

Pušenje i kardio-reno-metaboličko zdravlje

Smoking and Cardio-Renal-Metabolic Health

JOSIPA JOSIPOVIĆ^{1,2}, KATJA JANKOV¹, VLADIMIR PRELEVIĆ^{3,4}, IVA IVANKO⁵,
NIKOLA BULJ^{6,7}, ANA JELAKOVIĆ^{8,9}

¹Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska; ²Medicinski fakultet, Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb, Hrvatska; ³Klinika za nefrologiju, Klinički centar Crne Gore, Podgorica, Crna Gora; ⁴Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore; ⁵Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska; ⁶Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska; ⁷Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska; ⁸Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska; ⁹Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka, Hrvatska

SAŽETAK _____ Uvod: Pušenje je vodeći preventabilni čimbenik preuranjene smrtnosti i izgubljenih zdravih godina života.

Cilj: Prikazati učinke pušenja na kardio-reno-metaboličko zdravlje, objasniti patofiziološke mehanizme štetnog djelovanja te prikazati potencijalne koristi prestanka pušenja i pristupe smanjenju štetnosti.

Metode: Pregled i sinteza recentne znanstvene literature i javnozdravstvenih izvora s naglaskom na patofiziologiju, kliničke ishode i preventivne strategije.

Rezultati: Pušenje doprinosi oksidativnom stresu, endotelnoj disfunkciji, inzulinskoj rezistenciji, dislipidemiji i hiperkoagulabilnosti, čime značajno povećava rizik za srčani i moždani udar, kroničnu bubrežnu bolest i metabolički sindrom. Pasivna izloženost također nosi rizik, osobito u djece. Prestanak pušenja značajno smanjuje kardiovaskularni i bubrežni rizik. Alternativni proizvodi poput e-cigareta i zagrijavanih duhanskih proizvoda nude potencijalno manje štetne opcije iako njihovi dugoročni učinci zahtijevaju daljnju evaluaciju. Ti pripravnici kriju i opasnost stvaranja novih pušača, napose kod mladih te je potrebna stroga kontrola. U svakom slučaju smanjuju pasivno pušenje.

Zaključak: Pušenje ima izrazito štetan učinak na kardio-reno-metaboličko zdravlje kroz brojne međusobno povezane mehanizme. Potpuni prestanak pušenja je jedini glavni cilj. Potrebno je na široj i kontinuiranoj razini pokrenuti škole nepušenja. Strategija smanjenja štetnosti može biti razmotrena iznimno i pod strogim nadzorom. Osim velikih kazni za prodaju zamjenskih cigareta mladima, država bi morala zabraniti njihovo korištenje u zatvorenim prostorima jednako kao što vrijedi za klasične cigarete. Javnozdravstvena edukacija ključna je za prevenciju i liječenje pušenja.

KLJUČNE RIJEČI: pušenje, kardio-reno-metaboličko zdravlje, nikotin, endotelna disfunkcija, oksidativni stres, prestanak pušenja, e-cigarete, grijani duhan, smanjenje štetnosti

SUMMARY _____ Introduction: Smoking is the leading preventable risk factor for the development and progression of cardio-renal-metabolic diseases.

Objective: To present the effects of smoking on cardio-renal-metabolic health, give details on its detrimental pathophysiological mechanisms, and describe the potential benefits of quitting smoking and reducing harmful effects.

Methods: Review and synthesis of the latest scientific literature and public health resources with emphasis on pathophysiology, clinical outcomes, and preventive strategies.

Results: Smoking contributes to oxidative stress, endothelial dysfunction, insulin resistance, dyslipidemia and hypercoagulability, which significantly increases the risk of heart attack and stroke, chronic kidney disease and metabolic syndrome. Second-hand exposure also carries risks, especially for children. Quitting smoking significantly reduces cardiovascular and renal complications. Alternative products such as e-cigarettes (vapes) and heated tobacco may be potentially less-harmful choices, although their long-term effects still require further evaluation. These novelties also carry the risk of generating new smokers, especially among young people, thus stricter control is necessary. At any rate, they reduce second-hand exposure to cigarette smoke.

Conclusion: Smoking has a seriously damaging effect on cardio-renal-metabolic health with its numerous interrelated mechanisms. Complete termination of smoking is the only and main goal. It is essential to start widespread and continuous addiction treatment programs. A strategy to reduce harmful effects can be considered separately but must take place under strict supervision. Apart from heavy fines for selling e-cigarettes to young people, governments should ban their use in closed spaces just as it does for standard cigarettes. Public health education is key to the prevention and treatment of smoking.

KEY WORDS: smoking, cardio-renal-metabolic health, nicotine, endothelial dysfunction, oxidative stress, quitting smoking, e-cigarettes, heated tobacco, reducing harmful effects



Pušenje – jedan od vodećih reverzibilnih čimbenika rizika za kardio-reno-metaboličko zdravlje

Pušenje predstavlja jedan od najznačajnijih pojedinačnih čimbenika rizika za prijevremenu smrtnost, odgovorno za više od 7,5 milijuna smrti godišnje prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) (1). Prema podacima SZO-a i Instituta za zdravstvene metrike i evaluaciju (IHME), pušenje je i dalje drugi vodeći čimbenik rizika za smrtnost u Hrvatskoj, odmah nakon povišenoga sistoličkog arterijskog tlaka (AT), kako u 1999. tako i u 2019. godini (1). Osim što povećava rizik prijevremene smrtnosti, odgovorno je za gubitak 200 milijuna zdravih godina života (1).

