

Tupakoinnin vaikutus hemodynamiikkaan

LK Marianne Nieminen
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Lääketieteen yksikkö
Tampereen yliopisto
Joulukuu 2015

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Sisätautien tutkimusryhmä

NIEMINEN MARIANNE: TUPAKOINNIN VAIKUTUS HEMODYNAMIIKKAAN

Kirjallinen työ, 30 s.
Ohjaaja: professori Ilkka Pörsti

Joulukuu 2015

Avainsanat: Tupakka, häkä, sydän- ja verenkiertoelimistö, iskutilavuus, augmentaatioindeksi, valtimojäykkyys

Tiivistelmä

Tavoitteet: Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, miten tupakoimattomien, entisten tupakoitsijoiden ja nykyisten tupakoitsijoiden hemodynamiikka eroaa toisistaan. Tutkimuksen tarkoituksena oli myös selvittää, millaisia toiminnallisia muutoksia sydän- ja verisuonielimistöön tupakointi aiheuttaa ja selittyvätkö kaikki tupakointiin liittyvät muutokset suurten verisuonien jäykistymisellä.

Tutkittavat: Aineistossa oli 583 henkilöä, jotka jaettiin kolmeen ryhmään tupakointitilastaan perusteella. Tutkittavilla ei ollut käytössä mitään suoraan sydän- tai verenkiertoelimistöön vaikuttavia lääkkeitä.

Menetelmät: Hemodynamiikan tutkimiseen käytettiin pulssiaaltoanalyysiä (SphygmoCor-laitteistoa) ja koko kehon impedanssikardiografiaa (CircMon-laitetta). Näillä menetelmillä mitattiin sentraalinen ja perifeerinen verenpaine, syke, augmentaatioindeksi, pulssiaallon etenemisnopeus, äärisverenkierron vastus, iskutilavuus ja minuuttitulavuus.

Tulokset: Entisillä tupakoitsijoilla sentraalinen ja perifeerinen verenpaine oli koholla. Tupakoitsijoiden ja tupakoimattomien välillä ei ollut eroja verenpaineissa. Entisillä tupakoitsijoilla sydämen minuuttitulavuusindeksi oli matalin ja äärisverenkierron vastus oli suurin. Entisillä tupakoitsijoilla pulssiaallon etenemisnopeus oli korkein, mikä viittaa suurten suonten jäykkyyteen. Tupakoitsijoilla oli kiihtynyt verenkierto, sillä heillä sydämen minuuttitulavuusindeksi ja iskutilavuusindeksi olivat suurimmat ja äärisverenkierron vastus oli pienin. Yllättäen nykyisillä tupakoitsijoilla ja tupakoimattomilla verrokeilla ei havaittu eroa pulssiaallon etenemisnopeudessa.

Yhteenveto: Tupakointi vaikuttaa merkitsevästi sydän- ja verenkiertoelimistöön. Tutkimus antaa viitteitä siitä, että tupakassa olevat yhdisteet (häkä, nikotiini) saattavat peittää tupakoinnin aiheuttamia haitallisia muutoksia verenkiertoelimistöön, koska nimenomaan entisten tupakoitsijoiden verenkiertoelimistön profiili vastasi vallitsevaa käsitystä tupakoinnin aiheuttamista muutoksista verenkiertoelimistössä.

Sisällysluettelo

Johdanto	1
Aineisto ja menetelmät	10
Hemodynamiikan tulokset	13
Pohdinta	23
Lähdeluettelo	26

Johdanto

Sydän- ja verisuonielimistön fysiologiaa

Sydän koostuu kahdesta eteisestä ja kammioista. Sydämen vasen puoli pumpppaa verta isoon verenkiertoon ja oikea puoli keuhkoverenkiertoon. Diastolen aikana kammiot täyttyvät ja systolen aikana kammiot supistuvat ja pumpppaavat verta verenkiertoon. Sydämen pumpppaustoimintaan vaikuttavat esitäyttö, jälkikuorma, sydänlihaksen supistumisvireys ja sydämen syke. Sydämen minuuttitilavuus riippuu sykkeestä ja iskuilavuudesta. Tähän vaikuttaa myös laskimopaluus. Laskimopaluuseen vaikuttavat ääreisverenkierron vastus, veritilavuus ja sen jakautuminen. Vasemman kammion iskuilavuus normaalisti 60–130 ml. Iskuilavuusindeksi ja minuuttitilavuusindeksi ovat minuutti- tai iskuilavuus suhteutettuna kehon pinta-alaan. Iskuilavuus on ero loppudiaistolisen ja loppusystolisen tilavuuden välillä. Sydämen esitäyttöön eli loppudiaistoliseen tilavuuteen vaikuttavat täyttöpaine, täyttöaika ja kammioiden venyvyys. Loppusystoliseen tilavuuteen vaikuttavat loppudiaistolinen tilavuus, jälkikuorma, sydämen syke ja supistuvuus. Jälkikuorma on paine, jota vastaan sydämen kammion on pumpattava ja vasemmalla se on käytännössä aortan paine. Sentraalista verenkiertoa säädellään muuttamalla minuuttitilavuutta, ääreisverenkierron vastusta ja laskimopaluuta. Verenkierron säätelyyn osallistuu myös autonominen hermosto. Sympaattisen hermoston aktivaatio lisää sydämen sykettä, supistumisvireyttä ja supistaa verisuonia. Parasympaattinen hermoston aktivaatio pääosin hidastaa sykettä. Ortostaattinen vaste pystyasentoon noustessa aktivoi autonomisen sympaattisen hermoston. Pystyasennossa sydämen syke nousee, ääreisverenkierron vastus kasvaa, ja nämä muutokset estävät verenpaineen laskun. (1,2) Miehet ja naiset reagoivat eri tavalla pystyasentoon siten, että miehillä on raportoitu sympaattisen hermoston aktivaation olevan naisia suurempaa (3). Minuuttitilavuusindeksin normaaliarvot ovat 2,5–3,5 l/min/m² ja ääreisverenkierron vastuksen normaaliarvot ovat 900–1500 dyn*s/cm⁵ (2).

Systolen aikana sydän pumpppaa verta aorttaan, josta lähtee liikkeelle volyymiaalto ja tätä huomattavasti nopeammin etenevä paineaalto. Etenkin paineaallon (nimitetään yleensä pulssiaalloksi) etenemisnopeuteen vaikuttaa mm. valtimoiden jäykkyys. Pulssiaalto heijastuu valtimoiden haarautumiskohdista takaisin sydämeen päin, joka parantaa sepelvaltimoiden perfuusiota diastolen aikana. Valtimoiden jäykistyessä esimerkiksi ikääntymisen vuoksi pulssiaallon nopeus kasvaa ja se palautuu sydämeen nopeammin, joten tämä hyödyllinen vaikutus

diastolen aikana vähenee. Normaalina pidettävä pulssiaallon etenemisnopeuden arvo 10 m/s, mutta suure on vahvasti riippuvainen iästä (4). Augmentaatioindeksillä kuvataan takaisin heijastuvan paineaallon prosenttiosuutta pulssipaineesta (1,5). Augmentaatioindeksi kasvaa noin 60-vuotiaaksi asti ja se on yleensä suurempi naisilla kuin miehillä. Normaaliarvot ovat ikäriippuvaisia. Augmentaatioindeksin tarkkuutta voidaan parantaa suhteuttamalla se sykkeeseen. Aortan jäykistyminen nostaa systolista painetta ja aikaistaa pulssiaallon paluuta, mitkä kuormittavat sydäntä. (5)

Tupakoinnin yleisyys

Maailmassa tupakkaan liittyviin sairauksiin kuolee vuosittain noin 5 miljoonaa ihmistä, jonka lisäksi passiivinen tupakointi aiheuttaa vuosittain noin 600 000 ennen aikaista kuolemaa (6). Tupakointiin liittyviin sairauksiin vuonna 2030 arvioidaan kuolevan 8.3 miljoonaa ihmistä (7). Kehittyneissä maissa tupakka on yksi tärkeimmistä sairastavuuden syistä (8).

Suomalaisista noin 20 % tupakoi päivittäin. Vuonna 2011 15–64 -vuotiaista miehistä 22 % ja naisista 15 % tupakoi päivittäin. Nuorista miehistä 12 % ja naisista 14 % tupakoi päivittäin. Tupakoimattomien altistuminen tupakansavulle on vähäistä Suomessa. (9) Suomalaisten terveyskäyttäytymistä tutkivassa tutkimuksessa havaittiin, että jopa 70 % yli 100 savuketta elämänsä aikana tupakoineista oli aloittanut tupakoinnin alle 19-vuotiaana. Noin 5 % käyttää nuuskaa päivittäin tai satunnaisesti (10). Suomalaisista tupakoivista miehistä 63 % ja naisista 41 % haluaisi lopettaa tupakoinnin, ja miehistä 36 % ja naisista 41 % oli yrittänyt vakavasti lopettaa tupakoinnin (9).

