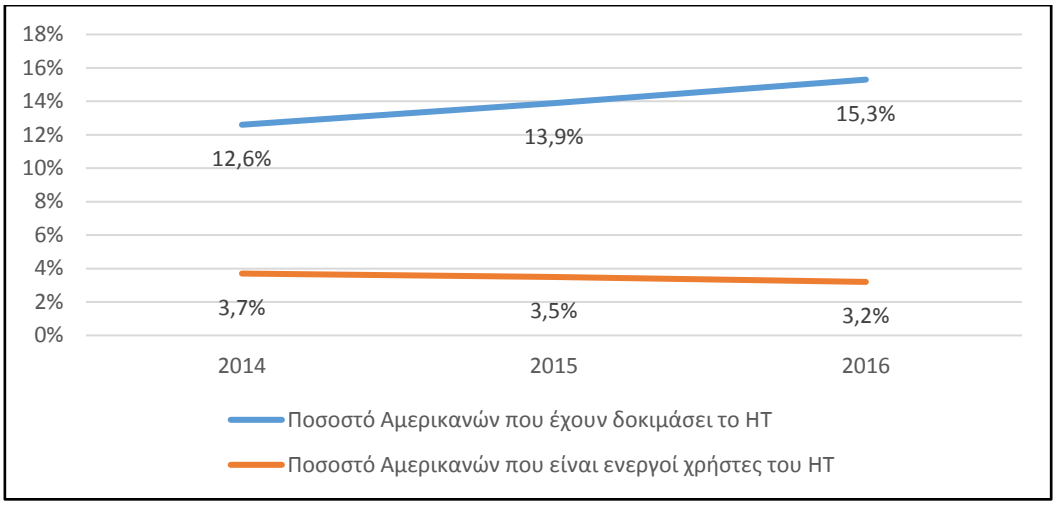
Ένα ακόμα στοιχείο που προέκυψε από την ανάλυση αυτή είναι ότι ένας στους τέσσερις σχεδόν καπνιστές που διέκοψαν το κάπνισμα εντός του τελευταίου έτους χρησιμοποιούν ενεργά το ηλεκτρονικό τσιγάρο. Αντίθετα οι πρώην καπνιστές με μακρύτερη περίοδο αποχής το χρησιμοποιούσαν ενεργά σε ποσοστό μόλις 2%. Αυτό δημιούργησε μια ανησυχητική διαπίστωση πως όσοι διακόπτουν το τσιγάρο πλέον ωθούνται σε μια «εναλλακτική» μορφή καπνίσματος, το ηλεκτρονικό τσιγάρο, και δεν απέχουν εντελώς (Εικόνα 6).



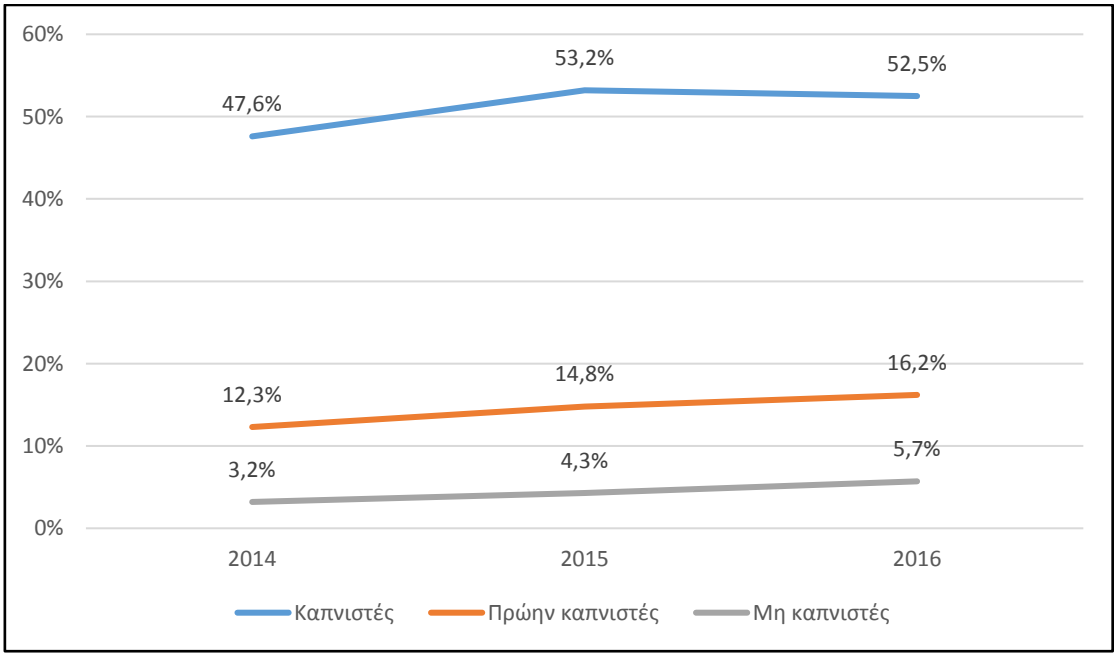
Εικόνα 6. Ποσοστό ενηλίκων που έχουν χρησιμοποιήσει και χρησιμοποιούν ενεργά το HT ανάλογα με τις καπνιστικές τους συνήθειες. HT: ηλεκτρονικό τσιγάρο

Παράλληλα διαπιστώθηκε πως οι ενεργοί καπνιστές που προσπάθησαν ανεπιτυχώς να διακόψουν το κάπνισμα κατά το τελευταίο έτος είχαν διπλάσια πιθανότητα να κάνουν παράλληλη χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου σε σύγκριση με τους ενεργούς καπνιστές που δεν είχαν κάνει απόπειρα διακοπής.

Η επόμενη ανάλυση των δεδομένων για τα έτη 2014-2016 σε αντιπροσωπευτικό δείγμα 101.175 ενήλικων Αμερικανών έδειξε μια τάση αύξησης των χρηστών που έχουν δοκιμάσει το ηλεκτρονικό τσιγάρο με το χρόνο, αλλά μια τάση μείωσης του πληθυσμού που χρησιμοποιεί το ηλεκτρονικό τσιγάρο ενεργά (Εικόνα 7) [5]. Η αύξηση της δοκιμής του ηλεκτρονικού τσιγάρου αφορούσε όλες τις υποομάδες πληθυσμού αλλά ιδιαίτερη εντύπωση προκαλεί η αύξηση στους μη καπνιστές (από 3,2% το 2014 σε 5,7% το 2016). Η μείωση που παρουσιάστηκε στην ενεργό χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου αφορούσε κυρίως τους συμμετέχοντες λευκής φυλής, τις γυναίκες, τους χρήστες χαμηλότερου οικονομικού εισοδήματος και τους ενεργούς καπνιστές. Αντίθετα στους πρώην και στους μη καπνιστές η ενεργός χρήση αυξήθηκε (Εικόνα 8).



Εικόνα 7. Ποσοστό Αμερικανών που έχουν δοκιμάσει και χρησιμοποιούν ενεργά το ηλεκτρονικό τσιγάρο κατά τα έτη 2014-2016



Εικόνα 8. Ποσοστό χρηστών (ενεργών και περιστασιακών) του ηλεκτρονικού τσιγάρου ανάλογα με τις καπνιστικές συνήθειες κατά τα έτη 2014-2016.

Επιδημιολογικά στοιχεία για τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην Ευρώπη

Το Ευροβαρόμετρο είναι μια συγχρονική μελέτη σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού των κρατών- μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης που μεταξύ άλλων θεμάτων ερευνά τη χρήση καπνού. Το 2012 ανακοινώθηκαν από την

Ευρωπαϊκή Ένωση τα πρώτα αποτελέσματα για τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου, ενώ τα επόμενα αποτελέσματα αφορούσαν το έτος 2014 [2, 6].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του 2014 12% των Ευρωπαίων έχουν δοκιμάσει το ηλεκτρονικό τσιγάρο. Στη διετία σημειώθηκε σχεδόν διπλασιασμός του ποσοστού αυτού καθώς το αντίστοιχο ήταν 7% το 2012. Μεταφέροντας το αποτέλεσμα αυτό στον πραγματικό πληθυσμό προκύπτουν 48,5 εκατομμύρια χρήστες. Από αυτούς 2% είναι ενεργοί χρήστες, 3% είναι πρώην ενεργοί χρήστες και 7% έχουν δοκιμάσει αλλά ποτέ δεν υπήρξαν ενεργοί χρήστες. Στον Πίνακα 1 παρατίθενται τα ποσοστά χρήσης για κάθε χώρα ξεχωριστά.

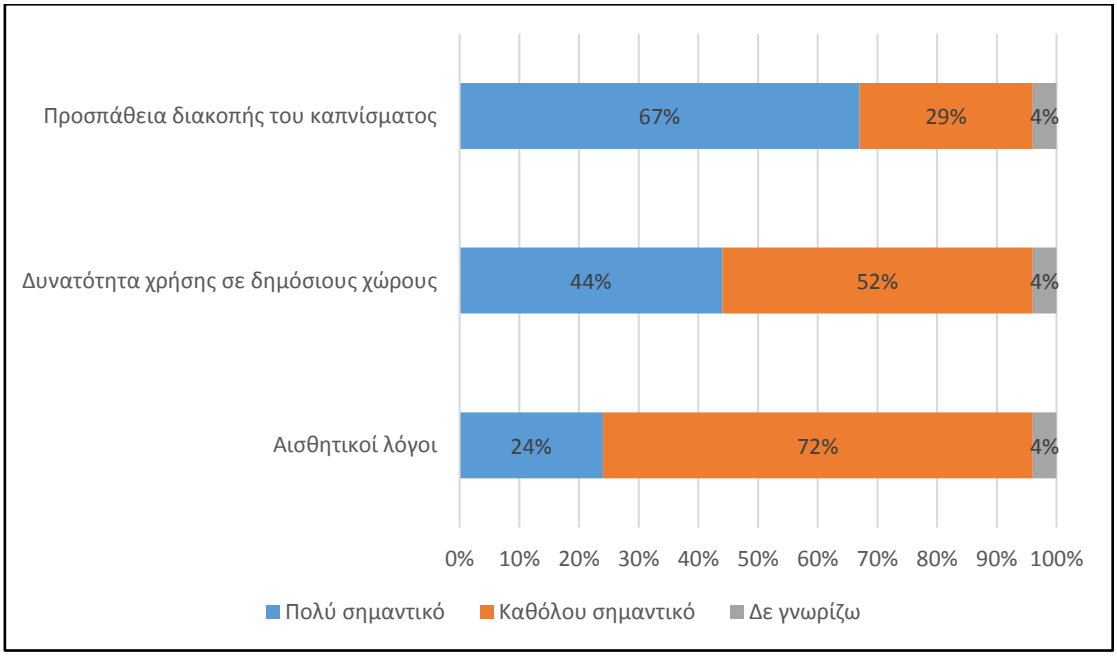
Πίνακας 1. Ποσοστά χρήσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου για τα κράτη-μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Χώρα	Ενεργοί χρήστες	Πρώην Χρήστες	Έχουν δοκιμάσει
Πορτογαλία	2%	1%	3%
Σλοβενία	0%	1%	6%
Ελλάδα	1%	1%	6%
Σλοβακία	1%	1%	5%
Σουηδία	0%	1%	7%
Γερμανία	1%	1%	6%
Ισπανία	1%	3%	5%
Ιταλία	1%	2%	5%
Ουγγαρία	0%	2%	5%
Βέλγιο	1%	3%	5%
Λιθουανία	0%	2%	7%
Κάτω Χώρες	2%	3%	5%
Αυστρία	1%	2%	6%
Ρουμανία	0%	2%	6%
Κροατία	1%	2%	6%
Λουξεμβούργο	1%	1%	10%
Βέλγιο	1%	2%	9%
Μάλτα	0%	3%	9%
Φινλανδία	1%	3%	9%
Ιρλανδία	3%	3%	6%
Τσεχία	1%	3%	11%
Δανία	2%	5%	8%
Λετονία	1%	2%	12%
Πολωνία	2%	2%	10%
Ηνωμένο Βασίλειο	4%	3%	8%
Εσθονία	1%	2%	12%
Κύπρος	2%	4%	11%
Γαλλία	4%	5%	12%

Κατηγοριοποιώντας τα αποτελέσματα αυτά ανάλογα με τις καπνιστικές συνήθειες προκύπτει ότι ένας στους πέντε ενεργούς καπνιστές (19%) έχουν δοκιμάσει το ηλεκτρονικό τσιγάρο και 4% το χρησιμοποιούν ταυτόχρονα με το κλασσικό τσιγάρο. Ανάμεσα στους ενεργούς καπνιστές που έχουν κάνει στο παρελθόν ανεπιτυχή προσπάθεια διακοπής του τσιγάρου, η χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου (ενεργός και παρελθούσα) είναι συχνότερη. Ένα ποσοστό 3% των πρώην καπνιστών χρησιμοποιεί ενεργά το ηλεκτρονικό τσιγάρο.

Τα ποσοστά δοκιμής του ηλεκτρονικού τσιγάρου είναι υψηλότερα στις μικρότερες ηλικίες και κυρίως από 15-24 ετών που το ποσοστό ανέρχεται στο 13%. Επίσης, 2% των μη καπνιστών έχουν δοκιμάσει το ηλεκτρονικό τσιγάρο. Ανάμεσα στους μη καπνιστές, το ποσοστό δοκιμής του ηλεκτρονικού τσιγάρου είναι 4% και 5% για τις ηλικίες 15-17 ετών και 18-24 ετών αντίστοιχα.

. Στο σύνολο των συμμετεχόντων, ο σημαντικότερος λόγος για την επαφή με το ηλεκτρονικό τσιγάρο ήταν για να μειωθεί ή και να διακοπεί το κάπνισμα. Ο δεύτερος σημαντικότερος λόγος ήταν η δυνατότητα χρήσης του σε δημόσιους χώρους (Εικόνα 9).



Εικόνα 9. Στάση των Ευρωπαίων απέναντι στους λόγους χρήσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου

Τέλος, όσο αφορά τη στάση της κοινής γνώμης για την επικινδυνότητα του ηλεκτρονικού τσιγάρου, περισσότεροι από τους μισούς Ευρωπαίους (52%) θεωρούν ότι είναι επιβλαβές για την υγεία, ποσοστό το οποίο αυξήθηκε κατά 25% από το 2012.

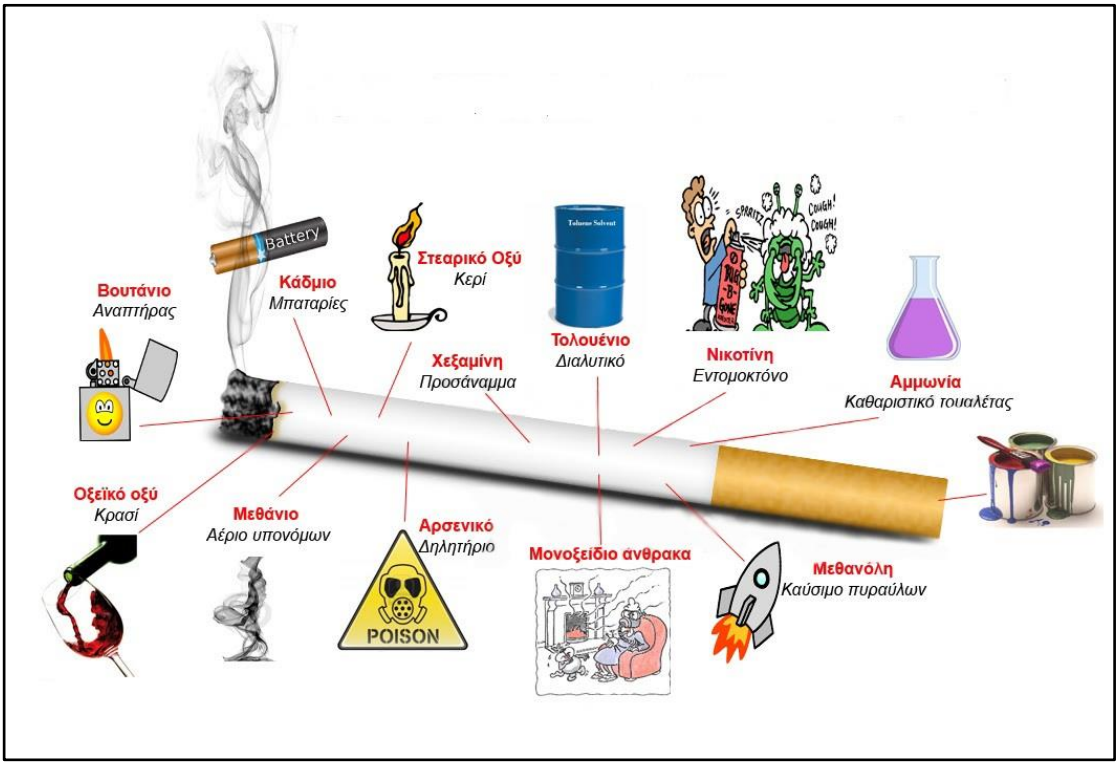
ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΛΑΣΣΙΚΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ

Αν και η εργασία αυτή πραγματεύεται το ηλεκτρονικό τσιγάρο θα ήταν παράλειψη να μη γίνει μια σύντομη αναφορά στις πλέον γνωστές επιβλαβείς χημικές ουσίες που εμπεριέχονται στο κλασσικό τσιγάρο και τις επιβλαβείς δράσεις τους που έχουν αναφερθεί σε πληθώρα μελετών [7-9]. Με τον τρόπο αυτό θα κατανοηθεί ευχερέστερα η σαφής διαφορά στη χημική δομή μεταξύ ηλεκτρονικού και κλασσικού τσιγάρου, καθώς και το γιατί το ηλεκτρονικό τσιγάρο που θεωρητικά δεν περιέχει τις ουσίες αυτές προωθείται ως μια ασφαλής για την υγεία μέθοδος διακοπής του καπνίσματος. Το κλασσικό τσιγάρο εμπεριέχει:

- Ενώσεις καρβονυλίου: Οι κύριες τοξικές ουσίες της κατηγορίας αυτής είναι η φορμαλδεΰδη, η ακεταλδεΰδη και η ακρολεΐνη. Η δράση τους είναι κυτταροτοξική και καρκινογόνος, ενώ έχουν ενοχοποιηθεί και για την πρόκληση του πνευμονικού εμφυσήματος στους καπνιστές και δερματίτιδων [10].
- Πτητικές οργανικές ενώσεις: Οι κύριες τοξικές ουσίες της κατηγορίας αυτής είναι το βενζόλιο, το τολουένιο και η ανιλίνη. Η δράση τους είναι καρκινογόνος, αιματοτοξική, νευροτοξική και ερεθιστική [7].
- Νιτροζαμίνες: Ευρίσκονται στον καπνό του τσιγάρου και θεωρούνται εξαιρετικά καρκινογόνες [9].
- Πολυκυκλικές αρωματικές ενώσεις: Αναφέρονται κυρίως το βενζοπυρένιο, και βενζοάνθρακες. Η δράση τους είναι επίσης καρκινογόνος [7].
- Ελεύθερες ρίζες: Οι πιο τοξικές αφορούν στις ρίζες μεθυλίου, υδροξυλίου και το νιτρικό μονοξείδιο. Η δράση τους είναι καρκινογόνος και νευροτοξική[9].
- Τοξικά αέρια: Τα πιο τοξικά αέρια στον καπνό του τσιγάρου είναι το μονοξείδιο του άνθρακα, το διοξείδιο του θείου, το υδροκυάνιο. Πρόκειται για ουσίες που έχουν ενοχοποιηθεί για τις δυσμενείς επιπτώσεις του καπνίσματος στο καρδιαγγειακό σύστημα, για ερεθιστικές δράσεις του αναπνευστικό καθώς και για την πρόκληση καρκίνου.

- Βαρέα μέταλλα: Τα κυριότερα μέταλλα που εμπεριέχονται στον καπνό του τσιγάρου είναι ο μόλυβδος, το κάδμιο και ο υδράργυρος. Η δράση τους είναι αιματοτοξική, νεφροτοξική, νευροτοξική και καρκινογόνος.

Στην εικόνα 10 παρουσιάζονται κάποιες από τις επιβλαβείς χημικές ουσίες που εντοπίζονται στο τσιγάρο.



Εικόνα 10. Επικίνδυνες χημικές ουσίες του τσιγάρου και άλλες χρήσεις τους

ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ

Η σύσταση των υγρών επαναπλήρωσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου στερείται κατά βάση τα επικίνδυνα χημικά συστατικά που ανευρίσκονται στο κλασσικό τσιγάρο. Πιο συγκεκριμένα, στο υγρό των ηλεκτρονικών τσιγάρων εμπεριέχεται:

- **Προπυλενική γλυκόλη:** Η προπυλενική γλυκόλη είναι ένα διαφανές, άχρωμο, άοσμο υγρό το οποίο ανήκει στην οικογένεια των αλκοόλων και η χημική δομή του είναι προπυλενικό οξείδιο και νερό (C3H8O2). Θεωρείται μη τοξική για τον άνθρωπο και μεταβολίζεται από τον οργανισμό [11]. Χρησιμοποιείται στα τρόφιμα, τη βιομηχανία καλλυντικών, σε φαρμακευτικά σκευάσματα (εισπνεόμενα) και σε συμπληρώματα διατροφής. Η ποιότητά της για χρήση στα υγρά αναπλήρωσης θα πρέπει να είναι φαρμακευτικής καθαρότητας 99.5% και άνω (Propylene Glycol USP/EP, Pharmaceutical grade). Διακρίνεται για το «χτύπημα» στο λαιμό που νιώθει ο καπνιστής και στο συμβατικό τσιγάρο και αναδεικνύει τις γεύσεις στα υγρά αναπλήρωσης. Έχει μειωμένη παραγωγή ατμού, συγκριτικά με τη φυτική γλυκερίνη και είναι λεπτόρρευστο υγρό.
- **Φυτική γλυκερίνη (γλυκερόλη)**: Η γλυκερόλη είναι ένα διαφανές, άχρωμο, άοσμο και με γλυκιά γεύση υγρό το οποίο ανήκει στην οικογένεια των υδρογονανθράκων με χημική δομή (C3H8O3). Όπως και η προπυλενική γλυκόλη είναι μη τοξική για τον άνθρωπο, μεταβολίζεται από τον οργανισμό μας και χρησιμοποιείται στα τρόφιμα, τη βιομηχανία καλλυντικών και σε φαρμακευτικά σκευάσματα. Η ποιότητα της για χρήση στα υγρά αναπλήρωσης θα πρέπει να είναι φαρμακευτικής καθαρότητας, 99,5% και άνω (Vegetable Glycerin USP/EP, Pharmaceutical grade). Διακρίνεται για την αυξημένη παραγωγή ατμού, συγκριτικά με την προπυλενογλυκόλη αλλά τη μειωμένη απόδοση γεύσης και είναι παχύρευστο υγρό. Παράγεται κυρίως ως παραπροϊόν της διαδικασίας παραγωγής βιοκαυσίμων (ανάμιξη ενεργειακών φυτών: προέλευση του όρου “φυτική”, μαζί με χημικές ουσίες).