Pušenje cigareta jedan je od najvažnijih preventabilnih čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularnih (KV) bolesti (2). U INTERHEART studiji pušenje je bilo odgovorno za 36 % populacijski pripisivog rizika za prvi infarkt miokarda (3). Rizik infarkta proporcionalan je količini konzumiranog duhana, a značajno je veći u pušača u odnosu na nepušače. Žene koje konzumiraju više od 20 cigareta dnevno imaju čak šest puta veći rizik za infarkt miokarda u usporedbi s nepušačicama, dok je taj rizik trostruko veći kod muškaraca (4). Također, pušači imaju veći rizik za infarkt i moždani udar, a rizik je veći kod korisnika duhanskih proizvoda za udisanje (5).

Pušenje ima značajan nepovoljan utjecaj na bubrežno zdravlje, i to ne samo u kontekstu pogoršanja već postojeće bolesti već i u razvoju kronične bubrežne bolesti (KBB). Mehanizmi uključuju vazokonstrikciju, povećani oksidativni stres, disfunkciju endotela te aktivaciju sustava renin-angiotenzin-aldosteron, što dovodi do povišenja AT-a i oštećenja glomerularne strukture (6).

Pušači imaju veću prevalenciju albuminurije, brži pad glomerularne filtracije (eGFR) i veći rizik progresije u završni stadij KBB-a u usporedbi s nepušačima (7). U bolesnika sa šećernom bolesti i arterijskom hipertenzijom pušenje dodatno pogoršava oštećenje bubrega. Također, studije ukazuju da je pasivno pušenje povezano s pojavom albuminurije kod djece i adolescenata (8).

Prestanak pušenja povezan je s usporavanjem progresije KBB-a i smanjenjem KV rizika u bubrežnih bolesnika, što dodatno podcrtava važnost intervencija za prestanak pušenja u ovoj populaciji.

Mehanizmi kardiovaskularne i metaboličke disfunkcije uzrokovane pušenjem

Pušenje duhana djeluje na KV sustav putem složenoga patogenetskog algoritma u kojem ključnu ulogu ima oksidativni stres posredovan slobodnim radikalima. Ti reaktivni spojevi potječu iz samoga dima (osobito iz plinovite i tar-faze) te iz endogenih izvora poput neutrofila, makrofaga, mitohondrijskog lanca i disfunkcionalne enzimske aktivnosti

endotelne sintaze dušikovog oksida (eNOS). Posljedica je smanjena biodostupnost dušikovog oksida (NO), koji osim što regulira tonus krvnih žila, ima i protuupalno, antitrombotičko i antiagregacijsko djelovanje. Gubitak NO ravnoteže dovodi do endotelne disfunkcije, pojačane ekspresije adhezijskih molekula, infiltracije leukocita i aktivacije trombocita. Istodobno dolazi do poremećaja fibrinolize (smanjenje oslobađanja tPA i povećanje PAI-1), povećanja razine fibrinogena te promjene lipidnog profila – povišeni LDL i trigliceridi uz sniženi HDL. Kumulativno, ovaj algoritam vodi prema aterotrombotičnim promjenama koje kulminiraju akutnim KV događajima, poput infarkta miokarda. Važno je naglasiti da je ovaj mehanizam neovisno aktiviran i kod pasivnog pušenja, a neki učinci javljaju se i pri niskim dozama dima, što ukazuje na nelinearan odnos između doze i učinka (9). Pušenje značajno narušava lipidni metabolizam i inzulinsku osjetljivost, a pritom djeluje kao snažan čimbenik rizika za kardio-metaboličke bolesti. Nikotin potiče lipolizu stimulacijom simpatikusa, čime dolazi do povećanja razine slobodnih masnih kiselina, inzulinske rezistencije i lipotoksičnosti. Istodobno, pušači imaju višu razinu LDL-a i triglicerida te nižu razinu HDL kolesterola, pri čemu su LDL čestice često male i guste – izrazito aterogene i sklone oksidaciji. Oksidirani LDL potiče stvaranje pjenastih stanica i razvoj aterosklerotskih plakova. Uz to, pušenje smanjuje aktivnost lipoproteinske lipaze u masnom tkivu, što dodatno remeti metabolizam lipida. Na razini gušterače nikotin može djelovati izravno mijenjajući signalne putove koji utječu na lučenje inzulina. Mehanizmi inzulinske rezistencije uključuju nakupljanje masnih kiselina u skeletnim mišićima i jetri te oksidativni stres. Sve navedene promjene vode k povećanom riziku za razvoj šećerne bolesti tipa 2, metaboličkog sindroma i ateroskleroze, pri čemu čak i male doze dima mogu imati štetan učinak. Srećom, nakon prestanka pušenja dolazi do djelomične reverzibilnosti ovih promjena, uključujući poboljšanje lipidnog profila i inzulinske osjetljivosti (10).

Pušenje cigareta potiče aktivaciju trombocita i pojačava koagulacijski odgovor, što rezultira povećanom sklonošću trombozi. Istovremeno, komponente duhanskog dima, uključujući nikotin i slobodne radikale, stimuliraju proliferaciju i migraciju glatkih mišićnih stanica iz medije u intimu krvne žile. Ovaj proces doprinosi zadebljanju stijenke arterije i razvoju fibroproliferativnih lezija, ključnih za nastanak i progresiju aterosklerotskih plakova (11).