Tupakka ja riippuvuus

Tupakansavussa on yli 4000 yhdistettä, joista ainakin 50 on karsinogeenisia. Lisäksi tupakansavussa on monia myrkyllisiä ja ärsyttäviä yhdisteitä. Tupakansavu voidaan jakaa päävirran savuun, joka muodostuu tupakan palavassa päässä henkeen vetämisen yhteydessä, ja sivuvirran savuun, joka vapautuu ympäristöön. Tupakansavussa on mm. bentseeniä, arsenikkia, kromia, nikkeliä, formaldehydiä, kadmiumia, häkää, nikotiinia, typen oksideja, ammoniakkia, vetysyanideja ja tervaa. (11) Eniten tupakansavussa on nikotiinia, tervaa ja häkää (12).

Nikotiini on tärkein tupakkariippuvuuden syntyyn vaikuttava tekijä. Se imeytyy nopeasti keuhkoverenkiertoon ja kulkeutuu myös aivoihin nopeasti. Nikotiini sitoutuu nikotiinireseptoreihin, joita on keskus- ja ääreishermostossa. Tupakkariippuvuuden kannalta keskushermostovaikutukset ovat merkittävimmät. Nikotiini vaikuttaa kuitenkin myös autonomisissa ganglioissa ja lisämunuaisessa. (12) Tupakkariippuvuuden syntyä vaikuttavat välittäjäaineista erityisesti dopamiini, glutamaatti ja gamma-aminovoihappo (13). Nikotiinin aikaansaama hermovälittäjäaineiden erittyminen saa aikaan hyvän olon tunteen ja piristävän tai rentouttavan vaikutuksen. Vieroitusoireet aiheutuvat hermostossa ja hermovälittäjäainepitoisuuksissa tapahtuneista muutoksista. (12) Nikotiiniriippuvuus on suurin syy, miksi tupakointia ei lopeteta. Nikotiinin vieroitusoireet ovat pahimmillaan 1-2 päivää lopettamisen jälkeen ja ne helpottavat seuraavien viikkojen aikana. (14)

Tupakoinnin haitalliset terveysvaikutukset

Keuhkohtaumatauti ja keuhkosyöpä ovat tunnettuja tupakkaan liittyviä sairauksia. Tupakansavu aiheuttaa keuhkoissa epiteelin läpäisevyyden lisääntymistä, värekarvallisten solujen toimintahäiriöitä, neutrofiilien ja pikarisolujen määrän kasvua, limarauhasten koon kasvua ja keuhkoputkien hyperreaktiviteettia. (15) Tupakoitsijoilla on suurentunut riski saada hengitystieinfektioita ja ne saattavat kestää kauemmin kuin tupakoimattomilla (16). Lisäksi vanhempien tupakointi lisää lapsen riskiä sairastua alempien hengitysteiden infektoihin (17). Tupakointi lisää pään ja kaulan alueen syövän, keuhko-, virtsarakko-, munuais-, eturauhas-, kohdunkaula-, rinta- ja suolistosyövän riskiä. Tupakointi heikentää syöpään sairastuneen ennustetta, lisää syöpähoitojen sivuvaikutuksia ja huonontaa syövän hoitotuloksia. (18) Tupakointi heikentää myös haavojen paranemista. Se vähentää kudosten hapensaantia, heikentää ihon rakennetta ja lisää haavainfektioriskiä. (19) Tupakalle altistuminen 15–20 vuoden ajan lisää terveyshaittoja ja ennen aikaista kuolleisuutta (20). Tupakointi vaikuttaa myös lääkeainemetaboliaan. Tupakointi vaikuttaa eräiden verenpaine- ja rytmihäiriölääkkeiden esim. beetasalpaajien ja varfariinin metaboliaan. (21)

Häkä

Ihmisen kudokset tuottavat jatkuvasti pieniä määriä häkää. Häkä on tärkeä signaalimolekyyli. Se suojaa soluja mm. apoptoosilta ja oksidatiiviselta stressiltä, millä saattaa olla vaikutusta sydän- ja

verisuonisairauksien patogeneesiin. Häkä ja sitä vapauttavat molekyylit estävät suonten sileän lihaksen proliferaatiota. Eläinmalleissa on todettu, että häällä on anti-inflammatorisia ominaisuuksia. (22) Häkä voi aiheuttaa vasodilataatiota tai vasokonstriktiota. Aiheesta on kuitenkin ristiriitaisia julkaisuja (22). Häkä toisaalta saattaa estää mm. angiotensiini II aiheuttamaa vasokonstriktiota (23). Häkä pieninä pitoisuuksina lisää typpioksidia (NO), mutta suurempina pitoisuuksina se estää typpioksidaasia. Häkä ja typpioksidi aktivoivat guanylaattisyklaasia, joka tuottaa syklistä guanosiinimonofosfaattia (cGMP), mikä saa aikaan vasodilataation. Liiallinen häkäpitoisuus saattaa heikentää endogeenista NO tuottoa, joka aiheuttaa verisuonten puutteellista relaksaatiota ja voi nostaa verenpainetta. Jos endogeeninen NO tuotto on vähäistä, häällä on todennäköisimmin hyödyllinen vaikutus. (23)

Häkä toimii viestimolekyylinä myös aivoissa. Se vaikuttaa nucleus tractus solitariukseen, jossa afferentit säikeet baroreseptoreista ja kemoreseptoreista synapsoivat ensimmäisen kerran. Siten häkä ja sitä vapauttavat aineet voivat heikentää barorefleksin herkkyyttä. (23)

Sydän- ja verisuonisairaudet

Tupakoinnin lopettaminen on vaikuttavaa ja kustannustehokasta sydän- ja verisuonisairauksien hoidossa. Tupakoinnin lopettamisesta on hyötyä sepelvaltimotaudin primaari- ja sekundaaripreventiossa. (20) Tupakointi lisää epästabiliin angina pectoriksen, äkkikuoleman ja sydäninfarktin riskiä merkittävästi (15,24,25). Tupakointi aiheuttaa sepelvaltimoiden vasokonstriktiota, sepelvaltimoiden spasmeja ja lisääntynyttä sepelvaltimoiden virtausvastusta, mikä vähentää sydämen verenkiertoa. Lisäksi tupakointi lisää sydänlihaksen hapentarvetta. (24) Tupakointi aiheuttaa myös hypoksiaa. Kun häkä sitoutuu hemoglobiiniin, veren happipitoisuus laskee. Tupakointi myös nostaa verenpainetta ja sykettä, jolloin sydämen työmäärä ja hapentarve kasvaa. (25)

Tupakointi lisää sydän- ja verisuonitautien riskiä erilaisin mekanismein. Tupakointi lisää tromboositaipumusta ja vähentää fibrinolyysiä. (25) Tupakoitsijoilla oli suurempi fibrinogeenipitoisuus ja verihiutaleiden aktivaatiota kuvaavan markkerin pitoisuus (11-dehydrotromboksaani B2) (26). Tulehdukseen liittyvät biomarkerit, kuten leukosyytit määrä ja CRP, ovat koholla tupakoitsijoilla (25,26). Akuutti tupakointi heikentää verisuonten vasodilataatiota ja NO synteesiä. Tupakointi heikentää endoteeli-riippuvaista vasodilataatiota ja in vitro mallissa myös NO tuottoa

vähentämällä eNOS ekspressiota. (27) Tupakointi lisää myös sileän lihaksen proliferaatiota (25). Tupakointi aiheuttaa lisäksi insuliiniresistenssiä ja kompensatorista hyperinsulinemiaa. Nämä saattavat olla yhteydessä endoteelin dysfunktioon. Insuliiniresistenssi, hyperlipidemia ja endoteelin dysfunktio lisäävät sydän- ja verisuonitautien riskiä. (28) Nämä muutokset elimistössä altistavat aterotromboottisille sairauksille (25).

Ateroskleroosi

Tupakointi saattaa lisätä ateroskleroosin etenemistä 50 %. Tupakoinnin vaikutus on suurempi diabeetikoilla ja hypertensiivisillä potilailla. Askivuosilla havaittiin olevan yhteys ateroskleroosin etenemiseen. Aktiivinen ja passiivinen tupakointi lisää kaulavaltimon seinämän paksuutta. (29)

Tupakointi lisää protromboottisia tekijöitä, verihiutaleiden aktivaatiota, lipidien peroksidaatiota, adheesio- ja inflammaatiomolekyylejä ja sileälihassolujen proliferaatiota, ja vähentää fibrinolyysiä sekä heikentää verisuonten vasodilataatiota. Tupakointi lisää myös oksidatiivista stressiä, leukosyyttien aktivaatiota ja vapaiden radikaalien määrää. (25) Tupakointi vaikuttaa epäedullisesti lipidiprofiiliin. Kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli ja triglyseridi arvot ovat koholla tupakoitsijoilla, mutta HDL-kolesteroli on alhaisempi kuin ei-tupakoitsijoilla. (26,30) Ateroskleroosin tavallisimpia ilmentymiä ovat sepelvaltimotauti, aivohalvaus ja alaraajojen tukkiva valtimotauti.