- **Νικοτίνη** (προαιρετικά, αλλά συνήθως περιέχεται):Πρωταρχικός ρόλος της είναι η ικανοποίηση του εθισμού που έχει ένας καπνιστής σε αυτή. Προσδίδει μια χαρακτηριστική γεύση και κυριότερα την αίσθηση του "χτυπήματος" στο λαιμό κατά την εισπνοή. Η νικοτίνη εμπεριέχεται στα υγρά αναπλήρωσης σε διάφορες ποσοστώσεις/συγκεντρώσεις:
    - *Μηδενική*: Καθόλου νικοτίνη στο τελικό μείγμα
    - *Εξαιρετικά χαμηλή*: 0,3% του τελικού μείγματος
    - *Χαμηλή*: 0,6% του τελικού μείγματος
    - *Ενδιάμεση*: 0,9-1,2% του τελικού μείγματος
    - *Υψηλή*: 1,8% του τελικού μείγματος

  Στα έτοιμα υγρά αναπλήρωσης συνηθίζεται να αναγράφεται στην συσκευασία η ποσόστωση σε νικοτίνη ανά ml υγρού π.χ. 6mg/ml. Στην προκειμένη περίπτωση μας ενημερώνει πως το τελικό μίγμα περιέχει 6 χιλιοστόγραμμα νικοτίνης ανά 1 χιλιοστόλιτρο υγρού.
- **Αρωματικές ύλες** (προαιρετικά, αλλά συνήθως περιέχονται):Οι αρωματικές ύλες που χρησιμοποιούνται για να προσδώσουν την διαφορετική γεύση σε κάθε υγρό αναπλήρωσης είναι κατά βάση βρώσιμες αρωματικές ύλες ζαχαροπλαστικής. Οι εταιρίες παρασκευής έτοιμων υγρών αναπλήρωσης για το ηλεκτρονικό τσιγάρο φροντίζουν για την καταλληλότητα των εν λόγω συστατικών. Τα αρώματα είναι διαλυμένα, είτε σε προπυλενική γλυκόλη είτε σε γλυκερόλη. Επίσης μπορεί να περιέχουν και αλκοόλη. Μπορούν με τον κατάλληλο συνδυασμό να προσδώσουν την γεύση του συμβατικού τσιγάρου αλλά και καθαρά ρεαλιστικές γεύσεις φρούτων, γλυκών, ποτών, ή συνδυασμό όλων των παραπάνω.
- **Ενέσιμο ύδωρ** (Water For Injection)**:**Τέλος, χρησιμοποιείται και ενέσιμο ή απιονισμένο ύδωρ για να μπορέσει να ελεγχθεί κατά πόσο το τελικό μείγμα έχει την κατάλληλη ρευστότητα για την απρόσκοπτη λειτουργία των ατμοποιητών.

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

Δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες

Οι Adriens et al τυχαιοποίησαν 48 καπνιστές χωρίς πρόθεση διακοπής του καπνίσματος σε χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου και καμία παρέμβαση [12]. Μετά από δυο μήνες το ποσοστό διακοπής του καπνίσματος ήταν 34% στην ομάδα του ηλεκτρονικού τσιγάρου και 0% στην ομάδα ελέγχου. Στη συνέχεια χρησιμοποίησαν ηλεκτρονικό τσιγάρο και στην ομάδα ελέγχου και παρατήρησαν πως μετά από 5 μήνες το ποσοστό διακοπής στην ομάδα αυτή ανήλθε στο 38%. Το ποσοστό μείωσης του καπνίσματος με τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου ήταν 60% και οι ερευνητές συμπέραναν τα οφέλη του ηλεκτρονικού τσιγάρου ως θεραπεία διακοπής του καπνίσματος.

Σύντομα, δημιουργήθηκε το ερώτημα αν η συγκέντρωση νικοτίνης του ηλεκτρονικού τσιγάρου επιδρά στην επιτυχία ή μη της προσπάθειας διακοπής του καπνίσματος. Οι Caponeto et al τυχαιοποίησαν 300 καπνιστές που δεν επιθυμούσαν τη διακοπή του καπνίσματος σε χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου υψηλής και πιο χαμηλής περιεκτικότητας σε νικοτίνη και σε χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου χωρίς νικοτίνη [13]. Σε όλες τις ομάδες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του καπνίσματος, χωρίς στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων. Μια μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη επίσης συνέκρινε την αποτελεσματικότητα των ηλεκτρονικών τσιγάρων με και χωρίς νικοτίνη σε 99 καπνιστές χωρίς πρόθεση να διακόψουν το κάπνισμα [14]. Μετά από τρεις εβδομάδες σημειώθηκε τουλάχιστον 50% μείωση του αριθμού των τσιγάρων ανά ημέρα και στις δυο ομάδες, με την ομάδα που ελάμβανε ηλεκτρονικό τσιγάρο με νικοτίνη να σημειώνει μεγαλύτερες μειώσεις.

Ενδιαφέρον επίσης εγείρει η σύγκριση της επιτυχίας του ηλεκτρονικού τσιγάρου με άλλες μεθόδους στην προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος. Οι Bullen et al [15] τυχαιοποίησαν 657 καπνιστές με επιθυμία διακοπής του καπνίσματος σε χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου με και χωρίς νικοτίνη, και θεραπεία υποκατάστασης με αυτοκόλλητα νικοτίνης. Στους 6 μήνες τα ποσοστά διακοπής ήταν 7,3%, 5,8% και 4,1% για τις ανωτέρω ομάδες

αντίστοιχα. Καμία στατιστική διαφορά ως προς την αποτελεσματικότητα της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε δεν προέκυψε όταν συγκρίθηκε η χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου με τα αυτοκόλλητα νικοτίνης (σχετικός κίνδυνος=1,51, 95% όρια αξιοπιστίας:-2,49 έως 5,51) και η χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου με και χωρίς νικοτίνη (σχετικός κίνδυνος=3,16, 95% όρια αξιοπιστίας:-2,29 έως 8,61).

Αντίθετα, μια άλλη μελέτη κατέληξε στην υπεροχή του ηλεκτρονικού τσιγάρου έναντι της θεραπείας υποκατάστασης νικοτίνης. Ειδικότερα, οι Cook et al τυχαιοποίησαν 886 καπνιστές που επιθυμούσαν τη διακοπή του καπνίσματος είτε σε λήψη θεραπείας υποκατάστασης με νικοτίνη είτε στη χρήση ηλεκτρονικών τσιγάρων [16]. Οι συμμετέχοντες παρακολουθήθηκαν για μια περίοδο 52 εβδομάδων. Το ποσοστό των συμμετεχόντων που ολοκλήρωσε τη μελέτη ήταν 78,8%. Στην ομάδα που χρησιμοποιούσε το ηλεκτρονικό τσιγάρο το ποσοστό επιτυχούς διακοπής του καπνίσματος ήταν 18%, ενώ το 80% των ατόμων αυτών χρησιμοποιούσε ακόμα το ηλεκτρονικό τσιγάρο. Στην ομάδα που έλαβε θεραπεία υποκατάστασης το ποσοστό επιτυχούς διακοπής του καπνίσματος ήταν 9,9%. Από αυτούς μόνο το 9% την χρησιμοποιούσε στο τέλος της παρακολούθησης. Τα συμπεράσματα της μελέτης ήταν ότι οι καπνιστές που τυχαιοποιήθηκαν στη χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου είχαν 83% μεγαλύτερη πιθανότητα να διακόψουν το κάπνισμα σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν θεραπεία υποκατάστασης (σχετικός κίνδυνος=1,83, 95% όρια αξιοπιστίας=1,30 έως 2,58), υπογραμμίζοντας την υπεροχή του ηλεκτρονικού τσιγάρου ως μέθοδο διακοπής του καπνίσματος.

Δεδομένα από μετα-αναλύσεις

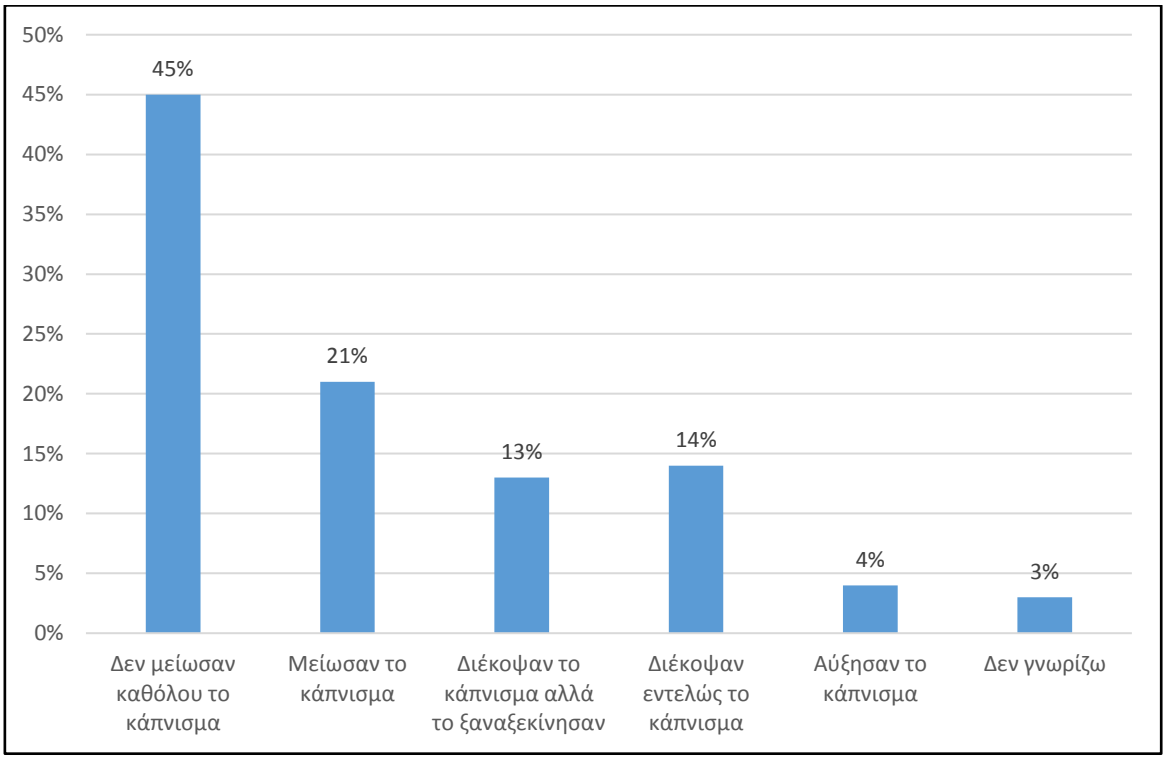
Μια μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 2 τυχαιοποιημένες μελέτες[13, 15] και 4 προοπτικές μελέτες (συνολικός αριθμός συμμετεχόντων= 1242) κατέληξε πως η χρήση ηλεκτρονικών τσιγάρων με νικοτίνη συσχετιζόταν με καλύτερα αποτελέσματα όσο αφορά τη διακοπή του τσιγάρου (συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος= 0,20, 95% όρια αξιοπιστίας= 0,11 έως 0,28), αλλά και με στατιστικά σημαντική μείωση του αριθμού των τσιγάρων ανά ημέρα σε περίπτωση μη διακοπής του καπνίσματος [17].

Αντίθετα, σε μια μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 21 μελέτες (1 τυχαιοποιημένη,15 προοπτικές, 3 συγχρονικές και 2 κλινικές δοκιμές)

βρέθηκε 28% μικρότερη πιθανότητα διακοπής του καπνίσματος με τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου σε σχέση με τη μη χρήση του (σχετικός κίνδυνος=0,72, 95% όρια αξιοπιστίας=0,57έως 0,91). Το αποτέλεσμα αυτό δεν φάνηκε να εξαρτάται από την πρόθεση διακοπής του καπνίσματος και τα επιμέρους χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση (σχεδιασμός, πληθυσμός, ομάδα ελέγχου, χρόνος παρακολούθησης, βιοχημικός καθορισμός της αποχής από το κάπνισμα), όπως φάνηκε από την ανάλυση ευαισθησίας που πραγματοποιήθηκε [18].

Δεδομένα από την Ευρωπαϊκή Ένωση

Αν και όπως έχει προαναφερθεί ο κύριος λόγος για τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην Ευρώπη είναι η προσπάθεια για διακοπή του καπνίσματος οι μισοί σχεδόν χρήστες αναφέρουν πως δεν τους βοήθησε καθόλου στην προσπάθεια [2] (Εικόνα 11).



Εικόνα 11. Αποτελέσματα της χρήσης του ηλεκτρονικου τσιγάρου στην προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος

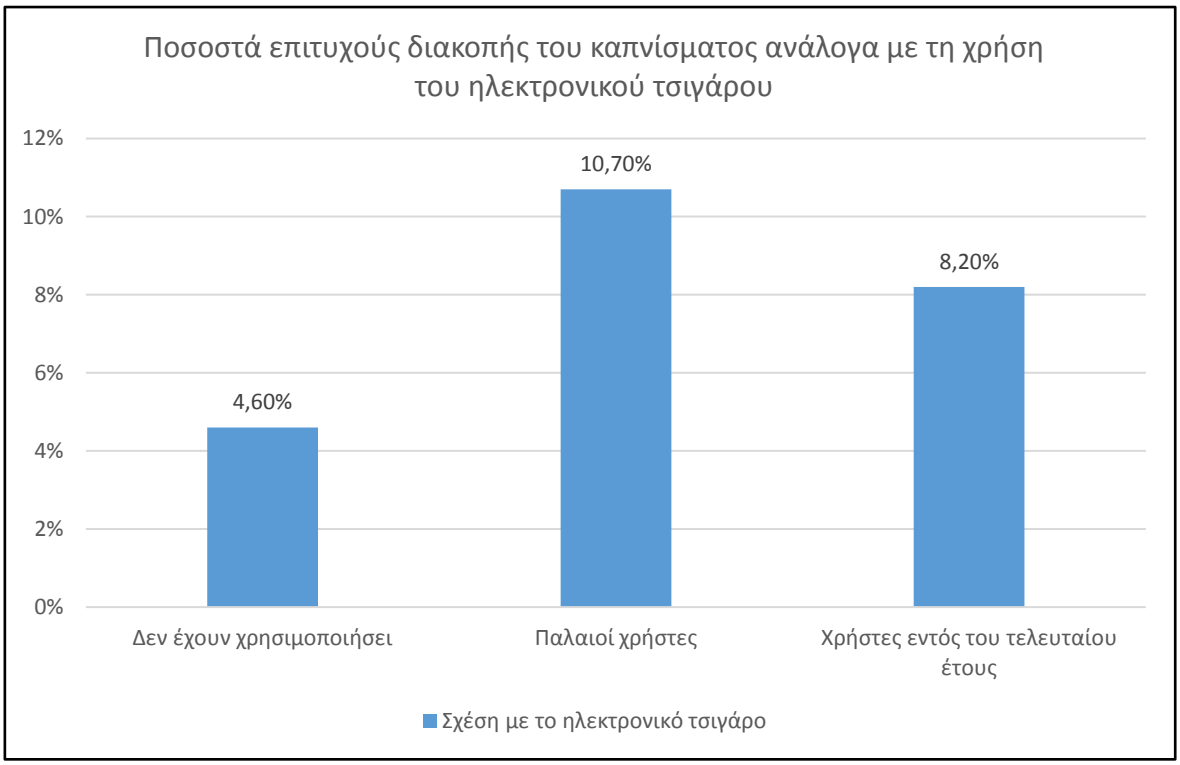
Γεωγραφικά, τα μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχούς διακοπής του καπνίσματος με τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου παρατηρήθηκαν στην Ιρλανδία (24%),

τη Μεγάλη Βρετανία (21%) και τη Λετονία (18%), ενώ τα μικρότερα στη Σλοβενία (3%), το Λουξεμβούργο (4%) και την Πορτογαλία (6%).

Οι άνδρες ήταν πιο πιθανό να δηλώσουν ότι το ηλεκτρονικό τσιγάρο τους βοήθησε στη διακοπή του καπνίσματος σε σύγκριση με τις γυναίκες (43% έναντι 37% αντίστοιχα). Επίσης ήταν πιο πιθανό το ηλεκτρονικό τσιγάρο να βοηθήσει στη διακοπή του καπνίσματος άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (>55 ετών) σε σχέση με μικρότερους (15-24 ετών). Τέλος, όσο περισσότερο διάστημα ήταν κάποιος καπνιστής τόσο πιο πιθανό ήταν να τον βοηθήσει το ηλεκτρονικό τσιγάρο.

Δεδομένα από τις Η.Π.Α

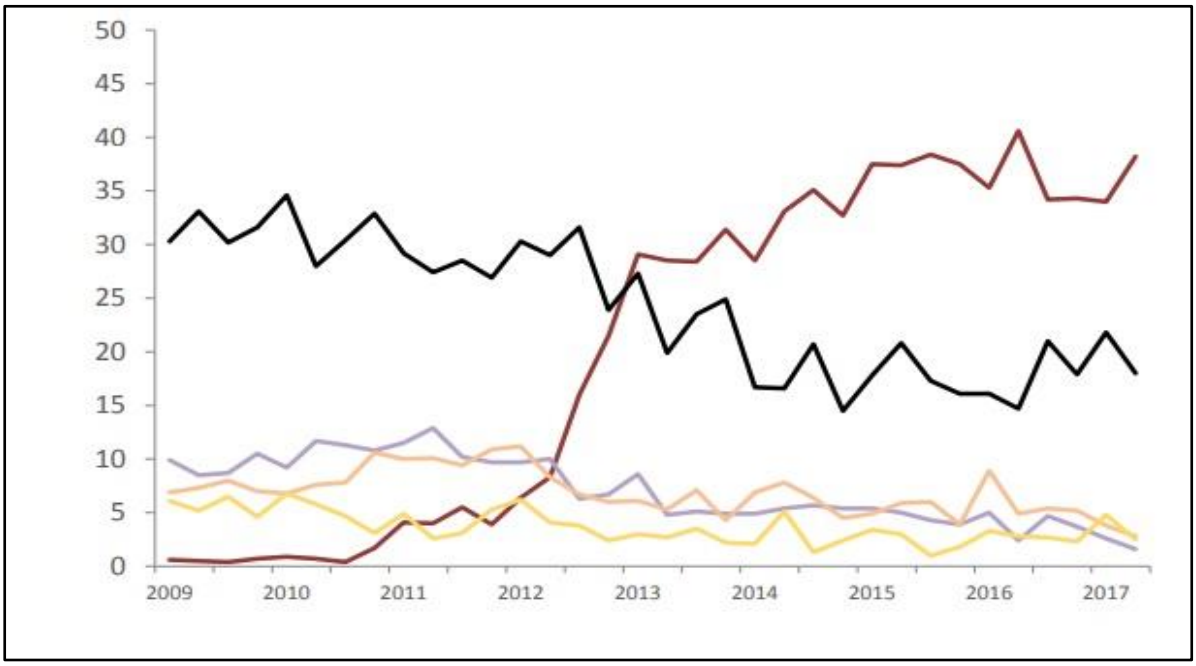
Στις Η.Π.Α. από τους 161.054 συμμετέχοντες στην Εθνική Έρευνα για τις Καπνιστικές Συνήθειες 2.136 άτομα δήλωσαν πρόσφατη διακοπή του καπνίσματος [19]. Οι χρήστες ηλεκτρονικού τσιγάρου ήταν πιο πιθανό να κάνουν προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος σε σχέση με τους μη χρήστες (65,1 έναντι 40,1 %) Επίσης ήταν πιο πιθανό να επιτύχουν στην προσπάθεια αυτή (8,2 έναντι 4,8%, Εικόνα 12).



Εικόνα 12. Ποσοστά επιτυχούς διακοπής του καπνίσματος ανάλογα με τη σχέση με το ηλεκτρονικό τσιγάρο

Δεδομένα από την αρχή δημόσιας υγείας της Μεγάλης Βρετανίας

Το 2018 η Αρχή Δημόσιας Υγείας της Μεγάλης Βρετανίας ανακοίνωσε ότι το ηλεκτρονικό τσιγάρο αποτελούσε το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο μέσο στην προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος στη Μεγάλη Βρετανία από το 2013 [4]. Η χρήση του στην προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος κορυφώθηκε το 2016 με 40,6% όσων κατέβαλλαν προσπάθεια διακοπής να χρησιμοποιούν το ηλεκτρονικό τσιγάρο ως βοηθητικό μέσο. Ταυτόχρονα, 17% χρησιμοποίησαν θεραπεία υποκατάστασης με νικοτίνη (με και χωρίς συνταγογράφηση) και μόλις 4,7% έλαβαν φαρμακευτική βοήθεια (βαρενικλίνη). Τα τελευταία δεδομένα του 2018 υποστηρίζουν τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου από το 38,2% όσων επιθυμούν να διακόψουν το κάπνισμα, ενώ έχει αυξηθεί το ποσοστό όσων χρησιμοποιούν θεραπεία υποκατάστασης στο 20%. Η λήψη φαρμακευτικής βοήθειας (βαρενικλίνη) έχει μειωθεί περαιτέρω στο 2,8%. Όπως φαίνεται και από την εικόνα 13 οι αλλαγές στη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου και της θεραπείας υποκατάστασης με νικοτίνη είναι κατοπτρικές.