Izloženost duhanskom dimu, kako tijekom fetalnog razdoblja tako i pasivnim putem u djetinjstvu, ima značajne i dugotrajne posljedice na kardio-metaboličko zdravlje djece i adolescenata. Fetalna izloženost duhanu i kanabisu povezana je s povećanim indeksom masne mase, nepovoljnijim rasporedom masnog tkiva i povišenim trigliceridima kod djece u dobi od 10 godina, dok su slične asocijacije prona-

đene i kod izloženosti očeva, što upućuje i na važnost zajedničkih obiteljskih čimbenika rizika (12). Studija provedena u Iranu pokazuje da su pasivni pušači (djeca izložena pušenju članova obitelji) imali veću prevalenciju metaboličkog sindroma i veći rizik za prekomjernu tjelesnu masu, uz povećane vrijednosti triglicerida i povišen AT (13). Izlaganje duhanu može putem epigenetskih promjena i oksidativnog stresa trajno utjecati na metabolizam masti i glukoze potičući inzulinsku rezistenciju i upalne putove koji dodatno narušavaju kardio-metaboličku homeostazu (14). Ovi nalazi podupiru ideju da je pušenje (aktivno i pasivno), osobito u ranim razvojnim fazama, snažan čimbenik rizika za razvoj pretilosti, dislipidemije, arterijske hipertenzije i metaboličkog sindroma te ukazuju na potrebu ranih preventivnih mjera u obiteljskom i javnozdravstvenom kontekstu.

Dobrobiti prestanka pušenja

Prestanak pušenja donosi brojne zdravstvene koristi, koje započinju gotovo trenutno i nastavljaju se tijekom godina. Prema podacima SZO-a, već unutar dvadeset minuta od posljednje cigarete dolazi do smanjenja srčane frekvencije i AT-a. Nakon dvanaest sati razina ugljikova monoksida u krvi se normalizira, a unutar dva do dvanaest tjedana poboljšava se cirkulacija i plućna funkcija. Tijekom prvih devet mjeseci smanjuje se kašalj i kratkoća daha. Već nakon jedne godine rizik od koronarne bolesti srca smanjuje se na približno polovicu rizika aktivnog pušača. U razdoblju od pet do petnaest godina od prestanka rizik za moždani udar se izjednačava s rizikom nepušača, a nakon deset godina rizik od raka pluća pada na polovicu u odnosu na pušače, dok se rizik od karcinoma usne šupljine, grla, jednjaka, mokraćnog mjehura, cerviksa i gušterače značajno smanjuje. Petnaest godina nakon prestanka rizik od koronarne bolesti srca jednak je kao kod osobe koja nikada nije pušila (15).

Sudjelovanje u programu prestanka pušenja može donijeti značajne koristi za glikemijsku kontrolu i kardio-metaboličke čimbenike rizika u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, i to već nakon tri mjeseca. U retrospektivnoj kohortnoj studiji koja je obuhvatila 241 ispitanika zabilježena su statistički značajna poboljšanja u vrijednostima glukoze natašte, HbA1c, sistoličkog i dijastoličkog AT-a te ukupnoga kolesterola. Poboljšanja su bila izraženija u mlađih osoba, onih s većom ovisnošću o nikotinu te kod pacijenata s manjim početnim pušenjem cigareta. Zanimljivo, poboljšanja nisu bila u korelaciji sa samim smanjenjem broja popušenih cigareta, već s uključenjem u strukturirani program koji je uključivao farmakoterapiju, edukaciju i praćenje. Također nije došlo do značajnog porasta tjelesne mase, što je važan aspekt uspjeha u prevenciji neželjenih metaboličkih posljedica. Rezultati ukazuju na to da motivacijska podrška i promjena ponašanja tijekom odvikavanja od pušenja mogu imati pozitivan učinak na metaboličko zdravlje,

neovisno o samoj količini smanjenog unosa duhana (16). Ove činjenice jasno potvrđuju da prestanak pušenja ima ključnu ulogu u poboljšanju kardio-metaboličkoga i općega zdravlja te produženju životnog vijeka. U kontekstu kardio-reno-metaboličkoga zdravlja prestanak pušenja treba biti prioritet u svakome preventivnom i terapijskom pristupu.

Neodustajanje od pušenja unatoč dijagnozi – velik javnozdravstveni problem

Unatoč jasnim dokazima o štetnosti pušenja značajan udio bolesnika nastavlja s konzumacijom duhana i nakon što im je dijagnosticirana ozbiljna KV bolest. Tako oko 50 % bolesnika s koronarnom bolesti, uključujući one koji su pretrpjeli akutni koronarni sindrom, nastavlja pušiti nakon postavljene dijagnoze (17). Kod osoba koje su preživjele moždani udar, taj udio iznosi prosječno 24 %, dok među bolesnicima s perifernom arterijskom bolesti puši otprilike 22 % bolesnika (18, 19). Ovi podatci naglašavaju potrebu za jačom intervencijom u prestanku pušenja unutar sekundarne prevencije, osobito u KV kompromitiranim populacijama.

Nikotin, ovisnost i biološke osnove štetnosti duhana

Nikotin, glavni psihoaktivni sastojak duhanskih proizvoda, brzo se apsorbira nakon inhalacije i djeluje na nikotinske acetilkolinske receptore (nAChRs) u središnjemu živčanom sustavu, posebice u područjima poput ventralnoga tegmentalnog područja (VTA) i *nucleus accumbens* (NAc), koji su ključni u sustavu nagrađivanja. Aktivacija ovih receptora dovodi do otpuštanja dopamina, serotoninina i drugih neurotransmitera, čime se inducira osjećaj ugođe, pažnje i stimulacije, ali i postupno razvija ovisnost (20). Osim dopaminergičkoga puta, u mehanizme ovisnosti uključeni su i GABAergički, serotoninergički te noradrenergički sustavi, što ukazuje na složenu neurobiološku mrežu u pozadini ovisničkoga ponašanja. Izloženost nikotinu tijekom fetalnoga i adolescentnoga razdoblja ima dugoročne posljedice na strukturu i funkciju mozga. Mozak u razvoju osjetljiviji je na djelovanje nikotina zbog veće ekspresije nikotinskih acetilkolinskih receptora (nAChRs) u ključnim regijama poput korteksa, hipokampusa i mezolimbickoga dopaminskog sustava, koji su odgovorni za pažnju, pamćenje, nagrađivanje i kontrolu impulsa. Aktivacija ovih receptora u ranome životnom razdoblju remeti normalno sazrijevanje neuronskih mreža, potiče promjene u sinaptičkoj plastičnosti i može dovesti do trajnih promjena u neurotransmitterskome sustavu, osobito dopaminergičkome i glutamatergičkome dijelu (21, 22).