Aivoverenkiertohäiriöt

Tupakoitsijoilla on noin 2-3 -kertainen riski saada aivohalvaus kuin tupakoimattomilla. Puolet aivohalvauksista olisi estettävissä, jos tupakointia ei aloitettaisi. (31) Tupakoitsijat saavat iskeemisen aivohalvauksen todennäköisemmin ennen 70 ikävuotta ja nuorempina kuin tupakoimattomat, jotka saavat aivohalvauksen todennäköisimmin yli 70-vuotiaina. (32) Eräässä tutkimuksessa aivohalvausriskin on havaittu olevan kohonnut vielä 20 vuotta lopettamisen jälkeenkin (31), mutta joissakin tutkimuksissa on havaittu, että riski palautuu tupakoimattomien tasolle 5-15 vuoden jälkeen lopettamisesta (33)

Perifeerinen valtimosairaus

Tupakointi lisää perifeerisen valtimosairauden riskiä merkittävästi. Perifeerisen valtimosairauden yleisyys 55–74-vuotiailla on noin 30 %. Se on yhteydessä sepelvaltimotautiin ja aivohalvauksiin. (34) Oireisen perifeerisen valtimosairauden yleisyys tupakoitsijoilla on 2,3-kertainen verrattuna tupakoimattomiin. Riski on annos-riippuvainen. Myös entisillä tupakoitsijoilla on suurentunut perifeerisen valtimosairauden riski. (35) Klaudikaatio saattaa olla merkki yleistyneestä ateroskleroosista (36). Potilailla, joilla oli klaudikaatio-oireita, oli suurentunut sepelvaltimotautiin ja aivoverenkiertohäiriöihin liittyvä kuolleisuus, mutta muu kuin sydän- ja verisuonitautikuolleisuus ei ollut lisääntynyt (37). Klaudikaatiosta kärsivillä sepelvaltimotauti on 2-4 kertaa yleisempi kuin henkilöillä, joilla ei esiinny klaudikaatiota. Puolella katkokävelypotilaista on myös angina pectoris-oireita ja potilailla, joilla on angina pectoris-oireita, on 6-kertaa todennäköisemmin klaudikaatiota (34).

Hypertensio

Hypertension ja tupakoinnin yhteydestä on esitetty ristiriitaisia tuloksia. Wadsworthin ym. (1985) tutkimuksessa tupakoinnin ja hypertension välillä ei ollut selkeää yhteyttä, mutta tupakoivilla miehillä oli korkeampi systolinen paine kuin tupakoimattomilla. Diastolisen paineen havaittiin olevan yhteydessä tupakoinnin määrään miehillä, mutta tupakoitsijoiden ja tupakoimattomien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa diastolisessa paineessa. Naisilla ei havaittu eroja tupakoitsijoiden ja tupakoimattomien verenpaineissa, mutta paljon tupakoivia naisia oli vähemmän kuin paljon tupakoivia miehiä. Tuloksiin saattoi vaikuttaa myös se, että alkoholin käyttöä ei huomioitu. (38) Lee ym. (2001) tutkimuksessa havaittiin tupakoimattomilla ja tupakoinnin lopettaneilla korkeammat verenpaineet kuin tupakoitsijoilla (39). Niskanen ym. (2004) tutkimuksessa havaittiin, että miehille, jotka polttivat yli 20 savuketta päivässä, kehittyi 2-kertaa todennäköisemmin hypertensio kuin tupakoimattomille (40). Painon nousu, erityisesti keskivartalolihavuus, tupakoinnin lopettamisen jälkeen saattaa heikentää tupakoinnin lopettamisen hyödyllistä vaikutusta verenpaineeseen (40). Bowman ym. (2007) tutkimuksessa havaittiin merkittävä hypertensioriski naisilla, jotka polttivat yli 15 savuketta päivässä. Tupakoinnin aiheuttaman hypertension riski oli selkeämpi, jos naisella oli normaali painoindeksi ja matala tai normaali verenpaine (41).

Dalla Vecchia ym. (2004) tutkimuksessa havaittiin kroonisilla tupakoitsijoilla endoteelista riippuvaisen vasodilataation mikroverisuonissa olevan heikentynyt, mutta vasodilataation havaittiin palautuvan akuutisti tupakoinnin jälkeen (42). Tämä saattaisi johtua nikotiinin akuutista vaikutuksesta NO syntaasiin, jolloin NO vapautuisi endoteelista, tai sydämen stimuloitumisesta seuraavan veren virtauskuormituksen aiheuttamasta NO vapautumisesta endoteelista. Krooninen tupakointi oli myös yhteydessä ihon verisuonten vasodilataatioon levossa ennen tupakointia. Tämä saattaa vähentää tupakoinnin aiheuttamaa verenpaineen nousua. (42,43)

Autonominen hermosto

Tarkkaa mekanismia, jolla tupakointi aiheuttaa akuutteja vaikutuksia sydän- ja verenkiertoelimistöön, ei vielä täysin tunneta. Autonominen hermoston aktivoituminen vaikuttaisi olevan yksi niistä.

Tupakointi voi nostaa akuutisti verenpainetta ja syketaajuutta (44-48). Tupakointi myös lisäsi eräissä tutkimuksissa plasman katekoliamiinien pitoisuutta (24,44,46). Tupakoinnin akuutit vaikutukset kestävät ainakin 30 minuuttia (44). Narkiewicz ym. (1998) havaitsivat, että jos tupakoinnin aiheuttama verenpaineen nousu estettiin nitroprussidilla, sympaattinen aktiivisuus kasvoi lihaksesta mitattuna. Kun verenpaineen nousua ei estetty, sympaattinen aktiivisuus laski lihaksesta mitattuna tupakoitsijoilla, joilla ei ollut pitkäaikaissairauksia (46).

Grassin ym. (1994) tutkimuksessa pohdittiin, että tupakointiin saattaa liittyä sentraalinen sympaattisen hermoston inhibitio, joka johtuu baroreseptorirefleksistä, joka aktivoituu verisuonten vasokonstriktion ja verenpaineen nousun vaikutuksesta (44). Tupakointi saattaa myös lisätä katekoliamiinien vapautumista ja/tai niiden inaktivoituminen hidastuu. Tupakointi saattaa myös heikentää baroreseptorirefleksiiä, jolloin sympaattisen hermoston aktiivisuus ei vähene normaalisti verenpaineen noustessa. Perifeerisen adrenergisen aktivaation ja barorefleksin heikentymisen takia tupakointi saattaa aikaansaada sympaattisen hermoston lisääntyneen aktiivisuuden. (44)

Ikä vaikuttaa tupakoinnin aiheuttamaan sympaattisen hermoston aktivoitumiseen. Kun sympaattista aktiivisuutta mitattiin lihaksesta, keski-ikäisillä aktiivisuus ei vähentynyt tupakoinnin jälkeen ja syke nousi vähemmän kuin nuorilla. Nuorilla sen sijaan sympaattinen aktiivisuus väheni tupakoinnin jälkeen. Verenpaine nousi molemmissa ryhmissä suunnilleen saman verran. Keski-

ikäisillä verenpaineen nousu johtui pääasiassa vasokonstriktiosta ja nuorilla minuuttitilavuuden kasvusta. (48) Nuorilla tupakoitsijoilla, joilla ei ollut pitkäaikaissairauksia, sympaattinen aktiivisuus vähentyi barorefleksin vuoksi. Sepelvaltimotautia sairastavilla, joilla baroreseptorirefleksin herkkyys on alentunut, sympaattinen aktiivisuus kasvoi (49). Hypertensiivisillä tupakoitsijoilla on havaittu lisääntynyt sympaattinen aktiivisuus 12 tunnin tupakasta pidättäytymisen jälkeen, mikä viittaa krooniseen sympaattisen hermoston aktivoitumiseen (45).

Valtimoiden jäykkyys ja sen arviointi

Tupakointi lisää sydän- ja verisuonisairauksia. Valtimot jäykistyvät ikääntyessä (5), mutta tupakointi kiihdyttää tätä prosessia entisestään (50). Valtimoiden jäykkyys ja suurentuneet sentraaliset paineheijastumat ovat yhteydessä ikääntymiseen, verenpaineeseen, sukupuoleen sekä klassisiin sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöihin, kuten lihavuuteen, tupakointiin, hypertensioon, hyperkolesterolemiaan, diabetekseen ja korkeaan CRP:hen. Valtimoiden jäykkyys ja suurentuneet sentraaliset paineheijastumat ovat suurentuneet muissakin sairauksissa kuin sydän- ja verisuonisairauksissa, kuten munuaisten vajaatoiminnassa, systeemisissä vaskuliiteissa, nivelreumassa ja systeemisessä lupus erythematosuksessa (SLE). (51)

Valtimoiden jäykkyyttä voidaan arvioida mm. pulssiaallon etenemisnopeuden ja pulssiaallon muodon, ultraäänen ja magneettikuvauksen avulla (52). Näitä menetelmiä voidaan käyttää sydän- ja verisuonitautien riskin arvioimiseen, mutta niiden avulla voidaan myös osoittaa kohde-elinvaurioita (51). Pulssiaallon muodon avulla voidaan arvioida verisuonivaurioita jo prekliinisessä vaiheessa kroonisilla tupakoitsijoilla (53).