Εικόνα 13. Χρήση των διάφορων βοηθητικών μέσων για διακοπή του καπνίσματος την τελευταία δεκαετία. Με τη μαύρη γραμμή αναπαρίσταται η χρήση της θεραπείας υποκατάστασης νικοτίνης άνευ επίσημης συνταγογράφησης, με την κόκκινη γραμμή η χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου, με τη μωβ η χρήση θεραπείας υποκατάστασης νικοτίνης με επίσημη συνταγογράφηση, με τη ροζ η συμπεριφορική θεραπεία και με την πορτοκαλί η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων (βαρενικλίνη)

Ο West et al υπολόγισαν το 2014 στη Μεγάλη Βρετανία ότι το ποσοστό των επιτυχημένων προσπαθειών διακοπής καπνίσματος (>1 χρόνο αποχή) αυξήθηκε από 5% σε 7,5% με τη βοήθεια του ηλεκτρονικού τσιγάρου, δηλαδή αυξήθηκε κατά 50% [20]. Ο απόλυτος αριθμός των πρώην καπνιστών που κατάφεραν να διακόψουν το κάπνισμα λόγω του ηλεκτρονικού τσιγάρου υπολογίστηκε ότι ανέρχεται σε 22.000 άτομα από το σύνολο των 67.000 πρώην καπνιστών. Αντίστοιχα οι Beard et al υπολόγισαν το 2015 πως για κάθε 1% περίπου αύξηση στη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στους καπνιστές από το 2006, το ποσοστό επιτυχημένης διακοπής του καπνίσματος αυξανόταν κατά 0,098, ενώ για κάθε 1% αύξηση της χρήσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου στις προσπάθειες διακοπής αυξανόταν η πιθανότητα η προσπάθεια να είναι επιτυχημένη κατά 0,058% [21]. Συνολικά για το 2015 υπολόγισαν ότι η χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στη Μεγάλη Βρετανία επέφερε 18.000 πρώην καπνιστές.

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Τα τελευταία χρόνια δεδομένης της τεράστιας αύξησης στη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου αρκετές μελέτες επικεντρώθηκαν στον έλεγχο της καρδιαγγειακής του ασφάλειας. Οι αιμοδυναμικές επιπτώσεις της χρήσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα είναι ένα θέμα στο οποίο η έρευνα έχει εστιάσει.

Είναι γνωστό ότι το κλασσικό τσιγάρο έχει άμεσες αιμοδυναμικές επιπτώσεις. Μετά από 15-30 δευτερόλεπτα από την έναρξη του καπνίσματος ενός κλασσικού τσιγάρου η αρτηριακή πίεση ξεκινά να αυξάνει [22-24]. Η αύξηση αυτή ποικίλλει από άτομο σε άτομο όμως έχει βρεθεί ότι εξαρτάται άμεσα από την ποσότητα της νικοτίνης που εμπεριέχει το τσιγάρο [25, 26]. Μεγαλύτερη συγκέντρωση νικοτίνης επιφέρει μεγαλύτερη αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Μετά από το τέλος του καπνίσματος ενός τσιγάρου σταδιακά η αρτηριακή πίεση ελαττώνεται και αποκαθίσταται στα προ καπνίσματος επίπεδα μετά από περίπου 1 ώρα [26]. Μελέτες σε νορμοτασικούς καπνιστές έχουν δείξει ότι η αύξηση που επιφέρει στη συστολική αρτηριακή πίεση το κάπνισμα ενός και μόνου τσιγάρου κυμαίνεται από 10-25mmHg, ενώ στη διαστολική από 6-12mmHg [23, 25-27]. Η καρδιακή συχνότητα επίσης αυξάνεται κατά 15 παλμούς/λεπτό [24, 25, 27]. Επίσης έχει αποδειχθεί ότι με το συνεχές κάπνισμα (4 τσιγάρων ανά ώρα) η αρτηριακή πίεση όσο και η καρδιακή συχνότητα δεν αποκαθίστανται στο μεσοδιάστημα των τσιγάρων [24, 25, 27].

Η νικοτίνη του τσιγάρου έχει προταθεί ως ο κύριος μηχανισμός πρόκλησης των αιμοδυναμικών αυτών επιπτώσεων μέσω επαγωγής συμπαθητικής απάντησης [25, 26]. Δεδομένου ότι το ηλεκτρονικό τσιγάρο περιέχει νικοτίνη, που μπορεί μάλιστα να φθάνει σε υψηλές συγκεντρώσεις, είναι εύλογο το ερώτημα αν το ηλεκτρονικό τσιγάρο μπορεί να έχει αιμοδυναμικές επιπτώσεις στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα.

Τα δεδομένα της βιβλιογραφίας όμως είναι μη καταληκτικά καθ' ότι άλλες μελέτες έχουν συσχετίσει τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου με αύξηση στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα, ενώ άλλες όχι. Για το λόγο αυτό, κρίθηκε σκόπιμη η σύνθεση των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών και η διενέργεια μιας μετα-ανάλυσης, με σκοπό να αναδειχθεί τυχόν συσχέτιση της

χρήσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου με μεταβολές στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ-ΜΕΤΑΑΝΑΛΥΣΗ

Τα ηλεκτρονικά τσιγάρα έχουν γίνει ευρέως διαθέσιμα τα τελευταία χρόνια και προωθούνται σαν μία ασφαλής εναλλακτική επιλογή του καπνίσματος. Η χρήση τους αυξάνεται συνεχώς και μάλιστα ακόμα και μεταξύ των μη καπνιστών και των εφήβων. Μελέτες αναφέρουν ότι ο ατμός των ηλεκτρονικών τσιγάρων σε σχέση με τον καπνό των παραδοσιακών τσιγάρων είναι 100 – 1000 φορές πιο ασφαλής, καθότι δεν περιέχει επιβλαβείς χημικές ουσίες καύσης. Ωστόσο, για την τεκμηρίωση της καρδιαγγειακής ασφάλειας του ηλεκτρονικού τσιγάρου είναι απαραίτητος ο έλεγχος της επίδρασής του σε μια σειρά από παραμέτρους, όπως οι αιμοδυναμικές του επιπτώσεις στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα. Τα αποτελέσματα όμως των μελετών που διερεύνησαν τη σχέση αυτή είναι αντικρουόμενα.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της χρήσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου και της πρόκλησης αλλαγών στην αρτηριακή πίεση και στην καρδιακή συχνότητα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μετα-ανάλυσης αποτέλεσαν μελέτες που διερευνούσαν την επίδραση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση.

Κριτήρια εισαγωγής

Στη μετα-ανάλυση συμπεριελήφθησαν μελέτες οι οποίες ερευνούσαν την επίδραση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα σε χρήστες ηλεκτρονικού τσιγάρου ή ενεργούς καπνιστές. Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν τόσο οι μελέτες που

επικεντρώθηκαν στην βραχυπρόθεσμη επίδραση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στις παραμέτρους αυτές, δηλαδή λεπτά μετά τη χρήση του, όσο και οι μελέτες που παρακολούθησαν τη μακροπρόθεσμη επίδρασή του στις υπό εξέταση παραμέτρους, δηλαδή μέρες έως και μήνες μετά τη συνεχή χρήση του.

Κριτήρια αποκλεισμού

Από τη μετα-ανάλυση αποκλείστηκαν οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα.

Μεθοδολογία

Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση αντλήθηκαν από μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων MEDLINE από τον Ιανουάριο του 2000 έως και τον Νοέμβριο του 2018. Μελέτες επίσης αντλήθηκαν από τις βιβλιογραφικές αναφορές ήδη δημοσιευμένων εργασιών. Κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: “electronic cigarette”, “e-cig”, “e-cigarette”, “vaping”, “electronic nicotine delivery systems” σε συνδυασμό με “cardiovascular”, “cardiovascular risk”, “blood pressure”, “systolic blood pressure”, “diastolic blood pressure” και “heart rate”,

Η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση της καρδιακής συχνότητας, της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης πριν και μετά τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου καταγράφηκαν από τα δημοσιευμένα αποτελέσματα των μελετών. Στις μελέτες όπου αντί της τυπικής απόκλισης χρησιμοποιούνταν το τυπικό σφάλμα (standard error) στη στατιστική ανάλυση, οι τιμές του τυπικού σφάλματος μετατράπηκαν σε τυπική απόκλιση με βάση των τύπο: Τυπική απόκλιση=τυπικό σφάλμα * $\sqrt{\pi\lambda\eta\theta\upsilon\sigma\mu o\acute{\upsilon}\ \tau\eta\varsigma\ \mu\varepsilon\lambda\acute{\varepsilon}\tau\eta\varsigma}$.

Όταν τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης των μελετών παρουσιάζονταν σε μορφή γραφήματος η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση υπολογίστηκε με τη χρήση ειδικού λογισμικού ανάλυσης γραφημάτων (ImageJV1.46, NationalInstitutesofHealth, Bethesda, MD). Όταν τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης για τη συστολική και τη διαστολική αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα δεν ήταν διαθέσιμα στα δημοσιευμένα αποτελέσματα των μελετών (κυρίως διότι αποτελούσαν

δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης), τα δεδομένα αυτά ζητήθηκαν από τους συγγραφείς με την αποστολή μηνύματος ηλεκτρονικής αλληλογραφίας. Σε περίπτωση μη-απάντησης των συγγραφέων εντός ενός μηνός αποστάλθηκε και δεύτερο μήνυμα.

Στατιστική ανάλυση

Σε κάθε μελέτη υπολογίστηκε η μέση διαφορά της καρδιακής συχνότητας, της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης πριν και μετά τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου με τη χρήση των 95% ορίων αξιοπιστίας. Η διαφορά αυτή χρησιμοποιήθηκε για την ανεύρεση της ολικής μέσης διαφοράς για κάθε παράμετρο μετά την έκθεση στο ηλεκτρονικό τσιγάρο. Τα αποτελέσματα τα οποία προέκυψαν από την στατιστική αυτή ανάλυση παρουσιάστηκαν σε διαγράμματα τύπου forest plot. Η ύπαρξη ετερογένειας αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία I^2. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το όριο του 5% (p value<0.05). Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του λογισμικού STATAέκδοση 13.0.

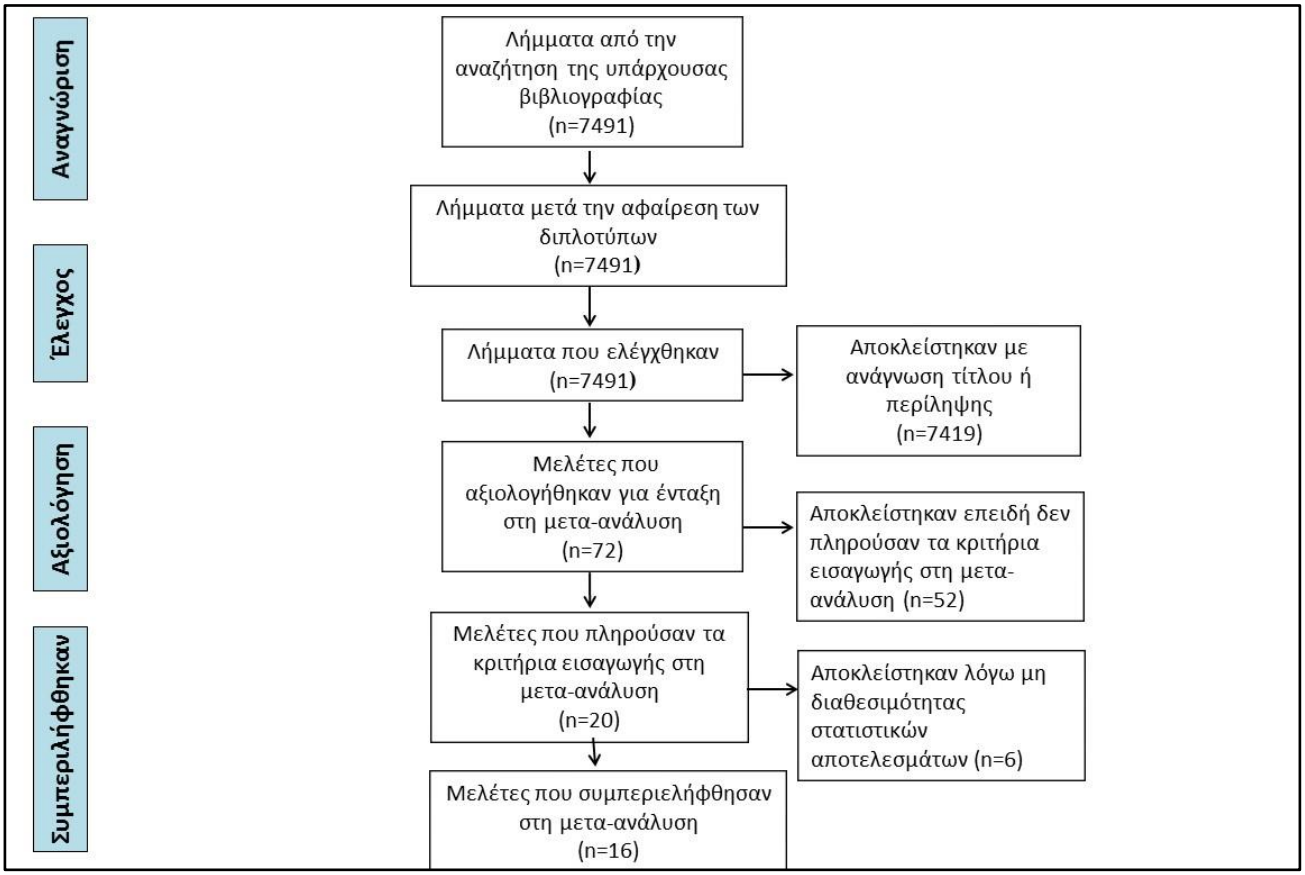
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ

Στη μετα-ανάλυση αυτή συμπεριελήφθησαν όλες οι μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής, χωρίς τον σκόπιμο αποκλεισμό καμίας μελέτης. Τα αληθή στατιστικά δεδομένα από τις μελέτες αυτές εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση χωρίς παραποίηση δεδομένων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Διάγραμμα ροής

Η αρχική αναζήτηση χρησιμοποιώντας τις προαναφερθείσες λέξεις-κλειδιά κατέληξε σε 7.491 λήμματα. Από αυτά τα 7.419 αποκλείστηκαν από την περαιτέρω ανάλυση ως μη συναφή με το αντικείμενο της μετα-ανάλυσης με βάση των τίτλο και την περίληψή τους. Τελικά 72 μελέτες αξιολογήθηκαν ως προς το αν πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής στη μετα-ανάλυση εκ των οποίων αποκλείστηκαν οι 52. Συνολικά 20 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μετα-ανάλυση. Από αυτές έξι μελέτες έπρεπε να αποκλειστούν τελικά από την περαιτέρω ανάλυση λόγω μη δημοσίευσης των απαραίτητων δεδομένων στατιστικής ανάλυσης (μέση τιμή-τυπική απόκλιση προ και μετά της χρήσης ηλεκτρονικού τσιγάρου) καθώς και μη διάθεσής τους μετά από αντίστοιχο αίτημα που πραγματοποιήθηκε όπως περιγράφηκε παραπάνω. Τελικά 14 μελέτες συμπεριελήφθησαν στην τελική ανάλυση. Η παραπάνω διαδικασία παρουσιάζεται σε διάγραμμα ροής (Εικόνα 14).



Εικόνα 14. Διάγραμμα ροής της μετα- ανάλυσης

Περιγραφικά αποτελέσματα

Οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση και τα χαρακτηριστικά τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Ο αριθμός συμμετεχόντων διέφερε μεταξύ των μελετών και κυμαίνονταν από 8-100 άτομα. Επίσης οι μελέτες διέφεραν ως προς το χρονικό σημείο επανεκτίμησης του αιμοδυναμικού αποτελέσματος μετά τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου. Έντεκα μελέτες διερεύνησαν τη βραχυπρόθεσμη επίδραση του καπνίσματος ηλεκτρονικού τσιγάρου στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα. Το χρονικό μεσοδιάστημα από την έκθεση στο ηλεκτρονικό τσιγάρο μέχρι τη μέτρηση των αλλαγών στις υπό εξέταση παραμέτρους κυμαινόταν από 5 έως 30 λεπτά στις μελέτες αυτές. Ο πληθυσμός αφορούσε κατά κύριο λόγο σε ενεργούς χρήστες ηλεκτρονικού τσιγάρου ή σε ενεργούς καπνιστές που κλήθηκαν να χρησιμοποιήσουν ηλεκτρονικό τσιγάρο. Στις περιπτώσεις αυτές προς αποφυγή αλλοίωσης των αποτελεσμάτων λόγω παράλληλης χρήσης του κλασσικού τσιγάρου διαμεσολαβούσε διάστημα αποχής από το κάπνισμα κλασσικού τσιγάρου.

Τρεις μελέτες [28-30] διερεύνησαν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της χρήσης ηλεκτρονικού τσιγάρου στην καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση. Το χρονικό μεσοδιάστημα από την έναρξη της μελέτης μέχρι την τελική επανεκτίμηση των συμμετεχόντων κυμαινόταν από 5-365 ημέρες. Ο πληθυσμός των μελετών αυτών αφορούσε ενεργούς καπνιστές οι οποίοι κλήθηκαν να διακόψουν το κάπνισμα με τη βοήθεια του ηλεκτρονικού τσιγάρου.

Με βάση τα ανωτέρω, αποφασίστηκε η διενέργεια δυο ξεχωριστών αναλύσεων. Η πρώτη παρουσιάζει την οξεία επίδραση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση αμέσως μετά τη χρήση του και η δεύτερη τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματά του σε καπνιστές που αντικατέστησαν το κλασσικό τσιγάρο με το ηλεκτρονικό.

Όπως είναι αναμενόμενο στις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι τύποι ηλεκτρονικών τσιγάρων και υπήρχαν διαφορές όσο αφορά στη συγκέντρωση νικοτίνης που αυτά περιείχαν. Η μέση συγκέντρωσης νικοτίνης ήταν 17,1 mg/ml, κυμαινόμενη από 7,2 mg/ml έως και 24 mg/ml. Επιπλέον υπήρχαν μελέτες που χρησιμοποίησαν ηλεκτρονικά τσιγάρα με γεύσεις. Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος τύπος ηλεκτρονικού τσιγάρου όμως ήταν το άνευ γεύσης επαναφορτιζόμενης μπαταρίας ηλεκτρονικό τσιγάρο με υψηλή συγκέντρωση

νικοτίνης. Προκειμένου να μειωθεί η ετερογένεια μεταξύ των μελετών, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε εσφαλμένα στατιστικά αποτελέσματα, αποκλείστηκαν από τη μετα-ανάλυση τα αποτελέσματα από τα ηλεκτρονικά τσιγάρα με γεύσεις. Επίσης, για τον ίδιο λόγο αποκλείστηκαν τα αποτελέσματα από ηλεκτρονικά τσιγάρα με πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις νικοτίνης.

Πίνακας 2. Τα βασικά χαρακτηριστικά και αποτελέσματα των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση

Μελέτη	ΟΕ	N	C	ΧΕ	ΚΣ πριν	ΚΣ μετά	ΣΑΠ πριν	ΣΑΠ μετά	ΔΑΠ πριν	ΔΑΠ μετά
Farsalinos (2014) [31]	ΚΤ	40	11	5λ	67.1±10.3	67.5±10.6	123.9±8.6	124.6 ±9.9	75.6 ±6.1	78.5±5.9
Vansickel (2012) [32]	όχι	20	18	5λ	67.5±6.2	75.0±8.3	120.0±14.1	119.3 ±14.1	65.6 ±9.2	71± 9.8
Nides (2014) [33]	όχι	29	26	10λ	68.0±6.0	73.3±6.1				
Vansickel (2013) [34]	όχι	8	>10	5λ	73.2±2.0	78.0±1.9				
Szołtysek-Bołdys (2014) [35]	ΚΤ	15	24	10λ	79.1±7.0	81.7±6.3	115.9±4.0	118.8±4.7	73.5±4.3	73.5±3.0
Yan (2015) [36]	ΚΤ	23	24	30λ	72.0±8.5	75.0±9.0	119.0±13.1	120.0±11.8	71.0±9.5	78.0±10.1
Vansickel (2010) [37]	ΚΤ+ placebo	32	18	5λ	66.6±1.5	68.0±1.5				
Moheimanni (2017) [38]	placebo	33	12	10λ	67.5±11.4	74.0±8.6	113.3±12.6	114.5±11.49	71.7±8.6	73.0±6.3
Druiz (2017) [28]	placebo	30	24	5 ημ.	76.4±9.4	70.4±7.7	118.8±15.4	110.9±9.2	74.9±6.8	70.5±6.9
Polosa (2016) [29]	ΚΤ	43	διάφορα	365 ημ.	77.0±11.1	80.0±12.6	139.5±7.0	130.7±11.1	84.7±8.9	81.5±11.5
Vlachopoulos (2016). [39]	ΚΤ	24	18	30λ	73.1±8.9	72.6±8.9	107.5±12.4	112.8±8.5	68.3±5.9	70.1±47
Oncken (2015) [40]	όχι	20	18	30λ	67.5±16.6	66.2±18.5	122.5±20.7	122.5±18.7	74.8±15.5	76.6±13.0
Spindle (2017) [41]	όχι	29	>12	30λ	66.3±1.0	73.9±8.10				
Farsalinos (2016) [30]	placebo	100	7.2	52 εβδ.	78.2±12.1	78.6±12.2	127.8±14.2	122.7±13.6	79.6±9.8	76± 9.4

ΟΕ: Ομάδα Ελέγχου, ΧΕ: χρόνος εκτίμησης των αλλαγών στις αιμοδυναμικές παραμέτρους, C= συγκέντρωση νικοτίνης, ΚΣ: καρδιακή συχνότητα, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΚΤ: κλασσικό τσιγάρο

Στατιστικά αποτελέσματα μετα-ανάλυσης

1. Άμεση επίδραση της χρήσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα

- Καρδιακή συχνότητα

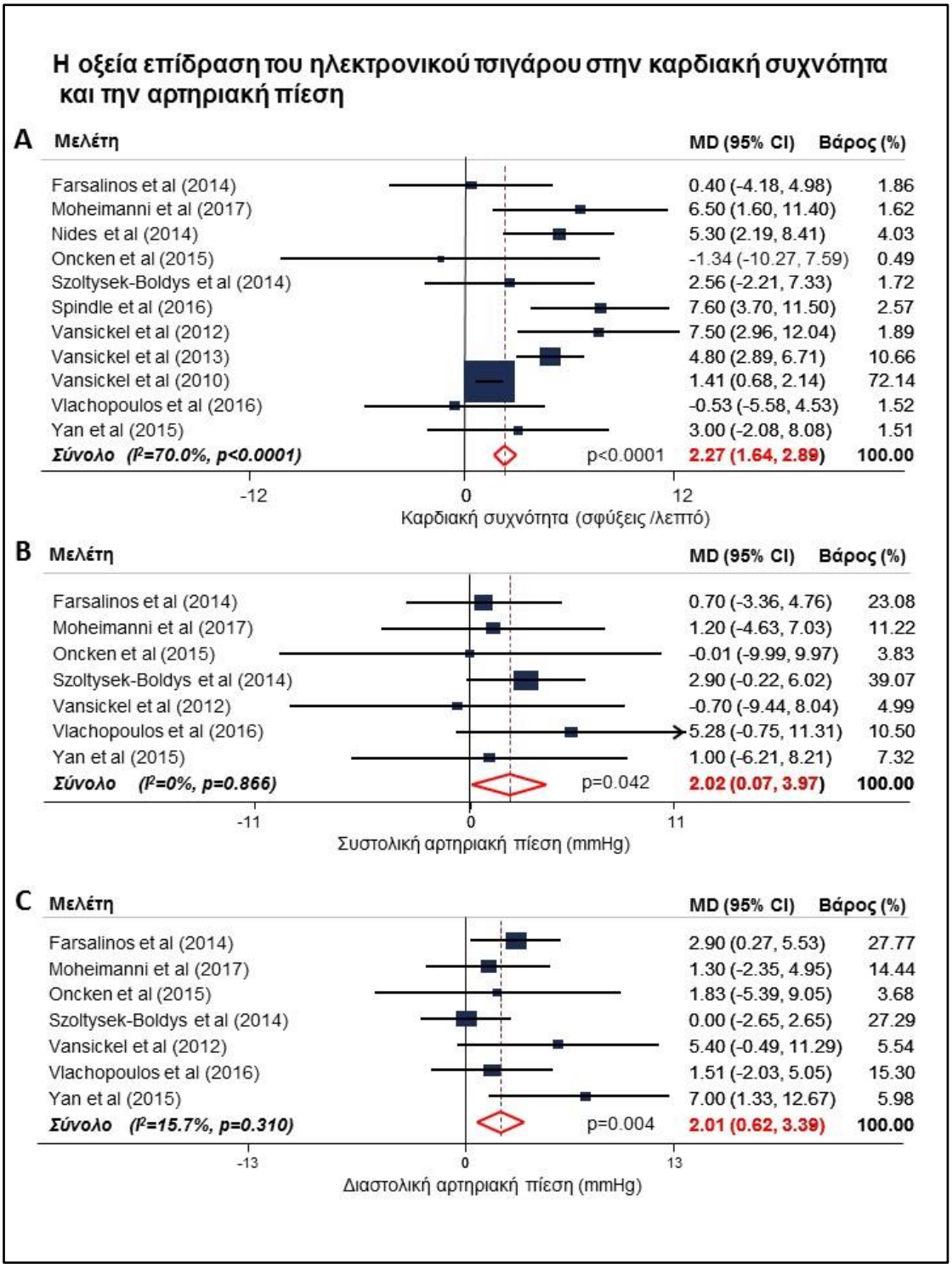
Στην ανάλυση αυτή συμπεριελήφθησαν τα αποτελέσματα από 11 μελέτες, με συνολικό αριθμό συμμετεχόντων 273 άτομα. Η έκθεση στο ηλεκτρονικό τσιγάρο αύξησε στατιστικά σημαντικά την καρδιακή συχνότητα (συγκεντρωτική μέση διαφορά ΜΔ=2,27, 95% όρια αξιοπιστίας= 1,64 έως 2,89 p<0,001). Τα αποτελέσματα της ανάλυσης παρουσιάζονται στην Εικόνα 15.