Iako nikotin nije klasificiran kao karcinogen, njegova uloga u održavanju ovisnosti uzrokuje kontinuiranu izloženost duhanskome dimu, koji sadrži tisuće kemikalija. FDA je identi-

ficirala 93 štetna ili potencijalno štetna sastojka (engl. *Harmful and Potentially Harmful Constituents*, HPHC) u duhanskim proizvodima i dimu, uključujući tvari poput formaldehida, acetaldehida, benzena, kadmija i nitrozamina, od kojih su mnogi kancerogeni (23). Duhanski dim sadrži veliku koncentraciju ultrafinih čestica (promjera < 100 nanometara) koje zbog svoje male veličine mogu prodrijeti duboko u alveolarni prostor pluća, a zatim dospjeti i u sistemsku cirkulaciju. Te čestice nisu samo mehanički iritansi već i aktivni pokretači oksidativnoga stresa jer sadrže i prenose reaktivne kisikove spojeve i metalne ione. U kontaktu s epitelnim i endotelnim stanicama one potiču stvaranje slobodnih radikala i oštećenje staničnih struktura, što dovodi do sistemske upale i endotelne disfunkcije – ključnoga ranog koraka u razvoju ateroskleroze (24).

Osim KV posljedica, ove čestice dodatno pogoršavaju funkciju pluća potičući preoblikovanje dišnih putova i doprinoseći razvoju kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB). Zbog sposobnosti da moduliraju imunološke odgovore i poremete ravnotežu antioksidansa, ultrafine čestice iz duhanskoga dima predstavljaju jednu od najštetnijih frakcija duhana za ljudsko zdravlje (24).

Ovi rezultati potvrđuju da štetnost pušenja nije ograničena samo na nikotin već uključuje kompleksan spektar biološki aktivnih tvari i putova koji doprinose razvoju kardio-re-no-metaboličkih, plućnih i onkoloških bolesti.

Strategije smanjenja štetnosti – potencijalno moguća alternativa u iznimnim situacijama i pod strogim nadzorom

Strategija smanjenja štetnosti pušenja bazirana je na korištenju alternativnih proizvoda za isporuku nikotina koji ne uključuju proces izgaranja, poput e-cigareta, oralnog duhana (engl. *snus*) i zagrijavanih duhanskih proizvoda (engl. *heated tobacco products*). Rezultati brojnih analiza pokazuju da su ti proizvodi povezani sa značajno manjim razinama izloženosti štetnim tvarima poput formaldehida, acetaldehida, NNK-a i NNN-a u odnosu na klasične cigarete (25, 26). Primjerice, zagrijani duhanski proizvodi smanjuju emisije aldehida za 80 – 95 %, a hlapljivih organskih spojeva (VOC) za 97 – 99 % u usporedbi s cigaretama (25). Još 2020. godine FDA je zaključila da neki zagrijavani duhanski proizvodi mogu smanjiti izloženost toksinima i potencijalno donijeti korist općem zdravlju (26).

Zemlje poput Švedske, Japana i Ujedinjenog Kraljevstva već implementiraju strategije smanjenja štetnosti. Podatci iz Švedske ukazuju da uporaba proizvoda poput *snusa*, koji sadrži nikotin, ali značajno niže razine nitrozamina, nije povezana s povećanim rizikom od raka pluća (27). U usporedbi s ostalim zemljama EU-a, Švedska bilježi najniže stope smrtnosti od raka pluća povezane s duhanom, što se djelomično pripisuje ranom prihvaćanju alternativnih nikotinskih proizvoda i javnozdravstvenom modelu koji uključuje smanje-

nje štetnosti kao komplementarnu strategiju kontrole pušenja (27). Podatci iz Japana pokazuju značajan pad prodaje cigareta nakon uvođenja sustava zagrijavanja duhana (HTP). Između 2018. i 2023. prodaja cigareta je pala za otprilike 33 %, s oko 133,6 milijardi na 89,2 milijarde prodanih cigareta godišnje (28). Britanske zdravstvene vlasti aktivno podržavaju e-cigarete kao pomoć pri prestanku pušenja. Prema izvješčaju Agencije za javno zdravstvo Engleske (engl. *Public Health England*) iz 2018., e-cigarete su 95 % manje štetne od klasičnih cigareta te su uvelike doprinijele smanjenju stope pušenja u Engleskoj kroz učinkovitost u prestanku pušenja i smanjenje razine toksičnih koncentrata kod bivših pušača (29). Isto tako, NHS (engl. *The National Health Service*) također preporučuje e-cigarete kao korisnu metodu smanjenja unosa nikotina i podržava njihovu uporabu uz stručnu podršku pri odvikavanju, dok britanske zdravstvene vlasti podržavaju korištenje e-cigareta kao metode odvikavanja (29, 30). Cochraneov sustavni pregled iz 2022. pokazuje da su e-cigarete s nikotinom značajno učinkovitije u pomaganju prestanku pušenja u usporedbi s nikotinskom nadomjesnom terapijom (NRT), pri čemu nema dokaza o većem riziku ozbiljnih nuspojava tijekom dvogodišnjeg praćenja. Prema ocjenama visoke razine pouzdanosti, korisnici e-cigareta s nikotinom imaju veće šanse prestati pušiti, uz minimalne razlike u učestalosti ozbiljnih neželjenih događaja među skupinama koje koriste NRT (31). Međutim, dugoročni učinci još nisu u potpunosti razjašnjeni, osobito u kontekstu kroničnih bolesti poput bubrežne bolesti.