Kaulavaltimon ja reisivaltimon välinen ('carotis-femoraalinen') pulssiaallon etenemisnopeus (pulse wave velocity, PWV) on kultainen standardi mitattaessa valtimoiden jäykkyyttä, ja tämän suureen yhteydestä kardiovaskulaarisairauksiin on eniten epidemiologista näyttöä. Pulssipaineen ja augmentaatioindeksin analyysin avulla saadaan informaatiota periferiasta heijastuneista aalloista (51). Aortan pulssiaallon etenemisnopeus ennustaa hyvin kuolleisuutta ja tulevia sydän- ja verisuonitapahtumia. Pulssiaallon etenemisnopeuden kyky ennustaa näitä on parempi, jos henkilöllä on suuri sydän- ja verisuonisairausriski (54).

Tupakointi lisää myös akuutisti valtimojäykkyyttä hypertensiivisillä tupakoivilla miehillä. Heillä tupakoinnin vaikutus pulssiaallon etenemisnopeuteen on pidempikestoinen kuin normotensiivisillä miehillä. (55) Tupakoinnilla ja hypertensiolla on synerginen haitallinen vaikutus valtimojäykkyyteen (56).

Nuorilla, jotka tupakoivat aikuisikään asti, havaittiin samanaikaisesti kohonnut valtimojäykkyys, lievä inflammaation lisääntyminen ja endoteelin toiminnan häiriö (57). Nuorilla terveillä tupakoitsijoilla havaittiin augmentaatioindeksin kasvu, joka oli suhteutettu sykkeeseen 75/min (AIx@75), ja sydänlihaksen hapensaannin ja kulutuksen suhteen (SEVR) lasku fyysisen aktiivisuuden jälkeen verrattuna tupakoimattomiin (58). Tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että jo nuorilla tupakoitsijoilla on muutoksia sydän- ja verisuonielimistössä, jotka eivät tulleet esiin levossa mutta korostuvat verenkiertoelimistön kuormituksen yhteydessä (58).

Passiivinen tupakointi

Myös passiivinen tupakointi lisää sydän- ja verisuonisairauksien riskiä. Passiivinen tupakointi lisää verihiutaleiden aktiivisuutta, valtimoiden jäykkyyttä, ateroskleroosia, oksidatiivista stressiä ja vähentää endoteeliriippuvaista vasodilataatiota ja sydämen parasympaattisten hermojen aktiivisuutta. Lisäksi passiivinen tupakointi lisää insuliiniresistenssiä, vähentää HDL-kolesterolin pitoisuutta ja lisää LDL-kolesterolin hapettumista. Tupakansavulle altistuvilla erilaiset tulehdustekijät ovat elimistössä lisääntyneet. Krooninen inflammaatio altistaa sydän- ja verisuonisairauksille. (59)

Nuuska

Nuuskaa käyttävät pääasiassa miehet. Lisäksi nuuskan ja savukkeiden yhteiskäyttö on yleistä. Nuuskassa oleva nikotiini nostaa verenpainetta ja sykettä, mutta nuuskan aiheuttama nikotiinipitoisuuden nousu säilyy elimistössä huomattavasti kauemmin kuin savukkeen aiheuttama. Nuuska aiheuttaa suussa limakalvovaurioita, ikenien vetäytymistä ja hammaskaulojen paljastumista. Nuuska on yhdistetty erityisesti suun- ja nielunsyöpiin, mutta myös haima-, ruokatorvi- ja mahasyöpään. Nuuskan käyttöön liittyy myös suurentuneeseen sydäninfarktin ja aivohalvauksen riskiin. Lisäksi nuuskaa käyttävillä on 60 % suurempi riski sairastua metaboliseen oireyhtymään. (60)

Tupakoinnin lopettamisen hyödyt

Tupakoinnin lopettamisen hyödyt alkavat heti tupakoinnin loputtua. Noin 2 tunnin jälkeen nikotiinin pitoisuus on puolittunut ja 2-8 tunnin jälkeen hiilimonoksidin pitoisuus on puolittunut. Päivien ja viikkojen aikana veritulpan, koronaarivaltimoiden spasmin ja rytmihäiriöiden riski vähenee. (14) Keuhkojen toiminta paranee mitattavasti 2-3 kuukauden päästä tupakoinnin lopettamisesta (61).

Tupakoitsijoilla on 3-4-kertainen riski saada iskeeminen sydäntapahtuma. Sydäninfarktin riski puolittuu 1-2 vuoden kuluttua lopettamisesta, ja 3 vuoden kuluttua tupakoinnin lopettamisesta riski on sama kuin tupakoimattomilla. Noin 15 vuoden kuluttua lopetuksesta sepelvaltimotaudin riski on palautunut tupakoimattomien tasolle (14). Aivohalvausriski palautuu tupakoimattomien tasolle 5-15 vuoden kuluttua (33), mutta eräässä tutkimuksessa aivohalvausriski oli koholla 20 vuoden jälkeenkin tupakoinnin lopettamisesta (31).

Tupakoinnin lopettajilla paino nousee usein. Painon nousu on keskimäärin 2 kg 80 %:lla lopettajista. Painonnousu on melko vähäinen, joten se ei ole merkittävä terveysriski (14). Endoteelin toimintahäiriö vähenee ja veren virtauksesta riippuva vasodilataatio paranee merkittävästi jo vuoden kuluttua tupakoinnin lopettamisesta, mikä saattaa olla osa tekijänä sydän- ja verisuonitautisairauksien riskin vähenemisessä (62). Valtimojäykkyys palautuu tupakoimattomien tasolle noin 10 vuoden jälkeen lopettamisesta hypertensiivisillä potilailla (63). Jo 6 kuukautta lopettamisesta paljon tupakoineilla valtimoiden jäykkyys, paineaallon heijastuminen periferiasta ja pulssipaineen amplifikaatio vähenivät ja myös verenpaine laski (64).

Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksen aineisto on peräisin DYNAMIC-tutkimuksesta (PSHP:n eettisen toimikunnan lupa R06086M). Käytetystä aineistosta on poissuljettu henkilöt, joilla on sydän- ja verenkiertoelimistöön suoraan vaikuttavia lääkkeitä. Tutkittavia rekrytoitiin tutkimukseen erilaisin keinoin. Tampereen yliopiston ja Tampereen yliopistollisen sairaalan henkilökunnalle jaettiin tiedotteita tutkimuksesta ja paikallisessa lehdessä julkaistiin ilmoitus tutkittavien rekrytoimiseksi. Varalan Maratonkouluun

osallistuvia informoitiin tutkimuksesta. Tutkittavat, jotka ottivat yhteyttä tutkimushoitajiin, otettiin tutkimukseen.

Lääkäri tutki ja haastatteli kaikki tutkittavat. Haastatteluissa selvitettiin tutkittavan nykyinen ja aikaisempi tupakointi, alkoholinkäyttö, fyysinen aktiivisuus, lähisukulaisten sydän- ja verisuonisairaudet, tutkittavan sairaudet ja lääkitykset. Verinäytteistä määritettiin glukoosi, natrium, kalium, kreatiniini, triglyseridit, HDL- kolesteroli, LDL- kolesteroli ja perusverenkuva 12 tunnin paaston jälkeen. Kaikilta tutkittavilta mitattiin verenpaine ja otettiin 12-kytkentäinen EKG. Kreatiniinista laskettiin estimoitu GFR käyttäen Rulen kaavaa (65).

Pulssiaaltoanalyysi

SphygmoCor-laitteiston tonometrisella sensorilla määritettiin varttinävaltimosta verenpaine ja pulssiaallon muoto. Varttinävaltimon verenpaine kalibroitiin noin 2,5 minuutin välein vastakkaisesta olkavarresta mitatulla verenpaineella. Lisäksi määritettiin syke, aortan pulssipaine, aortan verenpaine, augmentaatioindeksi, augmentaatioindeksi suhteutettuna 75/min sykkeeseen (AIx@75) ja kammioden ejektion kesto.

Koko kehon impedanssikardiografia

CircMon-laite mittaa kehon impedanssia. CircMon-laitteella määritettiin noninvasiivisesti iskutilavuus, syke, minuuttitulavuus ja pulssiaallon etenemisnopeus. Pulssiaallon etenemisnopeus määritettiin aortan kaaren seudun ja arteria poplitean seudun väliltä evaluoimalla pulssiaallon kulkemamatka ja siihen kulunut aika. Pulssiaallon etenemisnopeutta voitiin arvioida luotettavasti vain makuuasennossa. Ääreisverenkierron vastusindeksi määritettiin varttinävaltimon verenpaineen ja minuuttitulavuuden, joka oli suhteutettu kehon pinta-alaan (CI), avulla. Pulssiaaltoanalyysin ja impedanssikardiografian on todistettu antavan toistettavia tuloksia. (66)

Tilastolliset menetelmät

Tilastollisessa analyysissä käytettiin SPSS ohjelmaa (versiot 17 ja 20). Hemodynamiikan tulokset analysoitiin toistettujen mittausten varianssianalyysillä. Post-hoc-testinä käytettiin Bonferronin testiä. Kuvaajissa on käytetty hajontalukuna keskiarvon keskivirhettä 1 (SE). Taulukoissa on

esitetty keskiarvo ja keskiarvon keskivirhe. Analysointiin käytettiin soveltuvin osin myös Chi² testiä eli Pearsonin χ^2 -testiä ja t-testiä. P-arvoa alle 0,05 pidettiin tilastollisesti merkittävänä. Vakioinneissa käytetty kovariaatteina vähintään sukupuolta, ikää, BMI:tä ja tupakointia.