Μετά την ανάλυση υπολογίστηκε ο βαθμός ετερογένειας της συνεισφοράς (βάρους) κάθε μελέτης στο τελικό συγκεντρωτικό αποτέλεσμα με τη χρήση του I^2 τεστ. Διαπιστώθηκε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική ετερογένεια ως προς το βάρος των μελετών στην συγκεντρωτική ανάλυση (I^2= 70%, p<0,001). Παρατηρήθηκε ότι μια μελέτη είχε σημαντικά μεγαλύτερο βάρος έναντι των υπολοίπων, δημιουργώντας κατά συνέπεια και την προαναφερθείσα ετερογένεια. Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε επιπλέον ανάλυση εξαιρώντας τη μελέτη του Vansickel et al [37] για να διαπιστωθεί αν η αύξηση της καρδιακής συχνότητας με τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου παραμένει στατιστικά σημαντική και μετά την εξαίρεση της εν λόγω μελέτης ή αν η μελέτη αυτή είναι αποκλειστικά υπεύθυνη για το στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Μετά την εξαίρεση της μελέτης εξαφανίστηκε η ετερογένεια μεταξύ των μελετών (I^2= 38%, p=0,103), ενώ δεν άλλαξε η στατιστικά σημαντική αύξηση της καρδιακής συχνότητας μετά τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου (συγκεντρωτική ΜΔ=4,48, 95% όρια αξιοπιστίας=3,30 έως 5,67, p<0,001) επιβεβαιώνοντας την ακρίβεια του αρχικού αποτελέσματος (Εικόνα 16).

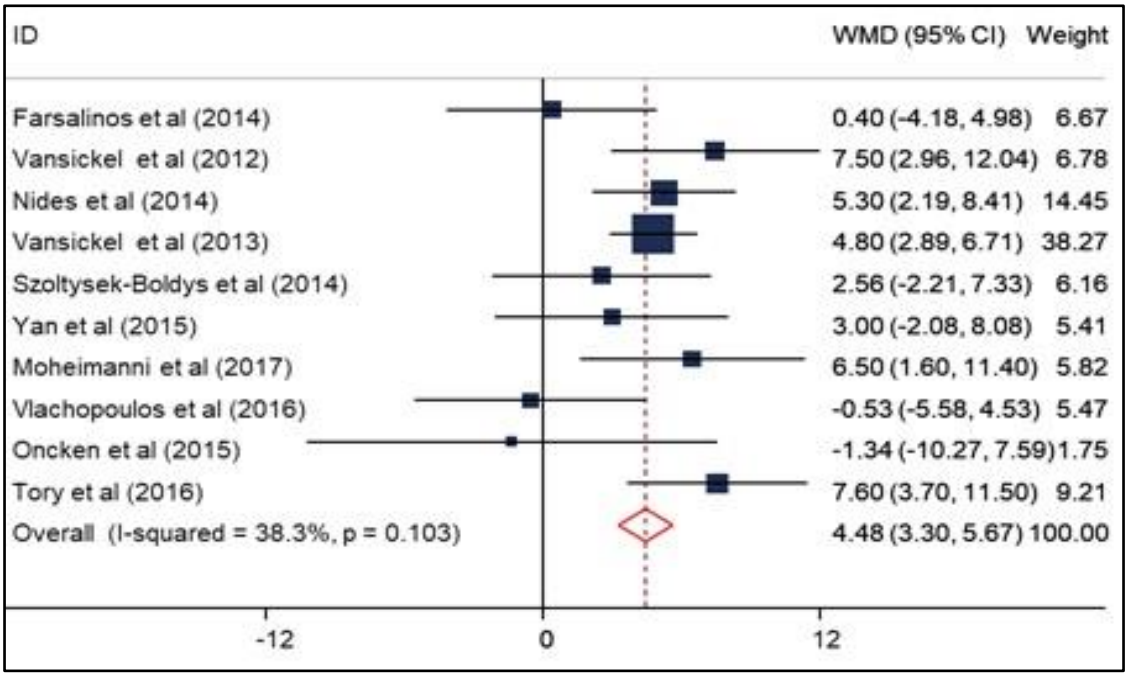
Όπως προαναφέρθηκε υπήρχε διαφορά μεταξύ των μελετών ως προς τον χρόνο επανεκτίμησης της καρδιακής συχνότητας μετά τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου, ο οποίος κυμαινόταν από 5 έως 30 λεπτά. Για να διερευνηθεί αν ο μικρότερος ή μεγαλύτερος χρόνος επανεκτίμησης συσχετιζόταν με το μέγεθος της αύξησης της καρδιακής συχνότητας πραγματοποιήθηκε ξεχωριστή ανάλυση ευαισθησίας η οποία δεν έδειξε τέτοια συσχέτιση (p=0,507).

- Αρτηριακή πίεση

Συνολικά 7 μελέτες με 175 συμμετέχοντες ερεύνησαν την άμεση επίδραση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην αρτηριακή πίεση. Το ηλεκτρονικό τσιγάρο αύξησε στατιστικά σημαντικά τόσο τη συστολική (συγκεντρωτική ΜΔ=2,02, 95% όρια αξιοπιστίας=0,07 έως 3,97, p=0,042) όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση (συγκεντρωτική ΜΔ=2,01, 95% όρια αξιοπιστίας=0,62 έως 3,39, p=0,004). Τα αποτελέσματα της ανάλυσης παρουσιάζονται στην Εικόνα 15. Μεταξύ των μελετών δεν υπήρχε ανομοιογένεια ως προς το βάρος τους στο τελικό αποτέλεσμα ούτε για τη συστολική (I^2=0%, p=0,866) ούτε για τη διαστολική αρτηριακή πίεση (I^2=15,7, p=0,310).



Εικόνα 15. Αποτελέσματα της συνθετικής ανάλυσης για την άμεση επίδραση της χρήσης ηλεκτρονικού τσιγάρου Α) στην καρδιακή συχνότητα, Β) στη συστολική αρτηριακή πίεση, Γ) στη διαστολική αρτηριακή πίεση



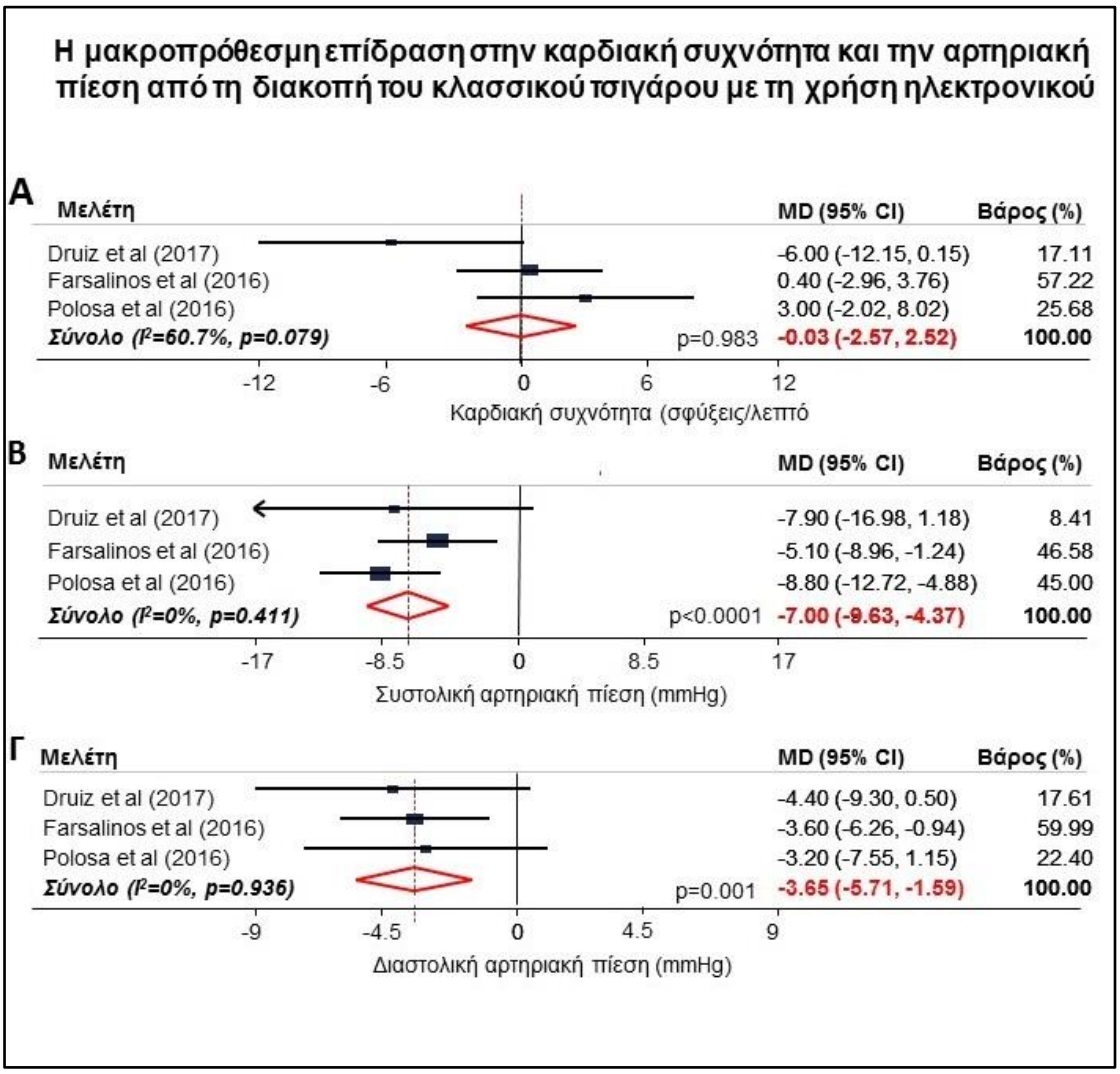
Εικόνα 16. Ανάλυση για την άμεση επίδραση της χρήσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην καρδιακή συχνότητα εξαιρώντας μια μελέτη του Vansickel et al (2010) που δημιουργούσε ανομοιογένεια στην αρχική ανάλυση λόγω του μεγάλου της βάρους. Το αποτέλεσμα διατηρείται στατιστικά σημαντικό μετά την εξαίρεση της μελέτης, ενώ έχει εξαφανιστεί η ετερογένεια

2. Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στην αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα καπνιστών που αντικατέστησαν το κλασσικό με το ηλεκτρονικό τσιγάρο

Τρεις μελέτες με συνολικό αριθμό συμμετεχόντων 173 άτομα ερεύνησαν τη μακροπρόθεσμη επίδραση στην καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση της αλλαγής από τη χρήση κλασσικού τσιγάρου σε ηλεκτρονικό. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των μελετών αυτών παρουσιάζονται στην εικόνα 17. Η αλλαγή από κλασσικό σε ηλεκτρονικό τσιγάρο δεν φάνηκε να επιδρά μακροπρόθεσμα στην καρδιακή συχνότητα των καπνιστών (συγκεντρωτική ΜΔ= -0,03, 95% όρια αξιοπιστίας= -2,57 έως 2,52, p=0,983). Ο έλεγχος ετερογένειας μεταξύ των μελετών ως προς το βάρος τους στο συγκεντρωτικό αποτέλεσμα δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές (I^2 =60,7%, p=0,079).

Ωστόσο η αλλαγή από το κλασσικό στο ηλεκτρονικό τσιγάρο μείωσε στατιστικά σημαντικά τόσο τη συστολική (συγκεντρωτική ΜΔ=-7,00, 95% όρια αξιοπιστίας= -9,63 έως -4,37, p<0,0001) όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση

συγκεντρωτική ΜΔ =-3,65, 95% όρια αξιοπιστίας= -5,71 έως -1,59, p=0,001). Ο έλεγχος ετερογένειας μεταξύ των μελετών ως προς το βάρος τους στο συγκεντρωτικό αποτέλεσμα δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ούτε για τη συστολική (I^2 =0%, p=0,411 ούτε για τη διαστολική αρτηριακή πίεση (I^2=0%, p=0,936).



Εικόνα 17. Αποτελέσματα της συνθετικής ανάλυσης για την μακροπρόθεσμη επίδραση της αντικατάστασης του κλασσικού τσιγάρου από το ηλεκτρονικό στην α) καρδιακή συχνότητα, Β) συστολική αρτηριακή πίεση, Γ) διαστολική αρτηριακή πίεση

3. Εκτίμηση του κινδύνου σφάλματος των μελετών

Οι μελέτες οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση δεν ήταν τυχαιοποιημένες. Αυτό σημαίνει ότι στατιστικά σφάλματα θα μπορούσαν να ενέχονται στα αποτελέσματά τους. Για το λόγο αυτό έγινε μια εκτίμηση του κινδύνου στατιστικών σφαλμάτων για κάθε μελέτη ξεχωριστά με τη χρήση του

εργαλείου ROBINS-1 για μη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες [42]. Το εργαλείο αυτό υπολογίζει τον κίνδυνο κάθε μελέτης για εφτά επιμέρους συστηματικά σφάλματα:

1)Σφάλμα λόγω ύπαρξης συγχυτικών παραγόντων.

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, όταν μελετώνται επιδράσεις οι οποίες είναι απίθανο να σχετίζονται με την παρέμβαση, μπορεί να θεωρηθεί ότι δεν υπάρχουν συγχυτικοί παράγοντες και ότι η μελέτη είναι αντίστοιχη με μια τυχαιοποιημένη μελέτη. Σε κάθε άλλη περίπτωση, πρέπει να αξιολογηθεί η πιθανότητα ύπαρξης σφάλματος λόγω συγχυτικών παραγόντων.

Αρχικά, θα πρέπει να αποφασιστεί η πιθανότητα ύπαρξης συγχυτικών παραγόντων λόγω της αρχικής επιλογής των συμμετεχόντων της κάθε ομάδας της μελέτης. Οι ερευνητές θα πρέπει να έχουν ελέγξει τις ομάδες συμμετεχόντων για τους βασικούς συγχυτικούς παράγοντες με τρόπο αξιόπιστο πριν την παρέμβαση. Στη συνέχεια αξιολογείται η πιθανότητα ύπαρξης συγχυτικών παραγόντων λόγω διαφοράς στο χρόνο αξιολόγησης των ασθενών. Εάν η παρακολούθηση των ασθενών δεν είναι ίδια στις ομάδες της μελέτης ή εάν επιτρέπεται η αλλαγή ομάδας κατά τη παρακολούθηση η πιθανότητα ύπαρξης συγχυτικών παραγόντων και άρα σφάλματος λόγω αυτών είναι μεγαλύτερη. Τέλος, εάν οι ερευνητές αναφέρουν την ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων στη μελέτη τους τότε θα πρέπει να έχουν ελέγξει τα αποτελέσματά τους για κάθε έναν από αυτούς με αξιόπιστη μέθοδο.

Κατά την αξιολόγηση των μελετών, εάν μετά την εξέταση όλων των ανωτέρω παραμέτρων δεν προκύπτει η ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων η μελέτη θεωρείται χαμηλού κινδύνου για αυτό τον τύπο σφάλματος. Εάν προκύπτει η ύπαρξή τους αλλά οι ερευνητές έχουν πραγματοποιήσει αξιόπιστο έλεγχο θεωρείται μετρίου κινδύνου και αν δεν έχει πραγματοποιηθεί κανένας έλεγχος θεωρείται υψηλού κινδύνου. Από τις μελέτες που συμμετείχαν στη μετα-ανάλυση πέντε ήταν χαμηλού κινδύνου για ύπαρξη σφάλματος λόγω συγχυτικών παραγόντων και οι υπόλοιπες ήταν υψηλού κινδύνου.

2)Σφάλμα επιλογής των συμμετεχόντων της μελέτης

Για να απαντηθεί η ύπαρξη σφάλματος επιλογής μια σειρά παραμέτρων πρέπει να αξιολογηθούν. Καταρχάς, εάν η επιλογή των συμμετεχόντων σε μια μελέτη γίνει με βάση χαρακτηριστικά τα οποία παρατηρήθηκαν μετά την έναρξη

της παρέμβασης η μελέτη είναι υψηλού κινδύνου για αυτό τον τύπο σφάλματος. Επίσης, η χρονική σύμπτωση της έναρξης της παρέμβασης και της έναρξης της παρακολούθησης είναι σημαντικό κριτήριο για την αξιολόγηση της μελέτης.

Εάν όλοι οι πιθανοί, με βάση τα κριτήρια εισαγωγής της μελέτης, υποψήφιοι έχουν συμπεριληφθεί και ο χρόνος έναρξης της παρακολούθησης συμπίπτει με τον χρόνο έναρξης της παρέμβασης η μελέτη είναι χαμηλού κινδύνου για σφάλμα επιλογής. Εάν η επιλογή των συμμετεχόντων σχετίζεται με την παρέμβαση ή το υπό μελέτη αποτέλεσμα ή/και το χρονικό σημείο έναρξης της παρέμβασης δεν συμπίπτει με την έναρξη της παρακολούθησης τότε η μελέτη θεωρείται μετρίου ή υψηλού κινδύνου, ανάλογα με τον έλεγχο σφάλματος που έχουν κάνει οι συγγραφείς στα αποτελέσματά τους. Εφαρμόζοντας την ανωτέρω μεθοδολογία για κάθε μελέτη που συμπεριλήφθηκε στη μετα- ανάλυση προέκυψε ότι πέντε μελέτες ήταν χαμηλού κινδύνου για σφάλμα επιλογής ενώ οι υπόλοιπες ήταν ενδιάμεσου κινδύνου.

3)Σφάλμα λανθασμένης ταξινόμησης των συμμετεχόντων της μελέτης ή αλλιώς σφάλμα ανάκλησης

Για να διαπιστωθεί η ύπαρξη σφάλματος ανάκλησης μελετήθηκαν οι εξής παράμετροι. Καταρχάς θα έπρεπε η κάθε ομάδα παρέμβασης να έχει σαφώς οριζόμενα χαρακτηριστικά. Οι παράμετροι της παρέμβασης για κάθε ομάδα, όπως ο τύπος, η δόση, ο χρόνος και η συχνότητα, έπρεπε επίσης να έχουν οριστεί σαφώς. Τέλος έπρεπε να εξεταστεί το κατά πόσο η ταξινόμηση των συμμετεχόντων θα μπορούσε να επηρεαστεί από τη γνώση του αποτελέσματος ή τον κίνδυνο εμφάνισης αυτού. Όλες οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση ήταν χαμηλού κινδύνου για σφάλμα ανάκλησης, καθώς οι ομάδες παρέμβασης και οι παράμετροι αυτής ήταν σαφώς οριζόμενες από την αρχή της μελέτης και δεν προέκυπτε κίνδυνος ταξινόμησης των συμμετεχόντων στις ομάδες παρέμβασης λόγω πρόβλεψης του αποτελέσματος.

4)Σφάλμα απόκλισης από την προκαθορισμένη παρέμβαση, αλλιώς σφάλμα επίδοσης

Αυτός ο τύπος σφάλματος θα μπορούσε να επέλθει λόγω μη συμμόρφωσης των συμμετεχόντων με την παρέμβαση, λόγω άλλων θεραπευτικών παρεμβάσεων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το

αποτέλεσμα της παρέμβασης ή λόγω μη σωστής εφαρμογής της παρέμβασης από τους επαγγελματίες υγείας. Ο σχεδιασμός των μελετών ήταν τέτοιος που έλεγχε σαφώς τη συμμόρφωση των ασθενών με την παρέμβαση(π.χ. μέτρηση επιπέδων κοτινίνης για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο καπνίσματος στις ομάδες που είχαν καθοριστεί ως αποκλειστικοί χρήστες ηλεκτρονικού τσιγάρου ή ως μη καπνίζοντες) συνεπώς όλες οι μελέτες αξιολογήθηκαν ως χαμηλού κινδύνου για σφάλμα επίδοσης.