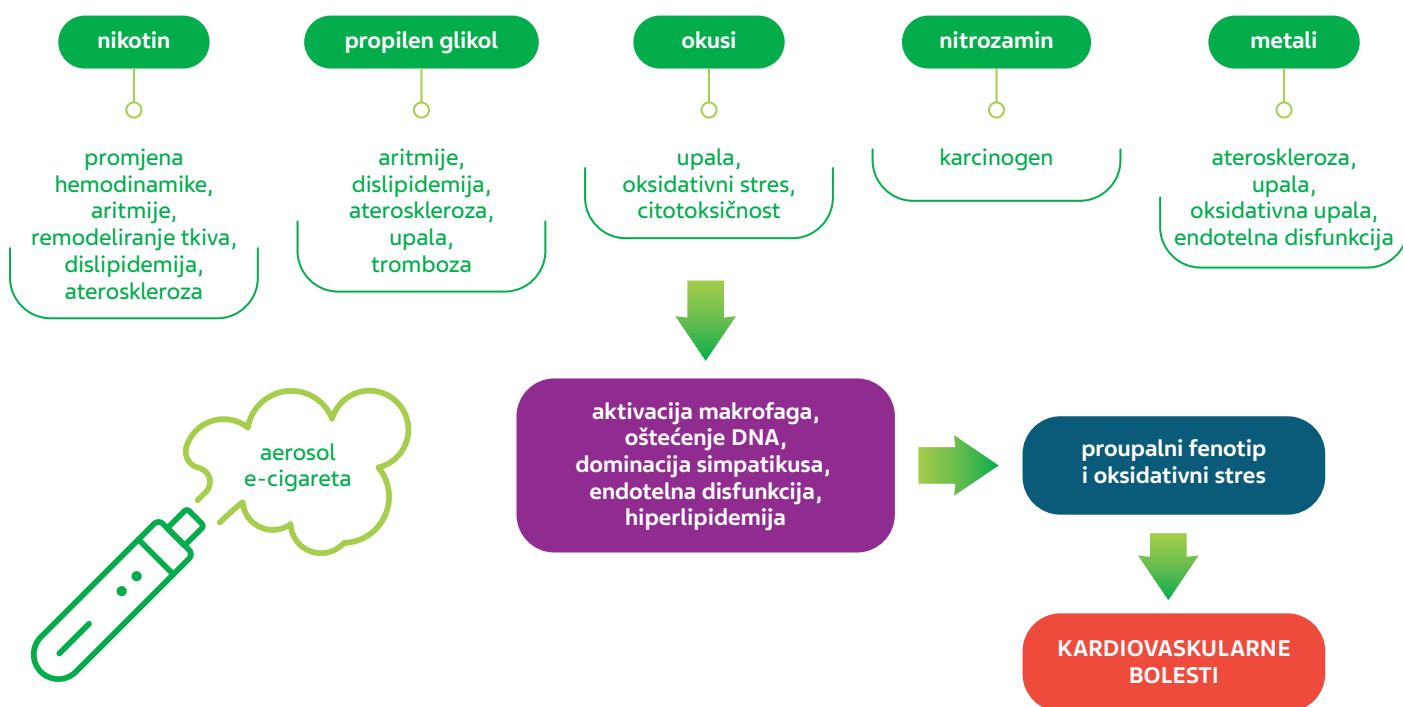
Iako je prestanak pušenja i dalje najbolja opcija, za pušače koji to ne uspijevaju, dostupnost i znanstveno utemeljena regulacija manje štetnih alternativa mogla bi igrati važnu ulogu u strategiji javnog zdravstva uz vrlo velik oprez, snažnu kontrolu i vrlo visoke kazne za sve prekršitelje. Dakle, moguće je razmotriti korištenje isključivo u tim slučajevima i pod tim uvjetima.

Rizici povezani s konzumiranjem e-cigareta kao alternative pušenju duhana

Električne cigarete (*vapeovi*, *parilice*, *e-cigarete*), često promovirane kao sigurnija alternativa pušenju tradicionalnih cigareta, u posljednje vrijeme postaju sve popularnije među mladima i mlađim odraslima zbog brojnih finih okusa te mogućnosti konzumacije u zatvorenim prostorijama. Dok je njihovo korištenje u sve većem porastu, e-cigarete istovremeno izazivaju zabrinutost među zdravstvenim stručnjacima zbog svojih potencijalno štetnih učinaka na KV sustav. Posljednjih godina provedeno je više studija koje su ispitivale kratkoročne i dugoročne učinke upotrebe električnih cigareta na KV i plućne bolesti, no dugoročni učinci su još uvijek u potpunosti nepoznati.

Hrvatsko ministarstvo zdravstva objavilo je podatak da čak 12 % odraslih u Hrvatskoj koristi električne cigarete, a da su

SLIKA 1. Predloženi mehanizam djelovanja električnih cigareta na kardiovaskularno zdravlje. Modificirano prema Huiqi Zong i sur., 2024. (36) i Espinoza-Derout i sur., 2022. (35).



među mladima još više zastupljene (32). Jedan portal iz Hrvatske objavio je podatak provedenoga istraživanja prema kojemu je električne cigarete probalo 33 % dječaka i 44 % djevojčica u dobi od 15 godina, dok ih 21 % dječaka i 29 % djevojčica redovito koristi (33).