Aineisto

Aineistossa oli kaikkiaan 583 henkilöä, jotka jaettiin kolmeen ryhmään tupakointitilastaan perusteella. Heistä 334 oli tupakoimattomia (57,3 %), joista 155 oli miehiä ja 179 oli naisia. Tupakoitsijoita oli 71 (12,2 %), joista 38 oli miehiä ja 33 oli naisia, ja entisiä tupakoitsijoita oli 178 (30,5 %), joista 102 oli miehiä ja 76 oli naisia. Ryhmät olivat iän ja sukupuolijakauman suhteen samankaltaisia. Tupakoimattomien ja tupakoitsijoiden keski-ikä oli 45 (± 1 SE) vuotta ja entisten tupakoitsijoiden keski-ikä oli 47 (± 1 SE) vuotta (Taulukko 1). Tupakoitsijat polttivat keskimäärin 9 (± 1 SE) savuketta päivässä ja olivat tupakoineet keskimäärin 17 (± 1 SE) vuotta. Entiset tupakoitsijat olivat olleet keskimäärin 13 (± 1 SE) vuotta polttamatta. Tupakoidessaan he olivat polttaneet keskimäärin 11 (± 1 SE) savuketta päivässä keskimäärin 12 (± 1 SE) vuoden ajan. Vastaanotolla mitatussa verenpaineessa oli ero ryhmien välillä. Diastolinen verenpaine oli korkein entisten tupakoitsijoiden ryhmässä. Ero oli tilastollisesti merkittävä verrattuna tupakoimattomiin ja tupakoitsijoihin. Sydämen leposykkeessä ei ollut eroja ryhmien välillä (Taulukko 1).

Taulukko 1: Demografiset tiedot ja verenpaine vastaanotolla.

	Tupakointi		
	Tupakoimattomat	Tupakoitsijat	Entiset tupakoitsijat
	Keskiarvo \pm SE	Keskiarvo \pm SE	Keskiarvo \pm SE
Ikä	45 \pm 1	45 \pm 1	47 \pm 1
BMI (kg/m ²)	26,2 \pm 0,2	26,1 \pm 0,5	28,0 \pm 0,3*†
Vyötärön ympäryys (cm)	91 \pm 1	92 \pm 2	97 \pm 1*†
Syke (lyöntiä/min)	67 \pm 1	68 \pm 1	67 \pm 1
Systolinen verenpaine (mmHg)	139 \pm 1	137 \pm 3	144 \pm 2
Diastolinen verenpaine (mmHg)	88 \pm 1	86 \pm 1	91 \pm 1*†

* p < 0,05 verrattuna tupakoimattomiin

† p < 0,05 verrattuna tupakoitsijoihin

Laboratoriokokeet

Leukosyytit olivat koholla tupakoitsijoilla verrattuna muihin ryhmiin, mutta CRP-arvoissa ei ollut eroja ryhmien välillä (Taulukko 2). Hemoglobiini, trombosyytit, kreatiniini ja maksa-arvot (ALAT ja AFOS) eivät tilastollisesti merkittävästi eronneet ryhmien välillä. Tupakoimattomilla oli matalampi kolesteroliarvo verrattuna muihin ryhmiin. HDL-kolesterolissa ei ollut eroja ryhmien välillä, mutta LDL-kolesteroli oli korkeampi tupakoitsijoiden ja entisten tupakoitsijoiden ryhmissä kuin tupakoimattomien ryhmässä. Triglyseridipitoisuus ja paastosokeri olivat korkeampia tupakoitsijoilla verrattuna tupakoimattomiin. Paastoverensokeri oli korkeampi entisillä tupakoitsijoilla verrattuna tupakoimattomiin (Taulukko 2).

Taulukko 2: Laboratoriokokeiden tulokset.

	Tupakointi		
	Tupakoimattomat	Tupakoitsijat	Entiset tupakoitsijat
	Keskiarvo±SE	Keskiarvo±SE	Keskiarvo±SE
Hemoglobiini (g/l)	143±1	146±1	145±1
Leukosyytit (x10 ⁹ /l)	5,7±0,1	6,9±0,3*‡	5,6±0,1
MCV (fl)	88±0	91±1*‡	89±0*
Trombosyytit (x10 ⁹ /l)	262±3	258±5	259±4
CRP (mg/l)	1,5±0,1	1,8±0,4	1,9±0,3
Kokonaiskolesteroli (mmol/l)	5,0±0,1	5,4±0,1*	5,3±0,1*
HDL-kolesteroli (mmol/l)	1,6±0,0	1,6±0,1	1,5±0,0
LDL-kolesteroli (mmol/l)	2,9±0,1	3,2±0,1*	3,2±0,1*
Triglyseridit (mmol/l)	1,2±0,0	1,6±0,2*	1,3±0,1
Glukoosi (mmol/l)	5,4±0,0	5,6±0,1*	5,5±0,0*
Kreatiniini (µmol/l)	74±1	71±2	74±1
eGFR (ml/min/1.73m ²)	111,0±0,8	114,7±1,7	111,2±1,0

* p< 0,05 verrattuna tupakoimattomiin

‡ p< 0,05 verrattuna entisiin tupakoitsijoihin

Hemodynamiikan mittausten tulokset

Taulukoissa 3 ja 4 olevat keskiarvot ovat makuulla ja pystyssä mitattujen 5-minuutin mittaisten vaiheiden viimeisen kolmen minuutin keskiarvoja. Makuuasennossa ei havaittu merkitseviä eroja

värtinävaltimosta mitatuissa verenpaineissa. Aortan systolinen paine oli korkeampi entisten tupakoitsijoiden ryhmässä kuin tupakoimattomilla. Kokoon suhteutettu sydämen minuuttitilavuus oli merkittävästi suurempi tupakoitsijoilla kuin muissa ryhmissä. Entisten tupakoitsijoiden sydämen minuuttitilavuus oli vähäisempi kuin tupakoimattomien. Kokoon suhteutettu iskuilavuus oli merkittävästi pienempi tupakoitsijoilla verrattuna muihin ryhmiin. Entisillä tupakoitsijoilla oli korkein ääreisverenkierron vastus. Augmentaatioindeksi oli suurempi entisillä tupakoitsijoilla kuin tupakoimattomilla, mutta kun se suhteutettiin 75/min sykkeeseen (AIx@75) ei ryhmien välillä havaittu eroja. Pulssiaallon etenemisnopeus oli suurin entisten tupakoitsijoiden ryhmässä verrattuna muihin ryhmiin.

Taulukko 3: Hemodynamiikan mittaustuloksia makuuasennossa.

Vaihe 1 (makuulla)	Tupakointi		
	Tupakoimattomat	Tupakoitsijat	Entiset tupakoitsijat
	Keskiarvo±SE	Keskiarvo±SE	Keskiarvo±SE
Syke (lyöntiä/minuutti)	64±1	64±1	63±1
Verenpaine (mmHg)			
A.radialis systolinen	133±1	132±2	137±2
A.radialis diastolinen	77±1	78±2	80±1
Aortan systolinen	121±1	121±2	126±2*
Aortan diastolinen	78±1	79±2	81±1
Aortan pulssipaine (mmHg)	42±1	42±1	45±1*
AIx@75 (%)	17,0±0,7	19,5±1,4	19,2±0,9
Minuuttitilavuusindeksi (l/min/m ²)	2,93±0,03‡	3,11±0,08*‡	2,81±0,04
Iskuilavuusindeksi (ml/m ²)	46±0	49±1*‡	45±0
Ääreisverenkierron vastusindeksi (dyn*s/cm ⁵ *m ²)	2572±31	2465±75	2790±48*†
Pulssiaallon etenemisnopeus (m/s)	8,4±0,1	8,0±0,2	8,9±0,2*†
Ejektion kesto (ms)	328±1	324±2	331±2

* p< 0,05 verrattuna tupakoimattomiin

† p< 0,05 verrattuna tupakoitsijoihin

‡ p< 0,05 verrattuna entisiin tupakoitsijoihin

Pystyasennossa arteria radialiksen ja aortan systolinen ja diastolinen verenpaine olivat korkeimpia entisten tupakoitsijoilla verrattuna tupakoimattomiin. Arteria radialiksen systolinen paine oli korkeampi entisillä tupakoitsijoilla verrattuna tupakoitsijoihin. Kokoon suhteutettu sydämen minuuttitulavuus oli suurin tupakoitsijoilla verrattuna muihin ryhmiin. Ääreisverenkierron vastus oli korkein entisillä tupakoitsijoilla. AIx@75:llä oli tilastollinen ero tupakoitsijoiden ja tupakoimattomien välillä. Se oli suurin tupakoitsijoilla.