5) Σφάλμα λόγω απώλειας ασθενών κατά τη μελέτη ή αλλιώς σφάλμα παρακολούθησης

Για τη μείωση της πιθανότητας σφάλματος παρακολούθησης, τα δεδομένα σχετικά με το αποτέλεσμα της παρέμβασης πρέπει να είναι διαθέσιμα για όλους ή σχεδόν για όλους τους συμμετέχοντες. Συνήθως θεωρείται αποδεκτό τα διαθέσιμα δεδομένα να αφορούν όχι λιγότερο από το 95% των συμμετεχόντων. Επίσης οι απώλειες κατά την παρακολούθηση είναι μια σημαντική παράμετρος για την εκτίμηση του συγκεκριμένου τύπου στατιστικού σφάλματος. Εάν, υπάρχουν απώλειες τότε θα πρέπει να εξεταστεί αν το ποσοστό των απωλειών και οι λόγοι για τους οποίους συνέβησαν από την διαφέρουν μεταξύ των ομάδων της μελέτης. Συνεπώς μια ανάλυση ευαισθησίας θα ήταν απαραίτητη.

Εφτά μελέτες αξιολογήθηκαν ως χαμηλού κινδύνου για την ύπαρξη σφάλματος παρακολούθησης και πέντε μελέτες ως μετρίου κινδύνου κυρίως λόγω της ύπαρξης απωλειών κατά την παρακολούθηση που δεν ελέγχθηκαν στατιστικά για το εάν διέφεραν μεταξύ των ομάδων των μελετών. Για δύο μελέτες ο κίνδυνος δεν μπορούσε να αξιολογηθεί οπότε χαρακτηρίστηκε ως άγνωστος, καθ’ ότι δεν υπήρχαν δεδομένα για την ύπαρξη απωλειών κατά την παρακολούθηση των συμμετεχόντων.

6) Σφάλμα στη μέτρηση των αποτελεσμάτων ή αλλιώς σφάλμα ανίχνευσης

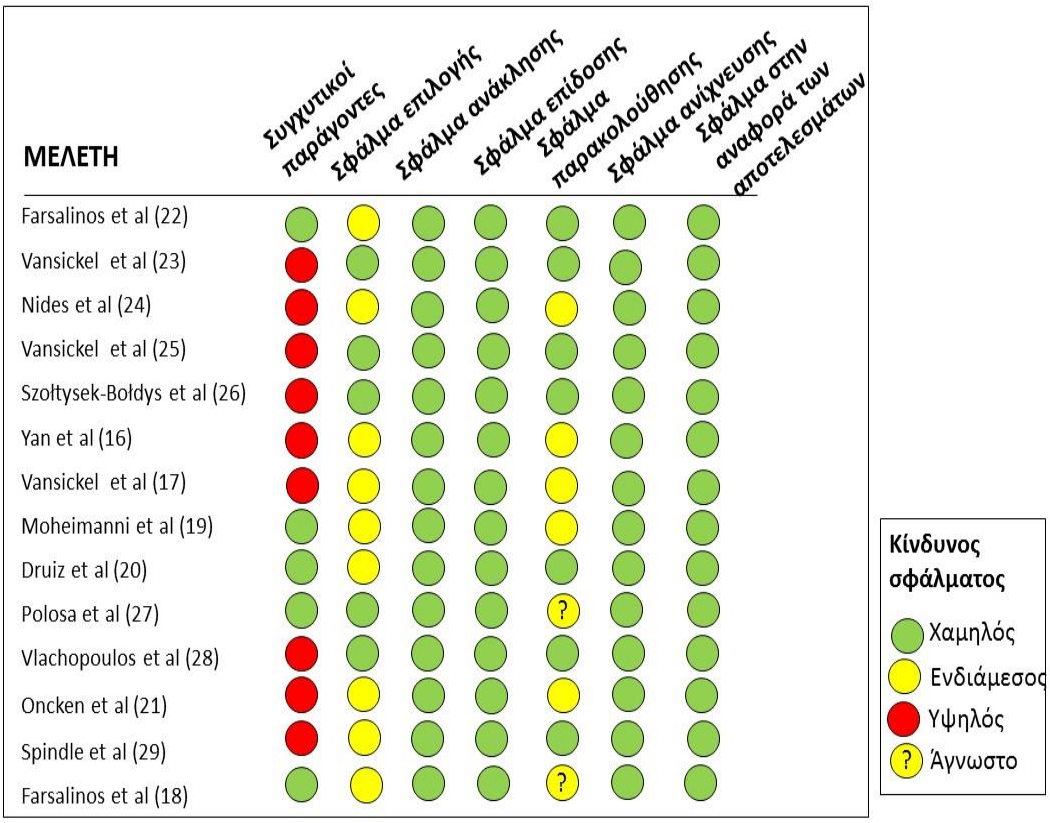
Ο τύπος αυτός σφάλματος μπορεί να επέλθει όταν οι μετρήσεις των αποτελεσμάτων μπορούν να επηρεαστούν από τη γνώση του εξεταστή για την παρέμβαση που εφαρμόζεται. Αυτό κυρίως επηρεάζεται από το εάν οι αξιολογητές του αποτελέσματος γνωρίζουν για την παρέμβαση η οποία

εφαρμόζεται, δηλαδή από το εάν η μελέτη είναι τυφλή ή όχι. Αντικειμενικές μετρήσεις όμως, όπως η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα, που ήταν και οι μεταβλητές που εξετάστηκαν στη μετα- ανάλυση αυτή, ελάχιστα θα μπορούσαν να επηρεαστούν από το ότι οι μελέτες δεν ήταν τυφλές, καθ' ότι δεν εμπεριέχουν υποκειμενικό στοιχείο αξιολόγησης από τον ερευνητή. Επίσης, ο τύπος αυτός σφάλματος εξαρτάται από το εάν οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων είναι συγκρίσιμες μεταξύ των ομάδων της μελέτης. Όλες οι μελέτες αξιολογήθηκαν ως χαμηλού κινδύνου για αυτόν τον τύπο σφάλματος

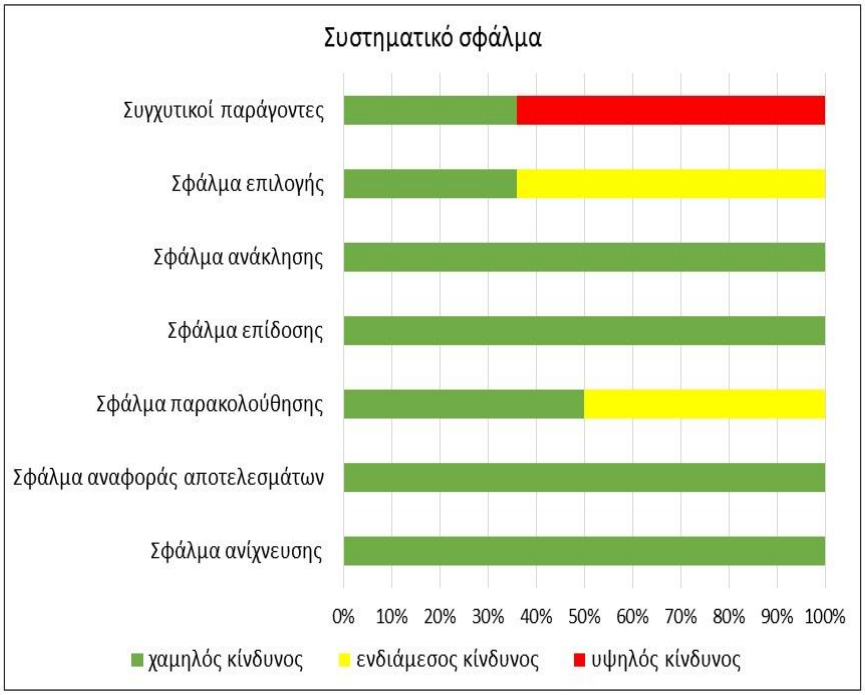
7)Σφάλμα επιλογής των αναφερθέντων αποτελεσμάτων.

Εάν έχουν ληφθεί πολλαπλές μετρήσεις του υπό εξέταση αποτελέσματος και ορισμένες εξ αυτών αναφέρονται στα αποτελέσματα, ενώ οι υπόλοιπες παραλείπονται, υπάρχει υψηλή πιθανότητα σφάλματος επιλογής των αναφερθέντων αποτελεσμάτων. Το ίδιο μπορεί να συμβεί όταν υπάρχουν πολλαπλές υπο-ομάδες για κάθε ομάδα και παραλείπεται η αναφορά στα αποτελέσματα ορισμένων εξ αυτών. Όλες οι μελέτες της μετα-ανάλυσης ήταν χαμηλού κινδύνου για αυτόν τον τύπο σφάλματος.

Στην Εικόνα 18 παρουσιάζεται ο κίνδυνος κάθε μελέτης για την εκδήλωση των επιμέρους συστηματικών σφαλμάτων, ενώ στην Εικόνα 19 έχει υπολογιστεί για κάθε επιμέρους σφάλμα ο συνολικός κίνδυνος των μελετών.



Εικόνα 18. Κίνδυνος συστηματικού σφάλματος κάθε μελέτης



Εικόνα 19. Συνολικός κίνδυνος για κάθε τύπο σφάλματος

Όπως φαίνεται και από τις Εικόνες 18 και 19 όλες οι μελέτες είχαν χαμηλή πιθανότητα για σφάλματα ανάκλησης, επίδοσης, ανίχνευσης και αναφοράς των αποτελεσμάτων. Η πλειοψηφία όμως των μελετών ήταν υψηλού κινδύνου για σφάλματα λόγω ύπαρξης συγχυτικών παραγόντων και ενδιάμεσης πιθανότητας για σφάλματα επιλογής και παρακολούθησης. Αυτό καταδεικνύει ότι οι μελέτες που έχουν μέχρι στιγμής πραγματοποιηθεί για τον έλεγχο της επίδρασης του ηλεκτρονικού τσιγάρου στις αιμοδυναμικές παραμέτρους (αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα) πιθανά έχουν υποπέσει συστηματικού σφάλματος καθ' ότι δεν είναι τυχαιοποιημένες. Συνεπώς τα αποτελέσματά τους, όπως και της μετα-ανάλυσης αυτής θα πρέπει να ερμηνεύονται προσεκτικά. Επιπλέον γίνεται φανερή η ανάγκη πραγματοποίησης μεγάλων τυχαιοποιημένων πολυκεντρικών μελετών προκειμένου να αξιολογηθεί η καρδιαγγειακή ασφάλεια των ηλεκτρονικών τσιγάρων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ερμηνεία αποτελεσμάτων μετα-ανάλυσης

Στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση το ηλεκτρονικό τσιγάρο φάνηκε να αυξάνει την αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα αμέσως μετά τη χρήση του, όμως μακροπρόθεσμα η αλλαγή από το κλασσικό τσιγάρο στο ηλεκτρονικό οδηγεί σε βελτίωση των τιμών της αρτηριακής πίεσης.

Η οξεία αιμοδυναμική επίδραση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα θα μπορούσε να ερμηνευτεί λόγω της νικοτίνης που αυτό περιέχει. Από μελέτες σε καπνιστές είναι γνωστό ότι μετά από 15-30 δευτερόλεπτα από την έναρξη του καπνίσματος ενός κλασσικού τσιγάρου η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα αυξάνονται με τρόπο δοσοεξαρτώμενο ανάλογα με την νικοτίνη που εμπεριέχεται στο τσιγάρο[25, 26]. Επίσης έχει βρεθεί ότι η αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης που οι καπνιστές παρουσιάζουν μετά το κάπνισμα είναι ανάλογη με την αύξηση των επιπέδων της νικοτίνης στο αίμα τους [43]. Η αύξηση αυτή συνοδεύεται παράλληλα και από αύξηση των κατεχολαμινών (επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη) στο πλάσμα τους. Η νικοτίνη δηλαδή επάγει μια συμπαθητικομιμητική απάντηση. Μάλιστα τα αποτελέσματα αυτά φαίνονται να είναι ανεξάρτητα από τον τρόπο που η νικοτίνη χορηγείται στον οργανισμό (εισπνοή μέσω καπνίσματος, κατάποση, ενδοφλέβια έγχυση) [44, 45].

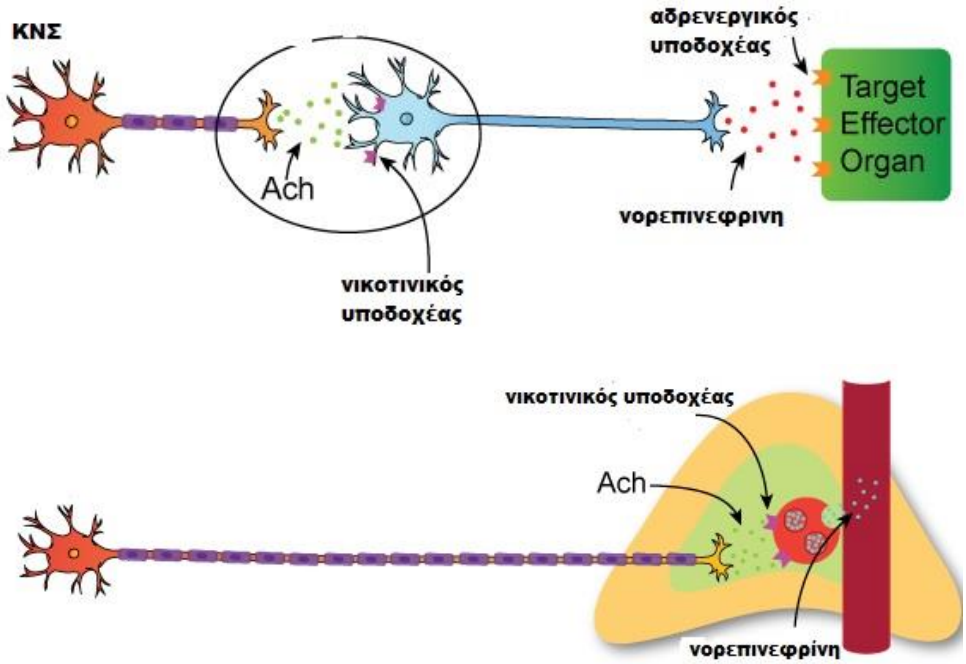
Η συμπαθητική ενεργοποίηση που προκαλεί η νικοτίνη θα μπορούσε θεωρητικά να διαμεσολαβείται μέσω τριών μηχανισμών. Ο πρώτος αφορά στην δράση της στους νικοτινικούς υποδοχείς στο κεντρικό νευρικό σύστημα με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των προγαγγλιονικών συμπαθητικών νευρικών ινών για απελευθέρωση ακετυλοχολίνης. Η ακετυλοχολίνη με τη σειρά της ενεργοποιεί τις μεταγαγγλιονικές συμπαθητικές ίνες που απελευθερώνουν νορεπινεφρίνη, η οποία ενεργοποιεί τους αδρενεργικούς υποδοχείς στα όργανα-στόχους, όπως ο καρδιακός μυς, οι λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και τα επινεφρίδια. Ως αποτέλεσμα έχουμε αύξηση της καρδιακής συχνότητας από τον καρδιακό μυ, αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων μέσω αγγειοσύσπασης και απελευθέρωση κατεχολαμινών από τα επινεφρίδια.

Ο δεύτερος μηχανισμός αφορά στην απευθείας δράση της νικοτίνης στο επίπεδο των συμπαθητικών γαγγλίων, ενεργοποίηση των μεταγαγγλιονικών

περιφερικών ινών και απελευθέρωση νορεπεινεφρίνης, η οποία πυροδοτεί τις απαντήσεις που περιεγράφηκαν.

Ο τρίτος μηχανισμός αφορά στην δράση της νικοτίνης στο περιφερικό σκέλος του συμπαθητικού συστήματος και άμεση ενεργοποίηση των οργάνων-στόχων για συμπαθητικομιμητική απάντηση (Εικόνα 20). Οι μελέτες έχουν αποδείξει ότι ο κυριότερος μηχανισμός ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη συμπαθητικομιμητική δράση της νικοτίνης είναι ο τρίτος [46, 47]. Πιο συγκεκριμένα, μέσω καταγραφής της μεταγαγγλιονικής συμπαθητικής δραστηριότητας στους καπνιστές φάνηκε ότι το κάπνισμα επάγει μείωση της μεταγαγγλιονικής δραστηριότητας των συμπαθητικών νευρικών ινών [46]. Με τον τρόπο αυτό αποκλείστηκε η πιο κεντρική δράση της νικοτίνης που θα συσχετιζόταν με αύξηση της περιφερικής μεταγαγγλιονικής δραστηριότητας. Άρα η νικοτίνη επάγει την απευθείας ενεργοποίηση της έκκρισης κατεχολαμινών από τα χρωμαφινικά κύτταρα των επινεφριδίων ή/και μειώνει την κάθαρση της νορεπινεφρίνης στο επίπεδο των αδρενεργικών υποδοχέων, με αποτέλεσμα παρατεταμένη δράση και συμπαθητικά αποτελέσματα .

.



Εικόνα 20. Σχηματική απεικόνιση των επιπέδων που μπορεί να δράσει η νικοτίνη και να επιφέρει συμπαθητικομιμητικά αποτελέσματα.

Ωστόσο, σε μεγάλες κλινικές δοκιμές για τη θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης (με τη μορφή αυτοκόλλητων ή τσιχλών) δεν υπήρξαν αιμοδυναμικές μεταβολές με τη χρήση των προϊόντων αυτών ούτε αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου[48, 49]. Συνεπώς, οι αναφερθείσες στη μετα-ανάλυση αυτή οξείες αιμοδυναμικές μεταβολές πιθανά να είναι αποτέλεσμα και άλλων ουσιών που περιέχονται στο ηλεκτρονικό τσιγάρο.

Σε αντίθεση με τις οξείες επιδράσεις του ηλεκτρονικού τσιγάρου, η αλλαγή από το κλασσικό στο ηλεκτρονικό τσιγάρο οδήγησε σε μείωση της αρτηριακής πίεσης μακροπρόθεσμα. Αυτό θα μπορούσε πιθανά να σημαίνει ότι το ηλεκτρονικό τσιγάρο όταν χρησιμοποιείται στην προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος έχει μικρότερη αρνητική επίδραση στην αρτηριακή πίεση, χωρίς να μπορεί ωστόσο να θεωρηθεί απόλυτα καρδιαγγειακά ασφαλές. Το κλασσικό τσιγάρο περιέχει πολύ περισσότερες χημικές ουσίες πέρα από την νικοτίνη που μπορεί να συμμετέχουν στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης και επομένως μακροπρόθεσμα όταν αντικαθίσταται από το ηλεκτρονικό να παρουσιάζονται αιμοδυναμικά οφέλη.

Μελέτες σε καπνιστές έχουν δείξει ότι το κάπνισμα επάγει την απελευθέρωση ενδοθηλίνης, έναν από τους ισχυρότερους ενδογενείς αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες [50], που δεν έχει βρεθεί να αυξάνεται με το ηλεκτρονικό τσιγάρο. Συνεπώς, αυτός θα μπορούσε να είναι ένας πιθανός μηχανισμός για τη βελτίωση της αρτηριακής πίεσης στους καπνιστές που διακόπτουν το κάπνισμα και υιοθετούν το ηλεκτρονικό τσιγάρο.

Επιπλέον, η σχέση του κλασσικού τσιγάρου με την επαγωγή αγγειακής σκλήρυνσης είναι εδραιωμένη [51]. Η αρτηριοσκλήρυνση ενέχεται στην παθογένεια της υπέρτασης. Το ηλεκτρονικό τσιγάρο δεν έχει ξεκαθαριστεί εάν προκαλεί αρτηριοσκλήρυνση και σε ποιο βαθμό, με κάποιες μελέτες να αναφέρουν συσχέτιση [39, 52]. Πιθανώς, η μικρότερη επαγωγή αρτηριακής σκλήρυνσης από το ηλεκτρονικό τσιγάρο να είναι ένας ακόμα μηχανισμός μέσω του οποίου παρατηρείται βελτίωση της αρτηριακής πίεσης σε αυτούς που αντικαθιστούν το κλασσικό τσιγάρο με ηλεκτρονικό.

Επίδραση του ηλεκτρονικού τσιγάρου σε άλλες παραμέτρους της καρδιαγγειακής λειτουργίας

Εκτός από τις μελέτες που ερεύνησαν τη σχέση του ηλεκτρονικού τσιγάρου με την αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα αρκετές μελέτες ερεύνησαν τη σχέση του ηλεκτρονικού τσιγάρου με λοιπούς δείκτες καρδιαγγειακής λειτουργίας.

- **Προκλινικές μελέτες**

Δύο προκλινικές μελέτες ερεύνησαν την επίδραση του ηλεκτρονικού τσιγάρου in vitro στην γονιδιακή έκφραση και τον κυτταρικό κύκλο. Οι Teasdale et al εξέθεσαν ενδοθηλιακά κύτταρα του τοιχώματος στεφανιαίων αρτηριών σε εκχυλισμένο απόσταγμα από καπνό ηλεκτρονικού και κλασσικού τσιγάρου [53]. Στη συνέχεια αξιολόγησαν τις αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση των κυττάρων αυτών, όσο αφορά γονίδια που σχετίζονται με οξειδωτική απάντηση. Πιο συγκεκριμένα αξιολογήθηκαν γονίδια του κυτοχρώματος p450 και ο μεταγραφικός παράγοντας ανίχνευσης οξείδωσης και στρες NFR2 (nuclear factor, erythroid- like2). Σε αντίθεση με το εκχύλισμα καπνού του κλασσικού τσιγάρου, το εκχύλισμα από το ηλεκτρονικό τσιγάρο δεν επηρέασε τη γονιδιακή έκφραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι συγγραφείς συμπέραναν πως η μη επαγωγή οξειδωτικής απάντησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα μετά την έκθεση τους στο ηλεκτρονικό τσιγάρο in vitro, αποτελεί μια ένδειξη καρδιαγγειακής ασφάλειας.

Αντίθετα, οι Putzhamer et al εξέθεσαν ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα ομφαλικών φλεβών σε έντεκα διαφορετικά αεροζόλ από ηλεκτρονικά τσιγάρα [54]. Κατόπιν κατέγραψαν τα ποσοστά κυτταρικού θανάτου και πολλαπλασιασμού, την κυτταρική μορφολογία και την δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Κάποια αεροζόλ προκάλεσαν αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, κυτταρική απόπτωση, δημιουργία ενεργών ριζών οξυγόνου και οξείδωσης, σε ποσοστά μάλιστα συγκρίσιμα με κλασσικά τσιγάρα υψηλής περιεκτικότητας σε νικοτίνη. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι υπάρχει μεγάλη διακύμανση στις κυτταροτοξικές απαντήσεις αναλόγως του χρησιμοποιούμενου υγρού στο ηλεκτρονικό τσιγάρο.