Espinoza-Derout i suradnici su 2022. godine predstavili mehanizam kojim e-cigarete utječu na KV rizik. Oni smatraju da se mehanizam ne razlikuje od mehanizama upale drugih kroničnih bolesti (34). E-cigarete aerosoliziraju tekućinu koja se sastoji od propilen glikola i biljnoga glicerina, pomiješanu najčešće s nikotinom, aromama i stabilizatorima/humektantima. Glicerol i propilen glikol inače se smatraju sigurnima za oralnu upotrebu, ali tijekom izloženosti visokim temperaturama mogu se pretvoriti u štetne tvari. Štetni spojevi koji nastaju zagrijavanjem e-tekućine (poput acetaldehida, akroleina i formaldehida) utječu na respiratorni i KV sustav, izazivaju upalu i oksidativni stres te mogu izazvati oštećenje pojedinih organa. E-cigarete induciraju povećanu sintezu reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) u stanicama endotela što može dovesti do oštećenja DNA, mutacije mitohondrijske DNA i peroksidacije lipida. Navedeno rezultira disfunkcijom mitohondrija i smanjenjem energetske proizvodnje u miocitima, što dodatno doprinosi razvoju KV bolesti. ROS onemogućuju NO posredovanu vazodilataciju. Ekspozicija aerosolu e-cigareta od samo 12 tjedana dovela je do visoke peroksidacije lipida i mutacija mitohondrijske DNA (35).

Na godišnjoj znanstvenoj sjednici Američkoga kardiološkog

društva (engl. *American Heart Association*, AHA) 2022. godine predstavljena je longitudinalna PATH (engl. *Population Assessment of Tobacco and Health*) studija provedena od 2013. do 2019. godine. Studija je uspoređivala KV rizik između pušača cigareta i e-cigareta. Sudionici su klasificirani u 4 skupine: nekorisnici (trenutno ne koriste e-cigarete ili ne puše), isključivo korisnici e-cigareta, isključivo pušači cigareta ili pušači cigareta i e-cigareta. Kardiovaskularna bolest je definirana kao svaka samoprijavljena dijagnoza infarkta miokarda ili ugradnja srčane prenosnice, zatajenje srca, druge srčane bolesti ili moždanog udara u proteklih 12 mjeseci. U istraživanju je sudjelovalo 24 027 osoba (50 % mlađih od 35 godina, 51 % žena). Isključivi korisnici e-cigareta i korisnici oba proizvoda, u usporedbi s nekorisnicima, bili su mlađi (62 % i 54 % mlađi od 35 godina naspram 51 % nekorisnika) i imali su više godina pušenja cigareta ($11,0 \pm 46,7$ i $15,7 \pm 32,2$ naspram $4,2 \pm 21,8$). Ukupno je zabilježeno 1487 novih slučajeva KV bolesti i 519 slučajeva infarkta miokarda, zatajivanja srca ili moždanog udara. Nakon statističke prilagodbe sakupljenih podataka za ostale rizične čimbenike, sudionici koji su isključivo koristili e-cigarete nisu imali različit rizik za razvoj bilo koje KV bolesti u odnosu na one koji nisu koristili e-cigarete, ali su imali statistički neznajno veći rizik od infarkta miokarda, zatajivanja srca ili moždanog udara. U usporedbi s pušenjem cigareta, konzumacija e-cigareta bila je povezana s 30 % do 40 % manjim rizikom za KV bolesti. Dvojni korisnici imali su isti rizik kao i pušači za ishode bilo koje KV bolesti i infarkta miokarda, zatajiva-

nja srca ili moždanog udara (37). Ova studija je potvrdila da je uz ovu vrstu pušenja KV rizik manji nego uz pušenje klasičnih cigareta, ali da je povezano s većim rizikom za infarkt miokarda, zatajivanje srca ili moždani udar u usporedbi s nepušačima što je vjerojatno najvažniji rezultat i mora biti shvaćeno kao snažno upozorenje pogotovo mladima da ne počinju s ovim načinom uživanja duhana.

Od 2019. godine prijavljeno je sve više i više slučajeva EVALI-ja (engl. *E-cigarette or vaping product use-associated lung injury*). To je akutna ili subakutna respiratorna upala karakterizirana općim respiratornim simptomima. Najčešće tegobe su dispneja, kašalj i vrućica, a većina bolesnika je hipoksična i zahtijeva bolničko liječenje (38). Američki centar za kontrolu i prevenciju bolesti 2020. godine je objavio da je prijavljeno više od 2800 slučajeva EVALI-ja i 68 smrtnih slučajeva. Upala nastaje kao posljedica zagrijavanja i aerosolizacije ulja koje se taloži u alveolama te nastaje difuzno oštećenje alveola, fibrinozni pneumonitis te pneumonija praćena bronhitisom. Točna etiologija je za sada nepoznata, no najviše radova spominje vitamin E acetat kao najštetniji nusproizvod (39 – 41).

Nije provedeno puno studija koje su ispitivale povezanost e-cigareta s bubrežnim bolestima. Provedene presječne studije utvrdile su povezanost između e-cigareta i KBB-om (novonastala ili pogoršanje postojeće albuminurije, smanjenje eGFR-a) u adolescenata i mladih odraslih (42).