Taulukko 4. Hemodynamiikan mittaustuloksia pystyasennossa.

Vaihe 2 (pystyasennossa)	Tupakointi		
	Tupakoimattomat	Tupakoitsijat	Entiset tupakoitsijat
	Keskiarvo±SE	Keskiarvo±SE	Keskiarvo±SE
Syke (lyöntiä/minuutti)	76±1	78±1	75±1
Verenpaine (mmHg)			
A. radialis systolinen	131±1	129±2	136±1*†
A. radialis diastolinen	82±1	82±1	86±1*
Aortan systolinen	116±1	116±2	122±1*
Aortan diastolinen	83±1	83±1	87±1*
Aortan pulssipaine (mmHg)	33±1	33±1	35±1
AIx@75 (%)	12,5±0,6	16,3±1,2*	14,3±0,8
Minuuttitulavuusindeksi (l/min/m ²)	2,58±0,02	2,72±0,06*‡	2,53±0,03
Iskutilavuusindeksi (ml/m ²)	34±0	35±1	34±0
Ääreisverenkierron vastusindeksi (dyn*s/cm ⁵ *m ²)	2989±34	2854±77	3175±47*†
Ejektion kesto (ms)	267±1	265±3	272±2

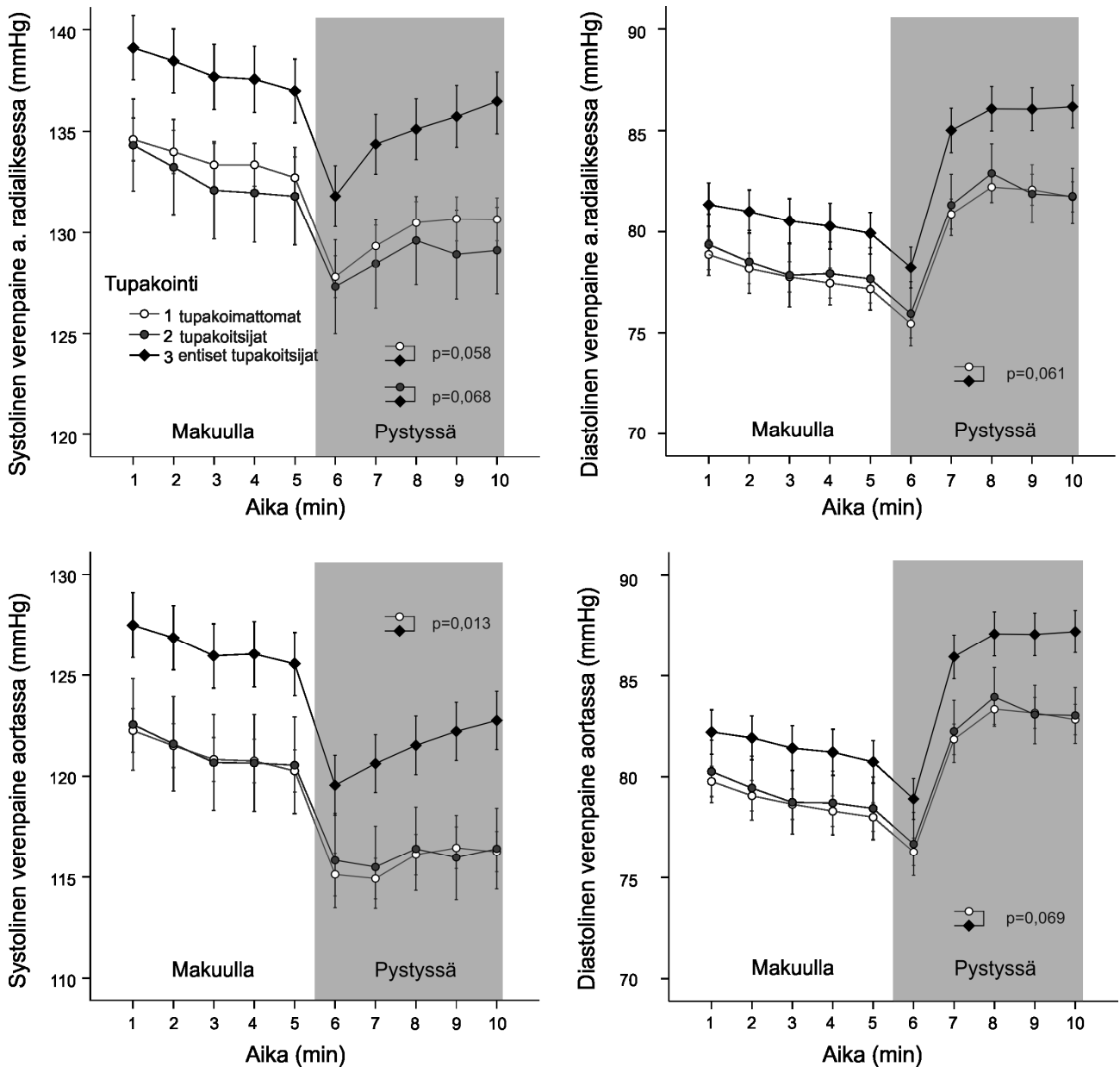
* p< 0,05 verrattuna tupakoimattomiin

† p< 0,05 verrattuna tupakoitsijoihin

‡ p< 0,05 verrattuna entisiin tupakoitsijoihin

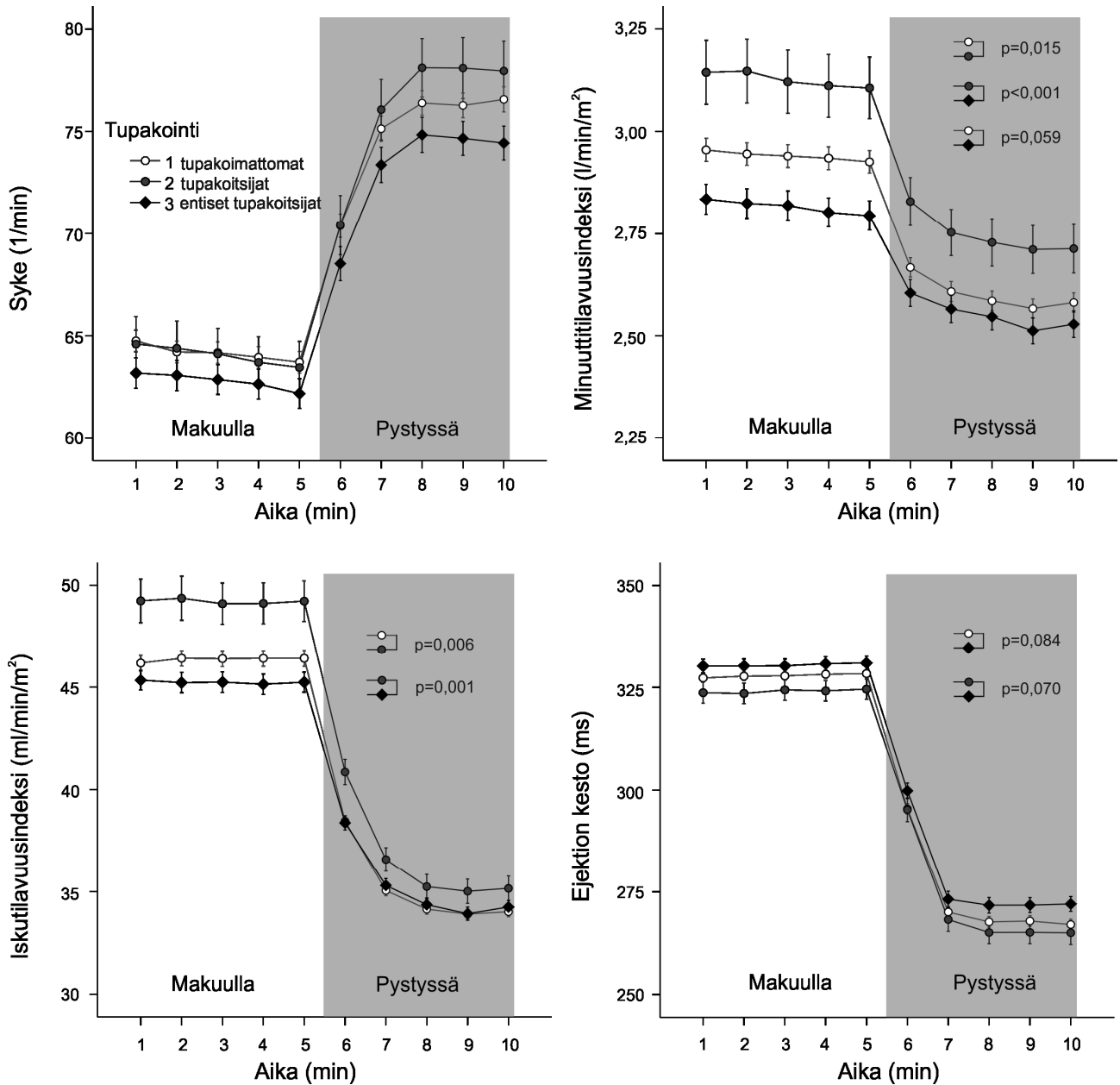
Parivertailut (post hoc-analyysit), joissa käytetty Bonferroni-testiä

Kuvissa 1,2 ja 3 ovat p-arvot yhdistettynä makuu- ja pystyasennoille. Seuraavassa tekstissä p-arvot on laskettu erikseen makuu- ja pystyasennolle.