- **Επίδραση στην αγγειακή σκληρία**

Αρκετές μελέτες ερεύνησαν τις επιδράσεις του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην αγγειακή σκληρότητα. Στη μελέτη των Βλαχόπουλος et al χρησιμοποιήθηκε η καρωτιδομηριαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος σαν δείκτης αγγειακής σκληρίας [39]. Πιο συγκεκριμένα, 24 καπνιστές κλήθηκαν να χρησιμοποιήσουν ηλεκτρονικό τσιγάρο και ακολούθως εκτιμήθηκε η αγγειακή σκληρία πριν και 5-30 λεπτά μετά την έκθεσή τους. Από τα πέντε πρώτα λεπτά καταγράφηκε μια σημαντική αύξηση της αρτηριακής σκληρίας, η οποία μάλιστα μετά από τριάντα λεπτά συνεχούς χρήσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου ήταν ανάλογη με αυτή που προκαλούσε ένα κλασσικό τσιγάρο.

Παρομοίως, μια ακόμα ερευνητική ομάδα εξέτασε την επίδραση της χρήσης ηλεκτρονικού τσιγάρου στην αγγειακή σκληρία με χρήση της καρωτιδο-μηριαίας διαφοράς στην ταχύτητα του σφυγμικού κύματος [55]. Δεκαπέντε καπνιστές συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και χρησιμοποιήσαν είτε κλασσικό τσιγάρο, είτε ηλεκτρονικό με νικοτίνη, είτε ηλεκτρονικό χωρίς νικοτίνη. Η τελευταία ομάδα αποτέλεσε και την ομάδα ελέγχου. Το ηλεκτρονικό τσιγάρο με νικοτίνη, όπως και το κλασσικό βρέθηκε ότι αυξάνει την αγγειακή σκληρία μετά από 15 λεπτά. Ωστόσο, το ηλεκτρονικό τσιγάρο χωρίς την παρουσία νικοτίνης δεν αύξησε την καρωτιδο-μηριαία διαφορά στην ταχύτητα του σφυγμικού κύματος. Η παρατήρηση αυτή συνηγορεί υπέρ της υπόθεσης ότι η νικοτίνη είναι ο κύριος παράγοντας που συντελεί στην εμφάνιση αιμοδυναμικών μεταβολών με τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου. Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι η μελέτη αυτή, αν και μικρή όσο αφορά στο δείγμα της, ήταν τυχαιοποιημένη και διπλά-τυφλή όσο αφορά την περιεκτικότητα νικοτίνης του ηλεκτρονικού τσιγάρου που χρησιμοποιήθηκε.

Μια ακόμα ερευνητική ομάδα υπέβαλε 25 καπνιστές σε συνεδρία χρήσης ηλεκτρονικού τσιγάρου με και χωρίς νικοτίνη και συνεδρία εικονικής χρήσης και μελέτησε την επίδραση στην αρτηριακή σκληρία [52]. Η μελέτη αυτή ήταν τυχαιοποιημένη και μονά-τυφλή (ως προς τους συμμετέχοντες μόνο). Μόνο το ηλεκτρονικό τσιγάρο με νικοτίνη βρέθηκε ότι αυξάνει την αρτηριακή σκληρία, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ανάλυσης της καρωτιδο-μηριαίας διαφοράς στην ταχύτητα του σφυγμικού κύματος.Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε και με τη χρήση ακόμα ενός δείκτη αγγειακής σκληρίας, του δείκτη διατασιμότητας (augmentation index-AI). Κατά την μέθοδο αυτή εφαρμόζεται πίεση πάνω στην

βραχιόνιο αρτηρία με τη βοήθεια περιχειρίδας ίση με τη συστολική αρτηριακή πίεση για πέντε λεπτά και λαμβάνονται με υπερηχογραφική καθοδήγηση μετρήσεις της διαστολικής διαμέτρου του αγγείου πριν και μετά την εφαρμογή της πίεσης. Ο δείκτης διατασιμότητας προκύπτει από το πηλίκο της διαφοράς των δυο μετρήσεων προς την μέτρηση προ της εφαρμογής της πίεσης. Τα φυσιολογικά αγγεία διαστέλλονται μετά από την εφαρμογή της πίεσης και αγγεία τα οποία εμφανίζουν σκλήρυνση παρουσιάζουν μειωμένη αγγειοδιαστολή. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε μείωση του δείκτη διατασιμότητας μόνο με τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου με νικοτίνη. Ταυτόχρονα, βρέθηκε ότι μόνο το ηλεκτρονικό τσιγάρο με νικοτίνη προκαλούσε διαταραχές της μικροκυκλοφορίας με μείωση της εξαρτώμενης από την ακετυλοχολίνη αγγειοδιαστολής, καθώς και οξειδωτικό στρες, όπως φάνηκε από τα αυξημένα επίπεδα μυελο-υπεροξειδάσης στο πλάσμα της ομάδας αυτής.

Σε αντίθεση με τους προηγούμενους ερευνητές μια μελέτη, δεν διαπίστωσε μεταβολή της αρτηριακής σκληρότητας μετά τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου σε 15 υγιείς καπνιστές [35]. Η μέθοδος η οποία χρησιμοποιήθηκε ήταν αυτή της φωτοπληθυσμογραφίας και ανάλυσης της σφυγμικής κυματομορφής.

- **Επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία**

Δύο μελέτες εκτίμησαν την επίδραση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Οι Carnevale et al μελέτησαν την επίδραση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην μεσολαβούμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή (flow mediated dilation- FMD) που αποτελεί έναν ευρέως χρησιμοποιούμενο ερευνητικό δείκτη ενδοθηλιακής λειτουργίας [56]. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι ο δείκτης αυτός επηρεαζόταν εξίσου με τη χρήση ηλεκτρονικού και κλασσικού τσιγάρου. Ταυτοχρόνως μελέτησαν βιοδείκτες αίματος, όπως το μονοξείδιο του αζώτου και η βιταμίνη Ε που δρουν προστατευτικά στο οξειδωτικό στρες του ενδοθηλίου. Και οι δυο δείκτες φάνηκε να μειώνονται με τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου.

Η δεύτερη μελέτη που εστίασε στην επίδραση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην ενδοθηλιακή λειτουργία, ανέφερε αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων και Ε-σελεκτίνης στο πλάσμα εθελοντών μετά από έκθεση αυτών στο ηλεκτρονικό τσιγάρο [57]. Τα ενδοθηλιακά

προγονικά κύτταρα είναι βλαστοκύτταρα, προερχόμενα από τον μυελό των οστών, τα οποία διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο στη διατήρηση, διαφοροποίηση και αναγέννηση του αγγειακού ενδοθηλίου μετά από αγγειακό τραυματισμό. Η Ε-σελεκτίνη επίσης αποτελεί δείκτη αγγειακής φλεγμονής. Συνεπώς, η αύξηση των δεικτών αυτών αποτελεί ένδειξη ενδοθηλιακής βλάβης λόγω της χρήσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου.

- **Επίδραση στην μυοκαρδιακή λειτουργία**

Μια μόνο μελέτη ερεύνησε τις επιδράσεις του ηλεκτρονικού τσιγάρου στη μυοκαρδιακή λειτουργία μέσω διαθωρακικού υπερηχογραφήματος [31]. Πιο συγκεκριμένα, με τη χρήση της υπερηχογραφίας 2 διαστάσεων εκτιμήθηκαν η διάμετρος και η μάζα της αριστερής κοιλίας, το πάχος του μεσοκοιλιακού και οπισθίου τοιχώματος, και η διάμετρος του αριστερού κόλπου. Το κλάσμα εξωθήσεως υπολογίστηκε με τη χρήση της μεθόδου Simpson. Οι ταχύτητες των κυμάτων Ε και Α, ο λόγος αυτών, και ο χρόνος επιβράδυνσης του κύματος Ε υπολογίστηκαν με τη χρήση του Doppler διαμιτροειδικής ροής. Επίσης υπολογίστηκε ο χρόνος ισοογκωτικής χάλασης της αριστερής κοιλίας, και η συστολική και διαστολική ταχύτητα του μιτροειδικού δακτυλίου με τη χρήση του ιστικού Doppler. Ο δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης υπολογίστηκε τόσο με τη χρήση απλού Doppler όσο και με τη χρήση του ιστικού Doppler. Τέλος, με τη χρήση speckle tracking υπερηχογραφίας υπολογίστηκε η παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας (strain).

Σε αντίθεση με το κλασσικό τσιγάρο, καταγράφηκαν καλύτερα αποτελέσματα μετά τη χρήση του ηλεκτρονικού όσο αφορά παραμέτρους της διαστολικής (διαστολική ταχύτητα μιτροειδικού δακτυλίου) αλλά και της συστολικής (συστολικό strain και δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης) λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για να επιβεβαιωθεί η επίδραση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην μυοκαρδιακή λειτουργία.

- **Πρόκληση μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων**

Επιδημιολογικές μελέτες για τη συσχέτιση του ηλεκτρονικού τσιγάρου με τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχαν. Μια μελέτη παρατήρησης χρησιμοποίησε δεδομένα του έτους 2014

και 2016 από τον Εθνικό Οργανισμό Μελετών με Ερωτηματολόγια για την Υγεία με 36.697 και 33.028 συμμετέχοντες αντίστοιχα [58]. Ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου φάνηκε να είναι μεγαλύτερος στους χρήστες ηλεκτρονικού τσιγάρου (σχετικός κίνδυνος=1,79, 95% όρια αξιοπιστίας=1,20 έως 2,66, p=0,004) αλλά σε μικρότερο μέγεθος σε σχέση με τη χρήση κλασσικού τσιγάρου (σχετικός κίνδυνος=2,72, 95% όρια αξιοπιστίας=2,29 έως 3,24, p<0,001). Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί πως σε αυτή τη μελέτη παρατήρησης μπορεί να υπάρχει σφάλμα ταξινόμησης, που σημαίνει να θεωρούνται χρήστες ηλεκτρονικού τσιγάρου εμφραγματίες που ξεκίνησαν το ηλεκτρονικό τσιγάρο μετά το στεφανιαίο συμβάν. Επομένως αυτή η παρατήρηση πρέπει να επιβεβαιωθεί σε μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες που θα ερευνήσουν αν η χρόνια χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και ταυτοχρόνως θα πρέπει να ελεγχθεί αν ο κίνδυνος που προκύπτει είναι μικρότερος σε σύγκριση με το κλασσικό τσιγάρο.

Μελέτες για την επίδραση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στο αναπνευστικό σύστημα

Οι επιδράσεις του ηλεκτρονικού τσιγάρου στο αναπνευστικό σύστημα έχουν γίνει επίσης αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας. Η βρώση της προπυλενικής γλυκερόλης και της φυτικής γλυκερόλης που αποτελούν βασικά συστατικά του ηλεκτρονικού τσιγάρου δεν συσχετίζονται με συστηματική τοξικότητα ακόμα και σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες από αυτές που χρησιμοποιούνται για το ηλεκτρονικό τσιγάρο [11, 59]. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό αν η εισπνοή τους είναι εξίσου ακίνδυνη.

In vitro μελέτες

Οι περισσότερες in vitro μελέτες για την τοξικότητα του ηλεκτρονικού τσιγάρου στο αναπνευστικό σύστημα έχουν διενεργηθεί σε επιθηλιακά κύτταρα του τραχειοβρογχικού επιθηλίου τα οποία εκτέθηκαν είτε στο υγρό αναπλήρωσης, μέσω προσθήκης του στο κυτταρικό μέσο όπου καλλιεργήθηκαν, είτε στο αεροζόλ των ηλεκτρονικών τσιγάρων άμεσα.

Αρκετές είναι οι μελέτες που έδειξαν την αύξηση του οξειδωτικού στρες και του κυτταρικού θανάτου στα κύτταρα αυτά [60, 61].Το ενδιαφέρον είναι ότι κάποιες μελέτες ανέδειξαν την επιβλαβή δράση των αρωματικών υλών των

ηλεκτρονικών τσιγάρων στα κύτταρα αυτά. Πιο συγκεκριμένα, μία μελέτη κατέδειξε την κυτταροτοξική δράση ουσιών όπως η βανιλίνη και η διμεθυλπυραζίνη που χρησιμοποιούνται στα υγρά πλήρωσης των ηλεκτρονικών τσιγάρων ως αρωματικές ύλες [62]. Μάλιστα η κυτταροτοξική δράση στη μελέτη αυτή φάνηκε να είναι δοσο-εξαρτώμενη. Παρόμοια αποτελέσματα είχε και μια άλλη μελέτη που εφάρμοσε γνωστές αρωματικές ύλες των ηλεκτρονικών τσιγάρων (ακετοΐνη, διακετύλη, πεντανεδιόνη, μαλτόλη, βανιλίνη, κουμαρίνη και κινεμαλδεΰδη) σε ανθρώπινα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα και πνευμονικές ελαστοβλάστες. Παρατηρήθηκε αύξηση της ιντερλευκίνης 8 (IL-8) και αλλαγές στα κυτταρικά μεμβρανικά δυναμικά, συμβατά με απώλεια φραγμού [63].

Κάποιες μελέτες διερεύνησαν την επίδραση του υγρού του ηλεκτρονικού τσιγάρου σε κυψελιδοκύτταρα. Οι Hwang et al διαπίστωσαν ότι η εφαρμογή του αεροζόλ στα πνευμονοκύτταρα τύπου 2 προκαλούσε άμεσο κυτταρικό θάνατο. Πιο συγκεκριμένα, η έκθεση των κυττάρων μόνο σε μικρή ποσότητα νικοτίνης (2mg/ml) σκότωνε το 32% των κυττάρων, η έκθεση σε προπυλενική γλυκερόλη με ή χωρίς νικοτίνη το 50-70% των κυττάρων και η έκθεση σε φυτική γλυκερόλη το 99% των κυττάρων [64]. Παρόμοια αποτελέσματα ανέφεραν και άλλες μελέτες στον κυτταρικό αυτό πληθυσμό [65, 66]. Τα ευρήματα αυτά είναι ιδιαίτερα ανησυχητικά καθ’ ότι ο κυτταρικός πληθυσμός πνευμονοκυττάρων που χρησιμοποιείται στο εργαστήριο προέρχεται από κυτταρικές σειρές αδενοκαρκινώματος. Τα κύτταρα αυτά έχουν πολύ υψηλή βιωσιμότητα και δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού, μεγαλύτερη των εγγενών πνευμονοκυττάρων [67, 68]. Επομένως, η τοξική δράση στα κύτταρα των πνευμόνων ενδεχομένως να είναι πολύ μεγαλύτερη.

Υπάρχουν επίσης μελέτες in vitro που συσχέτισαν το ηλεκτρονικό τσιγάρο με μειωμένη άμυνα έναντι λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, σε μια μελέτη επιθηλιακά κύτταρα του τραχειοβρογχικού συστήματος μολύνθηκαν με ρινοϊό για να μελετηθεί η επίδραση στην εγγενή τους άμυνα. Τα κύτταρα αυτά επέδειξαν μειωμένη παραγωγή αντι- ιικών πρωτεϊνών και αυξημένο ιικό φορτίο [69]. Άλλοι ερευνητές εξέθεσαν ανθρώπινα κυψελιδοκύτταρα τύπου 2 και κερατινοκύτταρα (που προσομοιάζουν το ανθρώπινο ρινοφαρυγγικό επιθήλιο) σε αεροζόλ ηλεκτρονικών τσιγάρων με μικρή έως μεγάλη συγκέντρωση νικοτίνης [64]. Η μόλυνση των κυττάρων αυτών

με χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στην μεθικιλλίνη (MRSA) είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη μεγαλύτερου μικροβιακού φορτίου στα εκτεθειμένα κύτταρα. Η αύξηση της περιεκτικότητας της νικοτίνης στο αεροζόλ είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο μικροβιακό φορτίο. Ταυτόχρονα το αεροζόλ ευθυνόταν για μεγαλύτερο σχηματισμό βιοφίλμ από το σταφυλόκοκκο, μεγαλύτερη προσκόλληση και εισχώρηση στα κερατινοκύτταρα και ενεργοποίηση γονιδίων του μικροοργανισμού που σχετίζονται με μεγαλύτερη λοιμογονικότητα. Διαταραχές της λειτουργίας στα κυψελιδικά μακροφάγα και πολυμορφοπύρηνα ανιχνεύθηκαν με την έκθεση τους αεροζόλ.

Μία μελέτη κατέδειξε τη τοξική δράση του υγρού των ηλεκτρονικών τσιγάρων σε κυτταροκαλλιέργειες ανθρώπινων πνευμονικών ενδοθηλιακών κυττάρων, αναδεικνύοντας την πιθανή τοξική δράση στο κυψελιδοτριχοειδικό φραγμό [70]. Η διαταραχή του κυψελιδοτριχοειδικού φραγμού έχει δραματικές συνέπειες, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Είναι γνωστό ότι οι καπνιστές έχουν μεγαλύτερη διαπερατότητα στην κυψελιδοτριχοειδική τους μεμβράνη, όπως και μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστούν ARDS μετά από κάποιον εκλυτικό παράγοντα, όπως τραύμα ή μη πνευμονική σήψη [71-73].

Μελέτες σε πειραματόζωα

Μία ομάδα ερευνητών μετά την ολοσωματική έκθεση ποντικιών σε αεροζόλ ηλεκτρονικού τσιγάρου για 5 ώρες την ημέρα για 3 ημέρες ανέφερε την αυξημένη συγκέντρωση φλεγμονωδών κυττοκινών όπως η ιντερλευκίνη IL-6, η IL -13 , η IL-1 και η χημειοτακτική πρωτεΐνη των μακροφάγων 1 (MCP-1) στο βρογχοκυψελιδικό τους έκπλυμα (BAL), χωρίς την ύπαρξη αλλαγών στον λευκοκυτταρικό πληθυσμό (αριθμός και τύπος κυττάρων) του υγρού αυτού. Παράλληλα σημειώθηκε μείωση της πνευμονικής λυσικής γλουταθειόνης, εύρημα ενδεικτικό με οξειδωτικό στρες [74]. Ευρήματα αύξησης του πνευμονικού οξειδωτικού στρες προέκυψαν και από μια μελέτη που κατέδειξε την αύξηση της 8-υδροξυ-2-δεοξυγουανοσίνης στο BAL ποντικιών που εκτέθηκαν σε αεροζόλ ηλεκτρονικού τσιγάρου [70].

Παρομοίως, μια μελέτη ανέφερε την αυξημένη συγκέντρωση ριζών θειοβαρβιτουρικού οξέος, που αποτελούν δείκτη λιπιδικής υπεροξείδωσης και οξειδωτικού στρες, στους πνεύμονες ποντικιών μετά από καθημερινή έκθεση

στο αεροζόλ του ηλεκτρονικού τσιγάρου για 2 εβδομάδες [75]. Οι ίδιοι ερευνητές παρατήρησαν και αυξημένη συγκέντρωση μακροφάγων στο BAL των ποντικιών αυτών, όχι όμως των ουδετεροφίλων, των ηωσινοφίλων και των λεμφοκυττάρων καταδεικνύοντας την ύπαρξη μιας μέτριας μακροφαγο-εξαρτώμενης φλεγμονής [75]. Τέλος, σε αντίθεση με προηγούμενες έρευνες δεν παρατήρησαν αλλαγές στα επίπεδα της IL-6 και της MCP-1 [75].

Η σχέση μεταξύ καπνίσματος και ανάπτυξης χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) και του εμφυσήματος είναι εδραιωμένη. Μία ομάδα ερευνητών παρατήρησε την αύξηση των επιπέδων λυσικής ουμπικουϊτίνης και διαταραχή της αυτοφαγίας σε ποντίκια που εξέθεσαν σε αεροζόλ ηλεκτρονικού τσιγάρου [76]. Η διαταραχή του μηχανισμού αυτού έχει αναφερθεί ότι είναι σημαντική στην ανάπτυξη της ΧΑΠ και του εμφυσήματος [77]. Παρομοίως, οι Garcia-Arcos et al κατέγραψαν σε ποντίκια με μακροχρόνια έκθεση 4 μηνών στο αεροζόλ ηλεκτρονικού τσιγάρου την αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών και της απόχρεμψης, των πνευμονικών φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-6 και MCP-1, της δραστηριότητας της κολλαγενάσης και της απόπτωσης βρογχικών και πνευμονικών κυττάρων καθώς επίσης και ιστοπαθολογικές αλλαγές στους πνεύμονες συμβατές με εμφύσημα [78]. Αύξηση της IL-8 και του TREM-1, που συνδέεται με την ανάπτυξη της ΧΑΠ αλλά και των διάμεσων πνευμονοπαθειών παρατήρησαν και οι Hwang et al σε αντίστοιχη μελέτη [64]. Τέλος, μια μελέτη σε νεαρά ποντίκια (που προσομοιάζουν ηλικιακά τους ανθρώπινους εφήβους) κατέδειξε την αύξηση της αντιδραστικότητας των αεραγωγών και τη μείωση των πνευμονικών όγκων με την έκθεση στο ηλεκτρονικό τσιγάρο [79].

Μία άλλη ερευνητική ομάδα κατέδειξε ευρήματα διαταραχής του φραγμού της κυψελιδο-τριχοειδικής μεμβράνης σε ποντίκια που εκτέθηκαν στο αεροζόλ ηλεκτρονικού τσιγάρου καθ' ότι ανευρέθηκε πρωτεΐνη στο BAL τους. Παράλληλα, σημείωσαν αυξημένη ουδετεροφιλία στο BAL, υπερτροφία του ρινικού βλεννογόνου και αυξημένο αριθμό κυψελιδικών μακροφάγων. Μάλιστα οι αλλαγές που παρατήρησαν στο BAL των ποντικιών αυτών παρέμεναν για μια περίοδο 42 ημερών μετά την τελευταία τους έκθεση στο αεροζόλ, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι φλεγμονώδεις αλλαγές που το ηλεκτρονικό τσιγάρο επιφέρει στους πνεύμονες είναι μακροχρόνιες [80].

Μία ομάδα ερευνητών δημιούργησε ασθματικά ποντίκια και στη συνέχεια τα εξέθεσε σε αεροζόλ ηλεκτρονικού τσιγάρου ή αέρα (μάρτυρες) για 10

εβδομάδες. Τα ποντίκια που εκτέθηκαν στο αεροζόλ είχαν σπιρομετρικές ενδείξεις αυξημένης υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών στη μεταχολίνη, αυξημένα επίπεδα IgE ανοσοσφαιρίνης στο αίμα και αυξημένη συγκέντρωση ηωσινοφίλων και IL-4, IL-5, και IL-13 στο BAL [81]. Τα δεδομένα αυτά πιθανά καταδεικνύουν την πολύ επιβλαβή επίδραση που μπορεί να έχει η χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου από ομάδες ατόμων με αναπνευστικά προβλήματα, όπως το άσθμα.