Zaključak

Pušenje značajno doprinosi nastanku i progresiji kardio-re-no-metaboličkih bolesti aktivacijom niza patofizioloških mehanizama koji uključuju oksidativni stres, disfunkciju endotela, poremećaje lipidnoga metabolizma i inzulinske rezistencije. Unatoč poznatim rizicima znatan broj bolesnika i dalje nastavlja pušiti i nakon postavljene dijagnoze ovih bolesti, što upućuje na potrebu za intenzivnijim programima sekundarne prevencije. Prestanak pušenja donosi mjerljive koristi već nakon nekoliko tjedana, dok alternativni proizvodi za isporuku nikotina mogu predstavljati dodatnu opciju u strategijama smanjenja štetnosti samo u onih

pušača koji pokušavaju prestati, ali ne uspijevaju. Velika opasnost krije se u tome da to postane način ulaska mladih, štoviše djece u svijet pušača i ovisnosti. Ne samo što nema čvrstih dokaza da alternativni načini pušenja nisu dugoročno zaista štetni za zdravlje nego mladi vrlo lako s korištenja alternativnih proizvoda koji ih zbog svoje atraktivnosti lagano privuku, mogu prijeći u pušače pravih, klasičnih cigareta. Potrebno je kontinuirano jačanje edukacije i podrške bolesnicima kako bi se poboljšala njihova motivacija i ishodi liječenja, ali i vrlo stroga kontrola korištenja zamjenskih duhanskih proizvoda. Pušači moraju biti svjesni da su i ti proizvodi povezani sa značajnim rizicima za zdravlje i da moraju poduzeti sve da prestanu s pušenjem. Nadležne institucije morale bi ponovo aktivirati i na široj razini organizirati trajne škole nepušenja. Što se tiče zamjenskih proizvoda koji su povezani s tzv. smanjenjem štetnosti (engl. *harm reduction*), osim velikih kazni za prodaju tih proizvoda mladima, država bi morala zabraniti i njihovo korištenje u zatvorenim prostorima jednako kao što to vrijedi za klasične cigarete.

LITERATURA

- GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2337-2360. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01169-7.
- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11;364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- Njølstad, I Arnesen E, Lund-Larsenet PG al. Smoking and risk of myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93(3):450-456.
- Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998 Apr 4;316(7137):1043-7. doi: 10.1136/bmj.316.7137.1043.
- Orth SR. Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(1):68-70.
- Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2934-41.
- Ishizaki A, Ohta S, Terao T, et al. Secondhand smoke exposure and proteinuria in children: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019;9(8):e028105.
- Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 19;43(10):1731-7. doi: 10.1016/j.jacc.2003.12.047
- Gastaldelli A, Folli F, Maffei S. Impact of tobacco smoking on lipid metabolism, body weight and cardiometabolic risk. *Curr Pharm Des*. 2010;16(23):2526-30. doi: 10.2174/138161210792062858.
- Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Mar;34(3):509-15. doi:10.1161/ATVBAHA.113.300156
- Cajachagua-Torres KN, El Marroun H, Reiss IKM, Santos S, Jaddoe VWV. Foetal tobacco and cannabis exposure, body fat and cardio-metabolic health in childhood. *Pediatr Obes*. 2022 Mar;17(3):e12863. doi: 10.1111/ijpo.12863.
- Ebrahimi M, Aghdam MH, Qorbani M, Abbaspour Kaboodan F, Shafiee G, Khatami F, Ahadi Z, Motlagh ME, Ziaodini H, Taheri M, Kelishadi R, Heshmat R. Passive smoking and cardiometabolic risk factors in Iranian children and adolescents: CASPIAN-V study. *J Diabetes Metab Disord*. 2019 Aug 30;18(2):401-408. doi: 10.1007/s40200-019-00429-8.
- Rauschert S, Melton PE, Burdge G, Craig JM, Godfrey KM, Holbrook JD, Lillycrop K, Mori TA, Beilin LJ, Oddy WH, Pennell C, Huang RC. Maternal Smoking During Pregnancy Induces Persistent Epigenetic Changes Into Adolescence, Independent of Postnatal Smoke Exposure and Is Associated With Cardiometabolic Risk. *Front Genet*. 2019 Sep 5;10:770. doi: 10.3389/fgene.2019.00770.
- World Health Organization. Tobacco: Health benefits of smoking cessation [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [cited 2025 Jun 13]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/tobacco-health-benefits-of-smoking-cessation>
- Chen HJ, Huang WH, Chan HL, Hwang LC. Improvement in Cardiometabolic Risk Factors During Smoking Cessation Treatment in Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 Apr 16;14:1695-1702. doi: 10.2147/DMSO.S303446.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;373(9667):929-40.
- Brown DL, Boden-Albala B, Langa KM, Lisabeth LD, Fair M, Smith MA, et al. Projected impact of secondary stroke prevention on stroke recurrence. *Stroke*. 2006;37(6):1582-7.
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9.
- Tiwari RK, Sharma V, Pandey RK, Shukla SS. Nicotine Addiction: Neurobiology and Mechanism. *J Pharmacopuncture*. 2020 Mar 31;23(1):1-7. doi: 10.3831/KPI.2020.23.001.
- Goriounova NA, Mansvelder HD. Short- and long-term consequences of nicotine exposure during adolescence for prefrontal cortex neuronal network function. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Dec 1;2(12):a012120. doi: 10.1101/cshperspect.a012120.
- Slotkin TA. If nicotine is a developmental neurotoxicant in animal studies, dare we recommend nicotine replacement therapy in pregnant women and adolescents? *Neurotoxicol Teratol*. 2008 Jan-Feb;30(1):1-19. doi: 10.1016/j.ntt.2007.09.002.
- U.S. Food and Drug Administration. Reporting Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke under Section 904(a)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [Internet]. Silver Spring (MD): FDA, Center for Tobacco Products; 2012 Apr [cited 2025 Jun 13]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/reporting-harmful-and-potentially-harmful-constituents-tobacco-products-and-tobacco-smoke-under>
- Pope CA 3rd, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc*. 2006