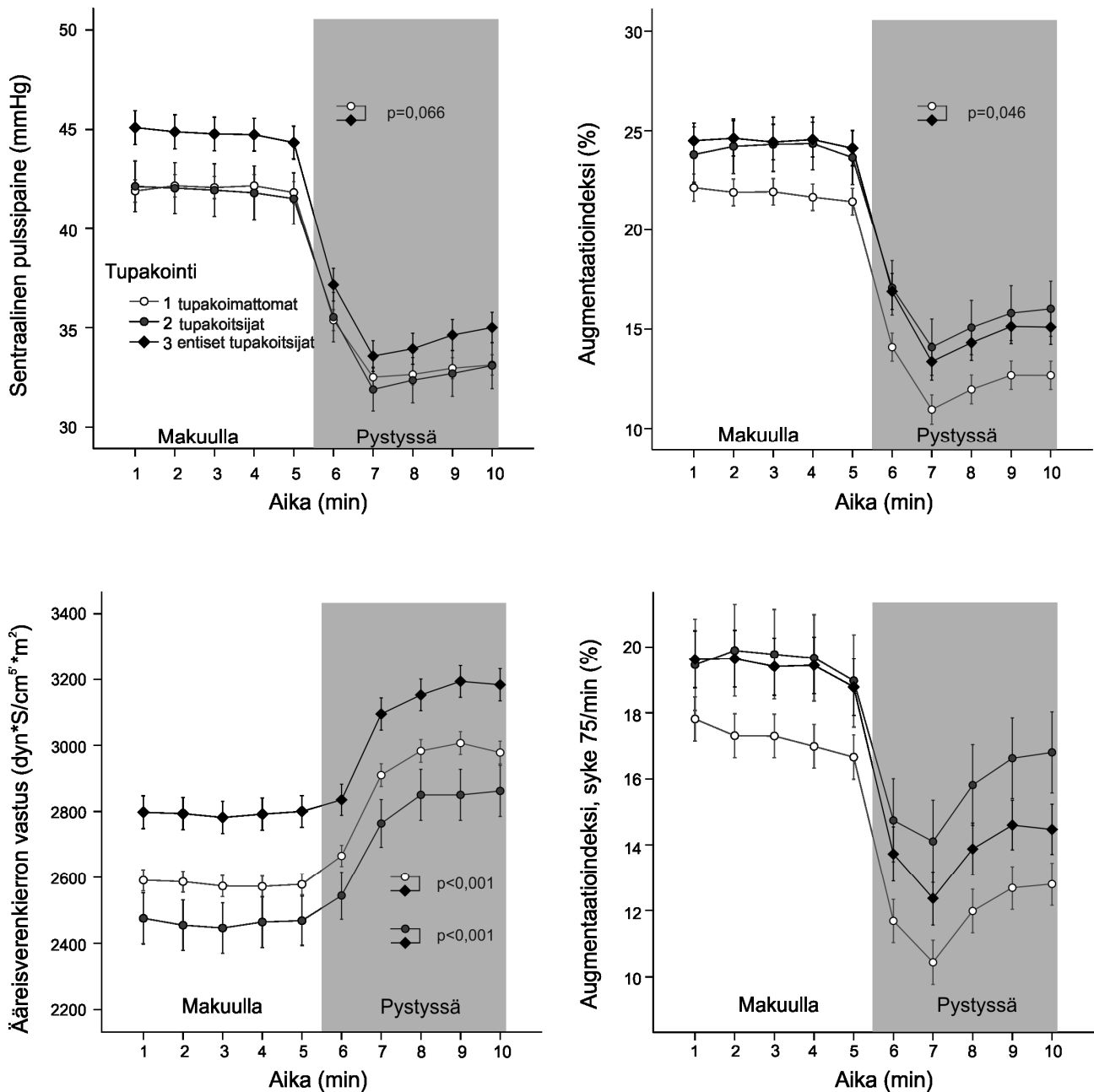
Kuva 1. Verenpaine arteria radialisessa ja aortassa.

Radiaalisesti mitatussa systolisessa ($p=0,033$) ja diastolisessa ($p=0,008$) verenpaineessa oli tilastollisesti merkittävä ero tupakoimattomien ja entisten tupakoitsijoiden välillä pystyasennossa. Entisten tupakoitsijoiden radiaalisen systolisen ja diastolisen paineen keskiarvo oli korkeampi kuin tupakoimattomien pystyasennossa. Aortan systolinen verenpaine oli tilastollisesti merkittävästi korkeampi maaten ($p=0,017$) ja pystyasennossa ($p=0,007$) entisillä tupakoitsijoilla verrattuna tupakoimattomiin. Aortan diastolisessa paineessa vain pystyasennossa oli merkitsevä ero tupakoimattomien ja entisten tupakoitsijoiden välillä ($p=0,010$). Aortan diastolinen paine oli korkein entisillä tupakoitsijoilla pystyasennossa. Aortan pulssipaine oli korkeampi entisillä tupakoitsijoilla maaten verrattuna tupakoimattomiin ($p=0,030$).



Kuva 2. Syke, minuuttitilavuus, iskutilavuus, ejektion kesto.

Sydämen syketasossa ei havaittu merkitsevää ero ryhmien välillä. Sydämen minuuttitilavuusindeksissä kaikkien ryhmien välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero maakuuasennossa (tupakoimattomat vs. tupakoitsijat $p=0,018$, tupakoimattomat vs. entiset tupakoitsijat $p<0,001$, tupakoitsijat vs. entiset tupakoitsijat $p=0,022$). Pystyasennossa havaittiin ero tupakoitsijoiden ja tupakoimattomien välillä ($p=0,036$) ja tupakoitsijoiden ja entisten tupakoitsijoiden välillä ($p=0,005$). Tupakoitsijoilla minuuttitilavuusindeksin keskiarvo oli suurin ja entisillä tupakoitsijoilla se oli pienin makuu- ja pystyasennossa.



Kuva 3. Sentraalinen pulssipaine, augmentaatioindeksi, verenkierron vastus.

Iskutilavuusindeksissä oli tilastollisesti merkitsevä ero tupakoitsijoiden ja tupakoimattomien välillä ($p=0,006$), ja tupakoitsijoiden ja entisten tupakoitsijoiden välillä ($p<0,001$) makuuasennossa. Makuuasennossa iskutilavuusindeksin suurin keskiarvo oli tupakoitsijoilla ja pienin entisillä tupakoitsijoilla. Pystyasennossa tilastollisesti merkittävä ero oli tupakoitsijoiden ja tupakoimattomien välillä ($p=0,041$). Pystyasennossa iskutilavuusindeksin suurin keskiarvo oli tupakoitsijoilla ja pienin oli entisillä tupakoitsijoilla.

Pulssiaallon etenemisnopeudessa oli tilastollisesti merkitsevä ero makuuasennossa entisten tupakoitsijoiden ja tupakoimattomien välillä ($p=0,031$), ja entisten ja nykyisten tupakoitsijoiden välillä ($p=0,007$). Pulssiaallon etenemisnopeuden keskiarvo oli suurin entisillä tupakoitsijoilla. Ääreisverenkierron vastuksessa oli tilastollisesti merkittävä ero makuuasennossa entisten tupakoitsijoiden ja tupakoimattomien välillä ($p=0,001$) ja entisten tupakoitsijoiden ja tupakoimattomien välillä ($p<0,001$). Pystyasennossa oli tilastollisesti merkitseviä eroja entisten tupakoitsijoiden ja tupakoimattomien välillä ($p<0,001$), ja entisten tupakoitsijoiden ja tupakoimattomien välillä ($p=0,003$). Ääreisverenkierron vastuksen keskiarvo oli suurin entisillä tupakoitsijoilla ja pienin nykyisillä tupakoitsijoilla. Kammioiden ejektio kestossa ja augmentaatioindeksissä ei havaittu tilastollisesti merkittäviä eroja ryhmien välillä. $AIx@75$:ssä havaittiin pystyasennossa tilastollisesti merkittävä ero tupakoimattomien ja tupakoitsijoiden välillä ($p=0,032$).

Nykyisen tai aikaisemman tupakoinnin itsenäisen vaikutuksen arviointi

Malli 1: adjustointi iän, sukupuolen, tupakoinnin ja painoindeksin suhteen.

Tässä mallissa nykyisellä tai aikaisemmalla tupakoinnilla oli itsenäinen vaikutus seuraaviin hemodynaamisiin muuttujiin *makuuasennossa*: ejektio kesto, augmentaatioindeksi, $AIx@75$, minuuttitilavuusindeksi, isku-tilavuusindeksi ja ääreisverenkierron vastus.