Είναι γνωστό ότι οι καπνιστές είναι περισσότερο επιρρεπείς στις μικροβιακές και ιικές λοιμώξεις. Οι Sussan et al. για να διαπιστώσουν κατά πόσο αυτή η επιρρέπεια ισχύει και για τους χρήστες ηλεκτρονικού τσιγάρου μόλυναν ποντίκια που εκτέθηκαν στο αεροζόλ ηλεκτρονικού τσιγάρου με τον στρεπτόκοκκο της πνευμονίας [75]. Τα ποντίκια αυτά, εν συγκρίσει με αυτά που δεν εκτέθηκαν στο αεροζόλ, είχαν μεγαλύτερο βακτηριακό φορτίο στους πνεύμονες. Τα μακροφάγα των ποντικιών αυτών μολύνθηκαν και ex vivo με τον ίδιο μικροοργανισμό και βρέθηκε ότι διέθεταν μειωμένη φαγοκυτταρική ικανότητα σε συγκρίσει με τα μακροφάγα από ποντίκια μάρτυρες, γεγονός που οδήγησε σε μεγαλύτερη ανάπτυξη του μικροοργανισμού στις κυτταρικές καλλιέργειες.

Συνεπώς, επιβεβαιώθηκε μειωμένη λειτουργικότητα των μακροφάγων και μεγαλύτερη επιρρέπεια στις μικροβιακές λοιμώξεις λόγω του ηλεκτρονικού τσιγάρου. Για τον έλεγχο της άμυνας έναντι των ιών τα ποντίκια μολύνθηκαν με το H1N1 στέλεχος της γρίπης. Το ιικό φορτίο μετά από τέσσερις μέρες ήταν μεγαλύτερο στο BAL των εκτιθέντων στο αεροζόλ ποντικιών, τα οποία είχαν επίσης πιο καθυστερημένη ανάρρωση, μεγαλύτερη απώλεια βάρους κατά την παρακολούθηση και μεγαλύτερη θνητότητα [75]. Ομοίως, μια άλλη ομάδα ερευνητών μόλυνε ποντίκια με MRSA που είχε καλλιεργηθεί είτε σε φυσιολογικό κυτταρικό μέσο είτε σε κυτταρικό μέσο εμποτισμένο με υγρό ηλεκτρονικού τσιγάρου. Στην τελευταία περίπτωση τα ποντίκια παρουσίασαν αυξημένο μικροβιακό φορτίο και μεγαλύτερη θνητότητα [64].

Μελέτες σε ανθρώπους

Μελέτες έχουν καταδείξει τη σχέση μεταξύ ηλεκτρονικού τσιγάρου και αναπνευστικής τοξικότητας μέσω πρόκλησης αναπνευστικών συμπτωμάτων,

αλλαγών στην φυσιολογία του αναπνευστικού συστήματος και μέσω μείωσης της ικανότητας άμυνας έναντι λοιμώξεων.

- Πρόκληση αναπνευστικών συμπτωμάτων

Μια μελέτη επιτήρησε 45.000 εφήβους στο Hong Kong σχετικά με τη χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου και την αναφορά αναπνευστικών συμπτωμάτων όπως βήχας και απόχρεμψη. Οι χρήστες είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης αυτών των συμπτωμάτων, (σχετικός κίνδυνος=2,1, 95% διάστημα αξιοπιστίας=1,8 έως 2,5). Μάλιστα ο κίνδυνος εμφανιζόταν και στην υποκατηγορία χρηστών που δεν είχαν καπνίσει ποτέ κλασσικό τσιγάρο (σχετικός κίνδυνος =2,1, 95% διάστημα αξιοπιστίας=1,3 έως 3,4) [82].

Παρομοίως μια μελέτη παρατήρησης σε 40.000 μαθητές λυκείου στη Κορέα κατέγραψε αυξημένη επίπτωση άσθματος στους χρήστες ηλεκτρονικού τσιγάρου εν συγκρίσει με τους μη καπνίζοντες (σχετικός κίνδυνος=2,4, 95% όρια αξιοπιστίας=1,9 έως 2,9), η οποία διατηρούνταν ακόμα και μετά από ανάλυση ευαισθησίας για δημογραφικά χαρακτηριστικά, όπως ο δείκτης μάζας σώματος, το ιστορικό κλασσικού καπνίσματος και ο τόπος διαμονής [83].

Τέλος, μια μελέτη 2.000 εφήβων από την Καλιφόρνια κατέγραψε αυξημένο κίνδυνο για συμπτώματα χρόνιας βρογχίτιδας (καθημερινή απόχρεμψη) στους χρήστες ηλεκτρονικού τσιγάρου (σχετικός κίνδυνος=2,0, 95% όρια αξιοπιστίας=1,4 έως 2,9), ακόμα και μετά τον έλεγχο ευαισθησίας για κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες και χρήση κλασσικού τσιγάρου [84].

- Πρόκληση αλλαγών στην πνευμονική φυσιολογία

Μία ομάδα ερευνητών υπέβαλλε 30 υγιείς καπνιστές σε συνεδρία χρήσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου και κατόπιν τους υπέβαλλε σε σπιρομέτρηση. Η χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών κατά 18% και τη μείωση του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου κατά 16%, γεγονός που υποδεικνύει αυξημένο οξειδωτικό στρες [85]. Παρομοίως οι Marini et al αναφέρουν την ανεύρεση μειωμένου μονοξειδίου του αζώτου μετά τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου και μάλιστα σε επίπεδα συγκρίσιμα με αυτά που επιφέρει το κλασσικό τσιγάρο [86]. Αντίθετα, οι Flouris et al δεν διαπίστωσαν αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών ή του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου μετά από

σπιρομέτρηση σε 15 υγιείς καπνιστές που χρησιμοποιήσαν το ηλεκτρονικό τσιγάρο [87]. Μια μικρή μελέτη επίσης αναφέρει πτώση του βίαια εκπνεόμενου όγκου (forced expiratory volume, FEV_1) και της ροής κατά 25% σε 10 καπνιστές μετά τη χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου χωρίς νικοτίνη, κάτι που δεν παρατηρήθηκε με τη χρήση του ίδιου προϊόντος από μη καπνιστές [88]. Τέλος, μια μελέτη αναφέρει τη μείωση του παραγόμενου με την καψαϊχίνη αντανακλαστικού του βήχα μετά από χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου από 30 υγιείς μη καπνιστές, που σημειώθηκε μόνο με τη χρήση ηλεκτρονικών τσιγάρων που περιείχαν νικοτίνη [89].

- Μείωση της ανοσοποιητικής κάλυψης

Οι Martin et al ανέλυσαν την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την ανοσοποιητική κάλυψη σε βιοψίες ρινικού ιστού από καπνιστές, χρήστες του ηλεκτρονικού τσιγάρου και μη καπνιστές [90]. Τόσο το κάπνισμα κλασσικών όσο και των ηλεκτρονικών τσιγάρων είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκφρασης γονιδίων που σχετίζονταν με την ανοσοποιητική προστασία του ρινικού βλεννογόνου. Σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, μειωμένη έκφραση ανευρέθηκε σε 53 γονίδια στους καπνιστές. Το ενδιαφέρον όμως ήταν ότι στους χρήστες ηλεκτρονικού τσιγάρου η γονιδιακή έκφραση μειωνόταν σε 358 γονίδια σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, συμπεριλαμβανομένων και των γονιδίων η έκφραση των οποίων μειωνόταν στους καπνιστές. Μάλιστα, η μείωση της έκφρασης στα κοινά με τους καπνιστές γονίδια ήταν μεγαλύτερη στους χρήστες ηλεκτρονικού τσιγάρου. Η μείωση της έκφρασης στα 53 γονίδια που ήταν κοινά σε καπνιστές και χρήστες ηλεκτρονικού τσιγάρου θα μπορούσε να εξηγηθεί από το ότι οι χρήστες ηλεκτρονικού τσιγάρου ήταν πρώην καπνιστές. Οι γονιδιακές αλλαγές που το κλασσικό κάπνισμα προκαλεί κατά πάσα πιθανότητα διατηρούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα και είναι λογικό η μείωση της γονιδιακής έκφρασης που προκλήθηκε κατά την περίοδο που ήταν καπνιστές να διατηρείται και μετά τη διακοπή του καπνίσματος. Ωστόσο η μείωση της γονιδιακής έκφρασης στα υπόλοιπα γονίδια είναι ανησυχητική.

Επικίνδυνες ουσίες που έχουν ανευρεθεί στο ηλεκτρονικό τσιγάρο

Οι περισσότερες μελέτες που αρχικά ανέφεραν τη μη ανίχνευση επιβλαβών ουσιών στα ηλεκτρονικά τσιγάρα ανέλυαν τη χημική σύνθεση των διαλυμάτων, πριν την χρήση αυτών [91-97]. Ο FDA το 2012 μελέτησε τη χημική σύνθεση των ηλεκτρονικών τσιγάρων σε συνθήκες που προσομοίαζαν την πραγματική τους χρήση. Στο αεροζόλ ανιχνευθήκαν ίχνη νιτροζαμίνης και διεθυλενικής γλυκόλης [98].

Το 2014 μια μελέτη ανέλυσε τα χημικά στοιχεία που βρίσκονται στο αεροζόλ 12 διαφορετικών ηλεκτρονικών τσιγάρων μετά τη χρήση τους [99]. Στο αεροζόλ ανιχνεύθηκαν φορμαλδεΰδη, ακεταλδεΰδη, ακρολεΐνη και μεθυλβενζαλδεΰδη, δηλαδή ενώσεις καρβονυλίου, που ανιχνεύονται στον καπνό των τσιγάρων. Τα προϊόντα αυτά έχουν ανευρεθεί σε μελέτες πυρόλυσης της γλυκερίνης σε ατμό και η γλυκερίνη είναι βασικό συστατικό του διαλύματος των ηλεκτρονικών τσιγάρων [100, 101]. Πιο συγκεκριμένα, αποτελούν παράγωγα της αφυδάτωσης και αποδόμησης της γλυκερίνης, που παρ' ότι θεωρητικά μπορούν να παραχθούν σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες καύσης ή πυρόλυσης, πρακτικά μπορούν να προκύψουν και σε αρκετά μικρότερες με την διαμεσολάβηση οξέων [102]. Οι επιζήμιες επιδράσεις των ενώσεων αυτών είναι μελετημένες, με τη φορμαλδεΰδη να αποτελεί γνωστή καρκινογόνο ουσία [10], την ακεταλδεΰδη πιθανά καρκινογόνο, ενώ η ακρολεΐνη προκαλεί ερεθισμό των αναπνευστικών οδών, απώλεια της αρχιτεκτονικής των πνευμόνων και αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [103-105]. Παράλληλα ανιχνεύθηκαν τολουένιο, νιτροζαμίνες ακόμα και βαρέα μέταλλα, όπως κάδμιο, νικέλλιο και μόλυβδος, που επίσης έχουν καρκινογόνο δράση [99].

Περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα μετα-ανάλυση παρουσιάζει αρκετούς περιορισμούς. Οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα- ανάλυση είναι ως επί το πλείστων μελέτες με μικρό αριθμό συμμετεχόντων, γεγονός που μειώνει τη στατιστική τους ισχύ. Παράλληλα, ο σχεδιασμός των μελετών διέφερε σημαντικά. Υπήρχαν διαφορές ως προς το τύπο ηλεκτρονικού τσιγάρου που χρησιμοποιήθηκε στην κάθε μελέτη (συγκέντρωση νικοτίνης, γεύσεις), ενώ σε κάποιες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν περισσότεροι του ενός τύποι ηλεκτρονικού τσιγάρου. Κατά τη στατιστική ανάλυση και για να επιτευχθεί όσο το δυνατόν μεγαλύτερη

ομοιογένεια μεταξύ των μελετών, χρησιμοποιήθηκαν τα αποτελέσματα από ηλεκτρονικά τσιγάρα υψηλότερων συγκεντρώσεων νικοτίνης (που ήταν και ο συχνότερος τύπος). ΄΄Ετσι η συγκέντρωση νικοτίνης κυμαινόταν από 7mg/ml έως 24mg/ml. Επίσης αποκλείστηκαν τα αποτελέσματα από τα ηλεκτρονικά τσιγάρα με γεύσεις. Αν και με τον τρόπο αυτό αυξήθηκε η ομοιογένεια μεταξύ των μελετών προκύπτουν περιορισμοί από την εξαίρεση των παραπάνω αποτελεσμάτων όσο αφορά την αιμοδυναμική επίδραση των ηλεκτρονικών τσιγάρων με γεύσεις καθώς και των ηλεκτρονικών τσιγάρων με μικρή συγκέντρωση νικοτίνης.

Επιπλέον διαφορές υπήρχαν και ως προς τη διάρκεια παρακολούθησης μετά από τη παρέμβαση στις μελέτες. Άλλες μελέτες διερεύνησαν τη σχέση του ηλεκτρονικού τσιγάρου με τις αιμοδυναμικές μεταβολές βραχυπρόθεσμα (λεπτά μετά τη χρήση του), ενώ άλλες μακροπρόθεσμα σε πληθυσμό που προσπαθούσε να διακόψει το κλασσικό τσιγάρο. Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκαν δύο αναλύσεις μια για τα βραχυπρόθεσμα και μια για τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα του ηλεκτρονικού τσιγάρου. Ωστόσο όσον αφορά τη βραχυπρόθεσμη επίδραση του ηλεκτρονικού τσιγάρου ο χρόνος παρακολούθησης είχε επίσης μεγάλη διακύμανση μεταξύ των μελετών (από πέντε έως τριάντα λεπτά). Ο περιορισμός αυτός αντιμετωπίστηκε με την πραγματοποίηση ανάλυσης ευαισθησίας για τον χρόνο παρακολούθησης που δεν έδειξε να επηρεάζει τα αναφερθέντα αποτελέσματα.

Διαφορές επίσης υπήρχαν και ως προς την ύπαρξη ομάδων ελέγχου στις μελέτες, αλλά και στον τύπο αυτής. Άλλες μελέτες χρησιμοποίησαν ως ομάδα ελέγχου καπνιστές, άλλες μη καπνιστές, και άλλες δεν είχαν ομάδα ελέγχου, γεγονός που προστίθεται στους περιορισμούς της μετα-ανάλυσης.

Τέλος, σημαντικός περιορισμός της μετα-ανάλυσης προκύπτει από το ότι οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν είναι μη τυχαιοποιημένες, γεγονός που τις καθιστά επιρρεπείς σε συστηματικά σφάλματα. Για το λόγο αυτό έγινε έλεγχος της ποιότητας των μελετών, σχετικά με τη πιθανότητα ύπαρξης συστηματικού σφάλματος. Ο έλεγχος αυτός έδειξε ότι η πλειοψηφία των μελετών ήταν υψηλού κινδύνου για σφάλμα λόγω ύπαρξης συγχυτικών παραγόντων. Στις περισσότερες μελέτες δεν είχε διεξαχθεί επαρκής έλεγχος για συγχυτικούς παράγοντες μεταξύ των ομάδων παρέμβασης, επομένως τα αποτελέσματα τους δεν είναι επαρκώς αξιόπιστα. Επίσης, κάποιες μελέτες ήταν αρκετά πιθανό

να παρουσιάζουν σφάλματα επιλογής και παρακολούθησης των συμμετεχόντων. Για όλους τους παραπάνω λόγους τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, και πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι για τις παρατηρηθείσες διαφορές ίσως να ευθύνονται και συγχυτικοί παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται με μια σειρά από κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες, προηγούμενο ιστορικό καπνίσματος, προηγούμενο ιατρικό ιστορικό κτλ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Συμπερασματικά, τα τελευταία χρόνια οι χρήστες ηλεκτρονικού τσιγάρου έχουν αυξηθεί δραματικά τόσο στην Ευρώπη, όσο και στης Η.Π.Α. Είναι ανησυχητικό ότι παρατηρείται ολοένα και αυξανόμενη χρήση από μη καπνιστές καθώς και από εφήβους. Ο κυριότερος λόγος για την αύξηση της δημοτικότητας του είναι η προώθηση του ως μια ασφαλής εναλλακτική του καπνίσματος, δεδομένου ότι δεν περιέχει τα προϊόντα καύσης του τσιγάρου και ότι τα συστατικά του είναι ακίνδυνα. Σημαντική είναι και η αύξηση της χρήσης του στην προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος. Το ηλεκτρονικό τσιγάρο έχει σχεδόν υποκαταστήσει παλαιότερα χρησιμοποιούμενες μεθόδους διακοπής του καπνίσματος (θεραπεία υποκατάστασης με νικοτίνη, φαρμακευτικοί παράγοντες), με αποτελέσματα επιτυχίας τα οποία μάλλον είναι αμφίβολα.

Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια μια σειρά μελετών όσον αφορά την καρδιαγγειακή του ασφάλεια παρέχουν δεδομένα ότι η χρήση του μπορεί να μην είναι τελικά και τόσο αθώα όσο εικαζόταν. Όσον αφορά τις αιμοδυναμικές του επιπτώσεις στην καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση τα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία είναι διφορούμενα. Η μετα- ανάλυση αυτή κατέδειξε ότι το ηλεκτρονικό τσιγάρο αυξάνει τόσο την καρδιακή συχνότητα όσο και την αρτηριακή πίεση (συστολική και διαστολική) αμέσως μετά τη χρήση του. Κατά συνέπεια το ηλεκτρονικό τσιγάρο εμφανίζει αιμοδυναμικές επιπτώσεις που θέτουν υπό αμφισβήτηση την καρδιαγγειακή του ασφάλεια. Τα αποτελέσματα αυτά παθοφυσιολογικά μπορούν να ερμηνευτούν λόγω της νικοτίνης που εμπεριέχεται στο ηλεκτρονικό τσιγάρο και η οποία επάγει συμπαθητικομιμητική απάντηση αυξάνοντας τόσο την καρδιακή συχνότητα όσο και την αρτηριακή πίεση. Ωστόσο, πιθανά να εμπλέκονται μηχανισμοί που επάγονται από άλλες χημικές ουσίες που δυνητικά μπορούν να ανιχνευτούν στο ηλεκτρονικό τσιγάρο, δεδομένου ότι παρόμοια αποτελέσματα δεν ανιχνεύονται με τη χρήση θεραπείας υποκατάστασης με νικοτίνη (αυτοκόλλητα και τσίχλες).

Επιπλέον, η μετα- ανάλυση αυτή κατέδειξε ότι μακροπρόθεσμα η αντικατάσταση του κλασσικού τσιγάρου από το ηλεκτρονικό μειώνει την αρτηριακή πίεση (συστολική όσο και διαστολική) των καπνιστών, γεγονός που σημαίνει ότι αν και δε μπορεί να θεωρηθεί απόλυτα καρδιαγγειακά ασφαλές, εμφανίζει λιγότερη αιμοδυναμική επιβάρυνση σε σύγκριση με το κλασσικό

τσιγάρο. Ωστόσο το εύρημα αυτό δεν μπορεί να υποστηρίξει ότι το ηλεκτρονικό τσιγάρο θα πρέπει να προωθείται σαν καρδιαγγειακά ασφαλές προϊόν. Τα ηλεκτρονικά τσιγάρα δεν είναι φαρμακολογικά ελεγμένα προϊόντα. Η ποσότητα νικοτίνης και των λοιπών συστατικών διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διάφορων τύπων ηλεκτρονικού τσιγάρου, ακόμα και μεταξύ των διάφορων υγρών που χρησιμοποιούνται για ένα συγκεκριμένο ηλεκτρονικό τσιγάρο. Ταυτόχρονα, επικίνδυνες ουσίες, που ανευρίσκονται στα κλασσικά τσιγάρα έχουν ανιχνευθεί από μελέτες ακόμα και σε ηλεκτρονικά.

Επιπλέον, το ηλεκτρονικού τσιγάρο φαίνεται να επιδρά και σε άλλες παραμέτρους της καρδιαγγειακής λειτουργίας, όπως η ενδοθηλιακή λειτουργία, η αγγειακή σκληρία, η μυοκαρδιακή λειτουργία, η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Πρόσφατη επιδημιολογική έρευνα συσχέτισε τη χρήση του με αυξημένο κίνδυνο για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Σημαντική επίσης βιβλιογραφία υπάρχει και για τις επιπτώσεις του στην πνευμονική λειτουργία σε μια σειρά από παραμέτρους, όπως η πρόκληση αναπνευστικών συμπτωμάτων, η μείωση της εγγενούς ανοσοποιητικής κάλυψης, η αλλαγή της πνευμονικής φυσιολογίας και η διαταραχή του τραχειοβρογχικού επιθηλίου και της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης.

Είναι λοιπόν φανερό ότι χρειάζονται μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες οι οποίες να εξετάζουν την καρδιαγγειακή ασφάλεια του ηλεκτρονικού τσιγάρου, τόσο όσο αφορά την αιμοδυναμική επιβάρυνση, όσο και τις υπόλοιπες παραμέτρους καρδιαγγειακής λειτουργίας. Επίσης χρειάζονται περισσότερα επιδημιολογικά δεδομένα σε σχέση με τον απώτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο που ενέχει η χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου εστιασμένα σε σκληρά καταληκτικά σημεία, όπως ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιαγγειακού θανάτου. Η έρευνα πρέπει να εστιαστεί και στις επιπτώσεις του στο αναπνευστικό σύστημα, καθώς και στη λειτουργία λοιπών συστημάτων του οργανισμού που ενδεχομένως να εμφανίζουν αρνητικές επιπτώσεις από τη χρήση του.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ-ΜΕΤΑΑΝΑΛΥΣΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου έχει αυξηθεί δραματικά παγκοσμίως τα τελευταία χρόνια καθώς προωθείται σαν μια ασφαλής εναλλακτική του καπνίσματος. Ωστόσο, ολοένα και περισσότερες μελέτες αμφισβητούν την καρδιαγγειακή του ασφάλεια. Η υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα είναι μη καταληκτική.

Σκοπός: Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της χρήσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου και της πρόκλησης αλλαγών στην αρτηριακή πίεση και στην καρδιακή συχνότητα.