- Jun;56(6):709-42. doi: 10.1080/10473289.2006.10464485.
25. Mallock N, Böss L, Burk R, Danziger M, Welsch T, Hahn H, Trieu HL, Hahn J, Pieper E, Henkler-Stephani F, Hutzler C, Luch A. Levels of selected analytes in the emissions of "heat not burn" tobacco products that are relevant to assess human health risks. *Arch Toxicol*. 2018 Jun;92(6):2145-2149. doi: 10.1007/s00204-018-2215-y.
 26. U.S. Food and Drug Administration. FDA authorizes marketing of IQOS Tobacco Heating System with 'reduced exposure' information [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2020 Dec 18 [cited 2025 Jun 13]. Available from: <https://web.archive.org/web/20201220043707/https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-iqos-tobacco-heating-system-reduced-exposure-information>.
 27. Smoke Free Sweden. New milestone as Sweden enshrines policy that can turn the world smoke-free [Internet]. Stockholm: Smoke Free Sweden; 2025 Mar 25 [cited 2025 Jun 13]. Available from: <https://smokefreesweden.org/2025/03/25/policysmoke-free/>
 28. Smoke Free World. Japan: A Heated Products Story [Internet]. London; 2024 [cited 2025 Jun 13]. Available from: <https://asmokelessworld.com/gb/en/chapters/chapter-6/japan-a-heated-products-story>
 29. McNeill AD, Brose LS, Calder R, Bauld L, Robson DJ. Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018: A report commissioned by Public Health England [Internet]. London: Public Health England; 2018 Feb [cited 2025 Jun 13]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/e-cigarettes-and-heated-tobacco-products-evidence-review>
 30. Royal College of Physicians. Nicotine without smoke: tobacco harm reduction [Internet]. London: RCP; 2016 Apr 28 [cited 2025 Jun 13]. Available from: <https://www.rcp.ac.uk/improving-care/resources/nicotine-without-smoke-tobacco-harm-reduction/>
 31. Hartmann-Boyce J, Lindson N, Butler AR, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, Notley C, Rigotti NA, Turner T, Fanshawe TR, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Nov 17;11(11):CD010216. doi: 10.1002/14651858.
 32. <https://zdravlje.gov.hr/vijesti/hrvatski-dan-bez-duhanskog-dima/6778> (pristupljeno 3. 5. 2025.)
 33. <https://dnevnik.hr/vijesti/hrvatska/sve-mladja-djeca-koriste-e-cigarete---816781.html> (pristupljeno 3. 5. 2025.)
 34. Espinoza-Derout J, Hasan KM, Shao XM, Jordan MC, Sims C, Lee DL, et al. Chronic intermittent electronic cigarette exposure induces cardiac dysfunction and atherosclerosis in apolipoprotein-E knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. (2019) 317:H445-H59. doi: 10.1152/ajpheart.00738.2018
 35. Espinoza-Derout J, Shao XM, Lao CJ, Hasan KM, Rivera JC, Jordan MC, Echeverria V, Roos KP, Sinha-Hikim AP, Friedman TC. Electronic Cigarette Use and the Risk of Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Apr 7;9:879726. doi: 10.3389/fcvm.2022.879726.
 36. Zong, H., Hu, Z., Li, W. et al. Electronic cigarettes and cardiovascular disease: epidemiological and biological links. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 476, 875–888 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00424-024-02925-0>
 37. Berlowitz JB, Xie W, Harlow AF, Hamburg NM, Blaha MJ, Bhatnagar A, Benjamin EJ, Stokes AC. E-Cigarette Use and Risk of Cardiovascular Disease: A Longitudinal Analysis of the PATH Study (2013-2019). *Circulation*. 2022 May 17;145(20):1557-1559. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057369.
 38. Sund LJ, Dargan PI, Archer JRH, Wood DM. E-cigarette or vaping-associated lung injury (EVALI): a review of international case reports from outside the United States of America. *Clin Toxicol (Phila)*. 2023 Feb;61(2):91-97. doi: 10.1080/15563650.2022.2160342.
 39. Triantafyllou GA, Tiberio PJ, Zou RH, Lynch MJ, Kreit JW, McVerry BJ, Morris A, Rose JJ. Long-term outcomes of EVALI: a 1-year retrospective study. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):e112-e113. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00415-X.
 40. Bolt, H.M. The current state of EVALI research (electronic cigarettes or vaping product use-associated lung injury). *Arch Toxicol* 98, 3909–3912 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03885-1>
 41. Allbright K, Villandre J, Crotty Alexander LE, Zhang M, Benam KH, Evankovich J, Königshoff M, Chandra D. The paradox of the safer cigarette: understanding the pulmonary effects of electronic cigarettes. *Eur Respir J*. 2024 Jun 28;63(6):2301494. doi: 10.1183/13993003.01494-2023.
 42. Lang SM, Hoffmann J, Schiff H. E -cigarettes and kidney health: current knowledge and future perspectives. *Int Urol Nephrol*. 2025 Apr;57(4):1199-1205. doi: 10.1007/s11255-024-04278-0.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

doc. dr. sc. Josipa Josipović
 Klinika za unutarnje bolesti, KBC Sestre
 milosrdnice, Zavod za nefrologiju i arterijsku
 hipertenziju
 Vinogradska cesta 29, 10 000 Zagreb
 e-mail: josipa.josipovic01@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

17. lipnja 2025./June 17, 2025

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

16. srpnja 2025./July 16, 2025