Μέθοδος: Διενεργήθηκε ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας από τον Ιανουάριο του 2000 έως τον Νοέμβριο του 2018 αναζητώντας μελέτες που διερευνούσαν την επίδραση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα. Στη συνέχεια οι μελέτες όπου τα στατιστικά αποτελέσματα ήταν διαθέσιμα εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση για να διερευνηθεί η επίδραση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα.

Αποτελέσματα: Η μετα-ανάλυση 14 μελετών (N= 441 συμμετέχοντες) κατέδειξε αρνητική επίδραση της χρήσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου οξέως στην καρδιακή συχνότητα (συγκεντρωτική μέση διαφορά (ΜΔ)= 2,27, 95% όρια αξιοπιστίας=1,64 έως 2,89, $p < 0,001$), τη διαστολική (συγκεντρωτική ΜΔ=2,01 mmHg, 95% όρια αξιοπιστίας=0,62 έως 3,39, p= 0,004) και την συστολική αρτηριακή πίεση (συγκεντρωτική ΜΔ = 2,02 mmHg, 95% όρια αξιοπιστίας=0,07 έως 3,97, p=0,042). Ωστόσο, η αντικατάσταση του κλασσικού τσιγάρου από το ηλεκτρονικό μακροπρόθεσμα δρα μειώνοντας την αρτηριακή πίεση (συστολική αρτηριακή πίεση: συγκεντρωτική ΜΔ= -7,00, 95% όρια αξιοπιστίας= -9,63 έως -4,37, $p< 0,001$, διαστολική αρτηριακή πίεση: συγκεντρωτική ΜΔ = -3,65, 95% όρια αξιοπιστίας= -5,71 έως -1,59, p= 0,001).

Συμπεράσματα: Καταδεικνύεται ότι η χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου συνοδεύεται από αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης οξέως, όμως η αντικατάσταση του κλασσικού τσιγάρου από το ηλεκτρονικό δρα μειώνοντας την αρτηριακή πίεση. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για να αποσαφηνιστεί η καρδιαγγειακή ασφάλεια του ηλεκτρονικού τσιγάρου.

CORRELATION OF ELECTRONIC CIGARETTE USE WITH CHANGES IN BLOOD PRESSURE AND HEART RATE- METANALYSIS

ABSTRACT

Introduction: The electronic cigarette is marketed as a safe alternative to tobacco smoking, but electronic cigarette cardiovascular effects remain largely unknown. Current bibliography concerning the effect of electronic cigarette use in blood pressure and heart rate is inconclusive.

Aim: This study is a meta-analysis of published literature to investigate the effect of electronic cigarette use in blood pressure and heart rate.

Methods: PubMed was searched from January 2000 to November 2018 for published studies assessing the effects of electronic cigarette in blood pressure and heart rate. Studies were then introduced to a meta-analysis assessing the effects of electronic cigarette in blood pressure and heart rate**.**

Results: The meta-analysis of 14 studies (N= 441 participants) suggested negative acute effects of the electronic cigarette on heart rate (pooled mean difference (MD) = 2.27, 95% confidence interval (CI): 1.64 to 2.89, $p < 0.001$), diastolic (pooled MD= 2.01 mmHg, 95% CI: 0.62 to 3.39, p= 0.004) and systolic blood pressure (pooled MD= 2.02 mmHg, 95% CI: 0.07 to 3.97, p=0.042). On the other hand, benefits may be observed in terms of blood pressure regulation when switching from tobacco smoking to chronic electronic cigarette use (systolic blood pressure pooled MD= -7.00, 95% CI: -9.63 to -4.37, $p< 0.001$; diastolic blood pressure pooled MD= -3.65, 95% CI: -5.71 to -1.59, p= 0.001).

Conclusions: The existing evidence on the cardiovascular effects of the electronic cigarette is concerning, with several unexplored issues. This study demonstrates the relation between electronic cigarette use and acute increase in heart rate and blood pressure. Nevertheless, switching from smoking to chronic electronic cigarette use could be beneficial for blood pressure. Future studies should delineate whether electronic cigarette use is less hazardous to cardiovascular health than conventional cigarette smoking.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dutra, L.M., R. Grana, and S.A. Glantz, *Philip Morris research on precursors to the modern e-cigarette since 1990.* Tob Control, 2017. **26**(e2): p. e97-e105.
2. Commission, E. *Eurobarometer 429. Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes*. 2014 [cited 2015.
3. Schoenborn, C.A. and R.M. Gindi, *Electronic Cigarette Use Among Adults: United States, 2014.* NCHS Data Brief, 2015(217): p. 1-8.
4. McNeill et al. *E-cigarettes and heated tobacco products: evidence review*. 2018; Available from: https://www.gov.uk/government/publications/e-cigarettes-and-heated-tobacco-products-evidence-review.
5. Bao, W., et al., *Changes in Electronic Cigarette Use Among Adults in the United States, 2014-2016.* JAMA, 2018. **319**(19): p. 2039-2041.
6. Commission, E. *Eurobarometer 385. Attitudes of Europeans towards tobacco.* 2012 [cited 2015.
7. International Agency for Research on Cancer (IARC) *Evaluation of the carcinogenic risks to humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monographs. Vol. 38. Lyon, France*. 2004; Available from: http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/mono83-1.pdf.
8. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; Atlanta, GA*. 2004; Available from: http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/smokingconsequences/index.html.
9. Smith, C.J., S.D. Livingston, and D.J. Doolittle, *An international literature survey of "IARC Group I carcinogens" reported in mainstream cigarette smoke.* Food Chem Toxicol, 1997. **35**(10-11): p. 1107-30.
10. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Formaldehyde. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. 2012; Available from: http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/index.php. .
11. Fowles, J.R., M.I. Banton, and L.H. Pottenger, *A toxicological review of the propylene glycols.* Crit Rev Toxicol, 2013. **43**(4): p. 363-90.
12. Adriaens, K., et al., *Effectiveness of the electronic cigarette: An eight-week Flemish study with six-month follow-up on smoking reduction, craving and experienced benefits and complaints.* Int J Environ Res Public Health, 2014. **11**(11): p. 11220-48.
13. Caponnetto, P., et al., *EffiCiency and Safety of an eLectronic cigAreTte (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study.* PLoS One, 2013. **8**(6): p. e66317.
14. Tseng, T.Y., et al., *A Randomized Trial Comparing the Effect of Nicotine Versus Placebo Electronic Cigarettes on Smoking Reduction Among Young Adult Smokers.* Nicotine Tob Res, 2016. **18**(10): p. 1937-1943.
15. Bullen, C., et al., *Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial.* Lancet, 2013. **382**(9905): p. 1629-37.
16. Cook, R., et al., *E-cigarettes helped more smokers quit than nicotine replacement therapy.* BMJ, 2019. **365**: p. l2036.
17. Rahman, M.A., et al., *E-cigarettes and smoking cessation: evidence from a systematic review and meta-analysis.* PLoS One, 2015. **10**(3): p. e0122544.
18. Kalkhoran, S. and S.A. Glantz, *E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis.* Lancet Respir Med, 2016. **4**(2): p. 116-28.

19. Zhu, S.H., et al., *E-cigarette use and associated changes in population smoking cessation: evidence from US current population surveys.* BMJ, 2017. **358**: p. j3262.
20. West, R., L. Shahab, and J. Brown, *Estimating the population impact of e-cigarettes on smoking cessation in England.* Addiction, 2016. **111**(6): p. 1118-9.
21. Beard, E., et al., *Association between electronic cigarette use and changes in quit attempts, success of quit attempts, use of smoking cessation pharmacotherapy, and use of stop smoking services in England: time series analysis of population trends.* BMJ, 2016. **354**: p. i4645.
22. Cellina, G.U., A.J. Honour, and W.A. Littler, *Direct arterial pressure, heart rate, and electrocardiogram during cigarette smoking in unrestricted patients.* Am Heart J, 1975. **89**(1): p. 18-25.
23. Cryer, P.E., et al., *Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events.* N Engl J Med, 1976. **295**(11): p. 573-7.
24. Groppelli, A., et al., *Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking.* J Hypertens, 1992. **10**(5): p. 495-9.
25. Aronow, W.S., J. Dendinger, and S.N. Rokaw, *Heart rate and carbon monoxide level after smoking high-, low-, and non-nicotine cigarettes. A study in male patients with angina pectoris.* Ann Intern Med, 1971. **74**(5): p. 697-702.
26. Tachmes, L., R.J. Fernandez, and M.A. Sackner, *Hemodynamic effects of smoking cigarettes of high and low nicotine content.* Chest, 1978. **74**(3): p. 243-6.
27. Groppelli, A., et al., *Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha 1 inhibition.* J Hypertens Suppl, 1990. **8**(5): p. S35-40.
28. D'Ruiz, C.D., et al., *Measurement of cardiovascular and pulmonary function endpoints and other physiological effects following partial or complete substitution of cigarettes with electronic cigarettes in adult smokers.* Regul Toxicol Pharmacol, 2017. **87**: p. 36-53.
29. Polosa, R., et al., *Blood Pressure Control in Smokers with Arterial Hypertension Who Switched to Electronic Cigarettes.* Int J Environ Res Public Health, 2016. **13**(11).
30. Farsalinos, K., et al., *Effect of continuous smoking reduction and abstinence on blood pressure and heart rate in smokers switching to electronic cigarettes.* Intern Emerg Med, 2016. **11**(1): p. 85-94.
31. Farsalinos, K.E., et al., *Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes.* BMC Cardiovasc Disord, 2014. **14**: p. 78.
32. Vansickel, A.R., M.F. Weaver, and T. Eissenberg, *Clinical laboratory assessment of the abuse liability of an electronic cigarette.* Addiction, 2012. **107**(8): p. 1493-500.
33. Nides, M.A., et al., *Nicotine blood levels and short-term smoking reduction with an electronic nicotine delivery system.* Am J Health Behav, 2014. **38**(2): p. 265-74.
34. Vansickel, A.R. and T. Eissenberg, *Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration.* Nicotine Tob Res, 2013. **15**(1): p. 267-70.
35. Szoltysek-Boldys, I., et al., *Influence of inhaled nicotine source on arterial stiffness.* Przegl Lek, 2014. **71**(11): p. 572-5.
36. Yan, X.S. and C. D'Ruiz, *Effects of using electronic cigarettes on nicotine delivery and cardiovascular function in comparison with regular cigarettes.* Regul Toxicol Pharmacol, 2015. **71**(1): p. 24-34.
37. Vansickel, A.R., 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**(8): p. 1945-53.
38. Moheimani, R.S., et al., *Sympathomimetic Effects of Acute E-Cigarette Use: Role of Nicotine and Non-Nicotine Constituents.* J Am Heart Assoc, 2017. **6**(9).

39. Vlachopoulos, C., et al., *Electronic Cigarette Smoking Increases Aortic Stiffness and Blood Pressure in Young Smokers.* J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(23): p. 2802-2803.
40. Oncken, C.A., et al., *Nicotine concentrations with electronic cigarette use: effects of sex and flavor.* Nicotine Tob Res, 2015. **17**(4): p. 473-8.
41. Spindle, T.R., et al., *The Influence of a Mouthpiece-Based Topography Measurement Device on Electronic Cigarette User's Plasma Nicotine Concentration, Heart Rate, and Subjective Effects Under Directed and Ad Libitum Use Conditions.* Nicotine Tob Res, 2017. **19**(4): p. 469-476.
42. Sterne, J.A., et al., *ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions.* BMJ, 2016. **355**: p. i4919.
43. Trap-Jensen, J., *Effects of smoking on the heart and peripheral circulation.* Am Heart J, 1988. **115**(1 Pt 2): p. 263-7.
44. Benowitz, N.L., et al., *Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum.* Clin Pharmacol Ther, 1988. **44**(1): p. 23-8.
45. Rosenberg, J., et al., *Disposition kinetics and effects of intravenous nicotine.* Clin Pharmacol Ther, 1980. **28**(4): p. 517-22.
46. Grassi, G., et al., *Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans.* Circulation, 1994. **90**(1): p. 248-53.
47. Niedermaier, O.N., et al., *Influence of cigarette smoking on human autonomic function.* Circulation, 1993. **88**(2): p. 562-71.
48. Silva, A.P., et al., *Influence of smoking cessation drugs on blood pressure and heart rate in patients with cardiovascular disease or high risk score: real life setting.* BMC Cardiovasc Disord, 2016. **16**: p. 2.
49. Benowitz, N.L., et al., *Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial.* JAMA Intern Med, 2018. **178**(5): p. 622-631.
50. Haak, T., et al., *Elevated endothelin-1 levels after cigarette smoking.* Metabolism, 1994. **43**(3): p. 267-9.
51. Doonan, R.J., et al., *The effect of smoking on arterial stiffness.* Hypertens Res, 2010. **33**(5): p. 398-410.
52. Chaumont, M., et al., *Differential Effects of E-Cigarette on Microvascular Endothelial Function, Arterial Stiffness and Oxidative Stress: A Randomized Crossover Trial.* Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 10378.
53. Teasdale, J.E., et al., *Cigarette smoke but not electronic cigarette aerosol activates a stress response in human coronary artery endothelial cells in culture.* Drug Alcohol Depend, 2016. **163**: p. 256-60.
54. Putzhammer, R., et al., *Vapours of US and EU Market Leader Electronic Cigarette Brands and Liquids Are Cytotoxic for Human Vascular Endothelial Cells.* PLoS One, 2016. **11**(6): p. e0157337.
55. Franzen, K.F., et al., *E-cigarettes and cigarettes worsen peripheral and central hemodynamics as well as arterial stiffness: A randomized, double-blinded pilot study.* Vasc Med, 2018. **23**(5): p. 419-425.
56. Carnevale, R., et al., *Acute Impact of Tobacco vs Electronic Cigarette Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function.* Chest, 2016. **150**(3): p. 606-12.
57. Antoniewicz, L., et al., *Electronic cigarettes increase endothelial progenitor cells in the blood of healthy volunteers.* Atherosclerosis, 2016. **255**: p. 179-185.
58. Alzahrani, T., et al., *Association Between Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction.* Am J Prev Med, 2018. **55**(4): p. 455-461.
59. Frank, M.S., M.C. Nahata, and M.D. Hilty, *Glycerol: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, adverse reactions, and clinical use.* Pharmacotherapy, 1981. **1**(2): p. 147-60.

60. Aug, A., et al., *E-Cigarette Affects the Metabolome of Primary Normal Human Bronchial Epithelial Cells.* PLoS One, 2015. **10**(11): p. e0142053.
61. Scheffler, S., et al., *Evaluation of E-cigarette liquid vapor and mainstream cigarette smoke after direct exposure of primary human bronchial epithelial cells.* Int J Environ Res Public Health, 2015. **12**(4): p. 3915-25.
62. Sherwood, C.L. and S. Boitano, *Airway epithelial cell exposure to distinct e-cigarette liquid flavorings reveals toxicity thresholds and activation of CFTR by the chocolate flavoring 2,5-dimethypyrazine.* Respir Res, 2016. **17**(1): p. 57.
63. Gerloff, J., et al., *Inflammatory Response and Barrier Dysfunction by Different e-Cigarette Flavoring Chemicals Identified by Gas Chromatography-Mass Spectrometry in e-Liquids and e-Vapors on Human Lung Epithelial Cells and Fibroblasts.* Appl In Vitro Toxicol, 2017. **3**(1): p. 28-40.
64. Hwang, J.H., et al., *Electronic cigarette inhalation alters innate immunity and airway cytokines while increasing the virulence of colonizing bacteria.* J Mol Med (Berl), 2016. **94**(6): p. 667-79.
65. Husari, A., et al., *Acute Exposure to Electronic and Combustible Cigarette Aerosols: Effects in an Animal Model and in Human Alveolar Cells.* Nicotine Tob Res, 2016. **18**(5): p. 613-9.
66. Cervellati, F., et al., *Comparative effects between electronic and cigarette smoke in human keratinocytes and epithelial lung cells.* Toxicol In Vitro, 2014. **28**(5): p. 999-1005.
67. Goldsmith, K.T., C.M. Listinsky, and R.I. Garver, Jr., *Serum response heterogeneity among nonsmall cell lung cancer cell lines.* Am J Pathol, 1991. **139**(4): p. 939-47.
68. Lieber, M., et al., *A continuous tumor-cell line from a human lung carcinoma with properties of type II alveolar epithelial cells.* Int J Cancer, 1976. **17**(1): p. 62-70.
69. Wu, Q., et al., *Electronic cigarette liquid increases inflammation and virus infection in primary human airway epithelial cells.* PLoS One, 2014. **9**(9): p. e108342.
70. Schweitzer, K.S., et al., *Endothelial disruptive proinflammatory effects of nicotine and e-cigarette vapor exposures.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015. **309**(2): p. L175-87.
71. Calfee, C.S., et al., *Active and passive cigarette smoking and acute lung injury after severe blunt trauma.* Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(12): p. 1660-5.
72. Calfee, C.S., et al., *Cigarette Smoke Exposure and the Acute Respiratory Distress Syndrome.* Crit Care Med, 2015. **43**(9): p. 1790-7.
73. Moazed, F., et al., *Cigarette smokers have exaggerated alveolar barrier disruption in response to lipopolysaccharide inhalation.* Thorax, 2016. **71**(12): p. 1130-1136.
74. Lerner, C.A., et al., *Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung.* PLoS One, 2015. **10**(2): p. e0116732.
75. Sussan, T.E., et al., *Exposure to electronic cigarettes impairs pulmonary anti-bacterial and anti-viral defenses in a mouse model.* PLoS One, 2015. **10**(2): p. e0116861.
76. Shivalingappa, P.C., et al., *Airway Exposure to E-Cigarette Vapors Impairs Autophagy and Induces Aggresome Formation.* Antioxid Redox Signal, 2016. **24**(4): p. 186-204.
77. Tran, I., et al., *Role of Cigarette Smoke-Induced Aggresome Formation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Emphysema Pathogenesis.* Am J Respir Cell Mol Biol, 2015. **53**(2): p. 159-73.
78. Garcia-Arcos, I., et al., *Chronic electronic cigarette exposure in mice induces features of COPD in a nicotine-dependent manner.* Thorax, 2016. **71**(12): p. 1119-1129.
79. Larcombe, A.N., et al., *The effects of electronic cigarette aerosol exposure on inflammation and lung function in mice.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2017. **313**(1): p. L67-L79.

80. Werley, M.S., et al., *Toxicological assessment of a prototype e-cigaret device and three flavor formulations: a 90-day inhalation study in rats.* Inhal Toxicol, 2016. **28**(1): p. 22-38.
81. Lim, H.B. and S.H. Kim, *Inhallation of e-Cigarette Cartridge Solution Aggravates Allergen-induced Airway Inflammation and Hyper-responsiveness in Mice.* Toxicol Res, 2014. **30**(1): p. 13-8.
82. Wang, M.P., et al., *Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Chinese Adolescents in Hong Kong.* JAMA Pediatr, 2016. **170**(1): p. 89-91.
83. Cho, J.H. and S.Y. Paik, *Association between Electronic Cigarette Use and Asthma among High School Students in South Korea.* PLoS One, 2016. **11**(3): p. e0151022.
84. McConnell, R., et al., *Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Adolescents.* Am J Respir Crit Care Med, 2017. **195**(8): p. 1043-1049.
85. Vardavas, C.I., et al., *Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide.* Chest, 2012. **141**(6): p. 1400-1406.
86. Marini, S., et al., *Short-term effects of electronic and tobacco cigarettes on exhaled nitric oxide.* Toxicol Appl Pharmacol, 2014. **278**(1): p. 9-15.
87. Flouris, A.D., et al., *Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function.* Inhal Toxicol, 2013. **25**(2): p. 91-101.
88. Ferrari, M., et al., *Short-term effects of a nicotine-free e-cigarette compared to a traditional cigarette in smokers and non-smokers.* BMC Pulm Med, 2015. **15**: p. 120.
89. Dicpinigaitis, P.V., et al., *Effect of e-Cigarette Use on Cough Reflex Sensitivity.* Chest, 2016. **149**(1): p. 161-5.
90. Martin, E.M., et al., *E-cigarette use results in suppression of immune and inflammatory-response genes in nasal epithelial cells similar to cigarette smoke.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016. **311**(1): p. L135-44.
91. Alliance Technologies LLC. *Characterization of liquid "smoke juice" for electronic cigarettes*. 2009; Available from: http://truthaboutecigs.com/science/4.pdf.
92. Coulson H. . *Analysis of components from Gamucci electronic cigarette cartridges, tobacco flavor regular smoking liquid 2009. Report number: E98D. LPD Lab Service*. 2009; Available from: http://truthaboutecigs.com/science/7.pdf.
93. Alliance Technologies LLC. *Characterization of Regal cartridges for electronic cigarettes*. 2009; Available from: http://truthaboutecigs.com/science/8.pdf.
94. Alliance Technologies LLC. *Characterization of Regal cartridges for electronic cigarettes - Phase II*. 2009; Available from: http://truthaboutecigs.com/science/9.pdf.
95. M., E. *Analysis of components from "e-juice XX high 36mg/ml rated nicotine solution" ref S 55434. Report number: E249A. LPD Lab Service*. 2009; Available from: http://truthaboutecigs.com/science/11.pdf.
96. Valance C, E.M., *Analysis of chemical components from high, med and low nicotine cartridges. Report number: D318. LPD Lab Service.* 2008.
97. Alliance Technologies LLC. *Chemical composition of "Instead" electronic cigarette smoke juice and vapor*. 2009; Available from: http://truthaboutecigs.com/science/13.pdf.
98. BJ., W. *Evaluation of e-cigarettes. Department of Healthand Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Division of Pharmaceutical Analysis; St Louis,*. 2009; Available from: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/UCM173250.pdf.
99. Goniewicz, M.L., et al., *Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes.* Tob Control, 2014. **23**(2): p. 133-9.
100. MJ., A., *Pyrolytic sources of hydrocarbons from biomass.* J Anal Appl Pyrolysis, 1985. **8**: p. 291-303.

101. YS, S., *A study of the gas-phase pyrolysis of glycerol. .* Anal Appl Pyrolysis, 1983. **4**: p. 283-296.
102. Nimlos, M.R., et al., *Mechanisms of glycerol dehydration.* J Phys Chem A, 2006. **110**(18): p. 6145-56.
103. Snow, S.J., et al., *Respiratory Effects and Systemic Stress Response Following Acute Acrolein Inhalation in Rats.* Toxicol Sci, 2017. **158**(2): p. 454-464.
104. Comer, D.M., J.S. Elborn, and M. Ennis, *Inflammatory and cytotoxic effects of acrolein, nicotine, acetylaldehyde and cigarette smoke extract on human nasal epithelial cells.* BMC Pulm Med, 2014. **14**: p. 32.
105. Henning, R.J., et al., *Acrolein Can Cause Cardiovascular Disease: A Review.* Cardiovasc Toxicol, 2017. **17**(3): p. 227-236.