- Ejektio kesto: merkitsevä vaikutus tupakoinnilla ($p=0,028$) ja sukupuolella.
- Aortan pulssipaine: tupakoinnilla ei ollut yksinään merkitsevää vaikutusta, mutta tupakoinnin ja sukupuolen yhteisvaikutus oli tilastollisesti merkitsevä ($p=0,041$).
- Augmentaatioindeksi: iällä, painoindeksillä, sukupuolella, tupakoinnilla ($p=0,005$) oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus.
- $AIx@75$: iällä, sukupuolella, tupakoinnilla ($p=0,009$) oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus.
- Minuuttitilavuusindeksi: merkitsevä vaikutus sukupuolella, painoindeksillä ja tupakoinnilla ($p=0,001$).
- Isku-tilavuusindeksi: painoindeksillä, sukupuolella ja tupakoinnilla ($p=0,014$) oli merkitsevä vaikutus.
- Ääreisverenkierron vastus: iällä, painoindeksillä, tupakoinnilla ($p=0,020$), tupakoinnin ja sukupuolen yhdysvaikutuksella ($p=0,041$) tilastollisesti merkitsevä vaikutus.

Pystyasennossa nykyisellä tai aikaisemmalla tupakoinnilla oli itsenäinen vaikutus seuraaviin hemodynaamisiin muuttujiin: syke, augmentaatioindeksi, AIX@75, minuuttitilavuusindeksi ja ääreisverenkierron vastus.

- Aortan diastolinen paine: tupakoinnin ja sukupuolen yhdysvaikutus on tilastollisesti merkitsevä ($p=0,046$). Tupakointi yksinään ei ollut merkitsevää vaikutusta. Lisäksi iällä, painoindeksillä, sukupuolella oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus.
- Syketaso: iällä, painoindeksillä ja tupakoinnilla ($p=0,039$) on tilastollisesti merkitsevä vaikutus. Sukupuolella ei ole vaikutusta sykkeeseen.
- Augmentaatioindeksi: iällä, sukupuolella, tupakoinnilla ($p=0,003$) oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus.
- AIX@75: iällä, sukupuolella ja tupakoinnilla ($p<0,001$) oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus.
- Minuuttitilavuusindeksi: oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus sukupuolella ja tupakoinnilla ($p=0,001$).
- Ääreisverenkierron vastus: iällä, painoindeksillä, sukupuolella, tupakoinnilla ($p=0,006$) ja tupakoinnin ja sukupuolen yhdysvaikutuksella ($p=0,043$) tilastollisesti merkitsevä vaikutus.

Malli 2: adjustointi iän, sukupuolen, tupakoinnin, painoindeksin, verensokerin, kokonaiskolesterolin, LDL- ja HDL-kolesterolin suhteen.

Tässä mallissa nykyisellä tai aikaisemmalla tupakoinnilla oli itsenäinen vaikutus seuraaviin hemodynaamisiin muuttujiin *makuuasennossa*: augmentaatioindeksi, minuuttitilavuusindeksi, pulssiaallon etenemisnopeus, iskuilavuusindeksi ja ääreisverenkierron vastus.

- Aortan pulssipaine: tupakoinnilla ei itsenäistä vaikutusta, mutta tupakoinnin ja sukupuolen yhteisvaikutuksella ($p=0,023$), iällä, painoindeksillä ja sukupuolella tilastollisesti merkitsevä vaikutus.
- Augmentaatioindeksi: tupakoinnilla ($p=0,013$), iällä ja sukupuolella oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus.
- Minuuttitilavuusindeksi: tupakoinnilla ($p=0,003$), painoindeksillä ja pulssiaallon etenemisnopeudella oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus.
- Pulssiaallon etenemisnopeus: tupakoinnilla ($p=0,003$), iällä, verensokerilla, kokonaiskolesterolilla, LDL- ja HDL-kolesteroleilla oli merkittävä tilastollinen vaikutus.
- Iskuilavuusindeksi: tupakointi ($p=0,003$), painoindeksi, HDL-kolesteroli ja sukupuoli vaikuttivat tilastollisesti merkitsevästi.

- Ääreisverenkierron vastus: tupakointi ($p=0,013$), ikä ja painoindeksi vaikuttivat tilastollisesti merkitsevästi.

Pystyasennossa nykyisellä tai aikaisemmalla tupakoinnilla oli itsenäinen vaikutus seuraaviin hemodynaamisiin muuttujiin: augmentaatioindeksi, $AIx@75$, minuuttitulavuusindeksi ja iskuilavuusindeksi.

- Radiaalinen diastolinen verenpaine: tupakoinnilla ei itsenäistä vaikutusta, mutta tupakoinnin ja sukupuolen yhteisvaikutuksella ($p=0,036$) ja iällä tilastollisesti merkitsevä vaikutus.
- Aortan diastolinen paine: tupakoinnilla ei itsenäistä vaikutusta, mutta tupakoinnin ja sukupuolen yhteisvaikutuksella ($p=0,029$), iällä ja painoindeksillä tilastollisesti merkitsevä vaikutus.
- Augmentaatioindeksi: tupakoinnilla ($p=0,004$), iällä ja sukupuolella oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus.
- $AIx@75$: tupakoinnilla ($p=0,002$), iällä ja sukupuolella oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus.
- Minuuttitulavuusindeksi: tupakoinnilla ($p=0,004$), iällä, verensokerilla ja sukupuolella oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus.
- Iskuilavuusindeksi: tupakoinnilla ($p=0,004$), tupakoinnilla ja sukupuolen yhteisvaikutus oli myös tilastollisesti merkitsevä. ($p=0,042$)

Malli 3: adjustoitu iän, sukupuolen, painoindeksin, tupakoinnin, alkoholin käytön, verensokerin, MCV ja HDL- ja LDL- kolesterolien suhteen

Tässä mallissa nykyisellä tai aikaisemmalla tupakoinnilla itsenäinen vaikutus seuraaviin hemodynaamisiin muuttujiin *makuuasennossa*: ejektio kesto, augmentaatioindeksi, minuuttitulavuusindeksi, iskuilavuusindeksi, ääreisverenkierron vastus.

- Ejektio kesto: tupakointi ($p=0,028$), painoindeksi, alkoholin käyttö, verensokeri, LDL- ja HDL-kolesterolit olivat tilastollisesti vaikuttavia.
- Aortan pulssipaine: Tupakoinnilla ei itsenäistä vaikutusta, mutta tupakoinnin ja sukupuolen yhteisvaikutuksella ($p=0,035$), iällä, painoindeksillä, sukupuolella ja LDL-kolesterolilla oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus.
- Augmentaatioindeksi: tupakointi ($p=0,021$), ikä, painoindeksi, LDL-kolesteroli ja verensokeri olivat tilastollisesti merkitseviä.
- Minuuttitulavuusindeksi: tupakointi ($p=0,003$) ja painoindeksi olivat tilastollisesti merkitseviä

- Iskutilavuusindeksi: tupakointi ($p=0,004$) ja sukupuoli, painoindeksi, MCV ja HDL-kolesteroli olivat tilastollisesti merkitseviä
- Ääreisverenkierron vastus: tupakointi ($p=0,011$), ikä, painoindeksi ja LDL-kolesteroli olivat tilastollisesti merkitseviä.

Pystyasennossa nykyisellä tai aikaisemmalla tupakoinnilla oli itsenäinen vaikutus seuraaviin hemodynaamisiin muuttujiin: radiaalinen systolinen paine, syke, augmentaatioindeksi, $AIx@75$, minuuttitilavuusindeksi ja ääreisverenkierron vastus.

- Radiaaliseen systoliseen paine: tupakointi ($p=0,049$), ikä, painoindeksi, verensokeri ja LDL-kolesteroli olivat tilastollisesti merkitseviä
- Aortan diastolinen paine: Tupakoinnilla ei itsenäistä vaikutusta, mutta tupakoinnilla ja sukupuolella yhteisvaikutuksella ($p=0,041$), iällä, painoindeksillä, LDL-kolesterolilla ja alkoholin käytöllä oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus.
- Syke: tupakointi ($p=0,044$), ikä, sukupuoli, MCV ja HDL-kolesteroli olivat tilastollisesti merkitseviä.
- Augmentaatioindeksi: tupakoinnilla ($p=0,013$) ja iällä sukupuolella ja MCV:llä tilastollisesti merkitsevä vaikutus..
- $AIx@75$: tupakointi ($p=0,012$), ikä ja sukupuoli olivat tilastollisesti merkitseviä.
- Minuuttitilavuusindeksi: tupakointi ($p=0,002$), ikä, sukupuoli, alkoholin käyttö ja verensokeri olivat tilastollisesti merkitseviä.
- Ääreisverenkierron vastus: tupakointi ($p=0,002$), ikä, painoindeksi ja sukupuoli olivat tilastollisesti merkitseviä.

Vakioinnit

Päivittäisen savukkeiden määrän vaikutus

Vakioitaessa ikä, sukupuoli, painoindeksi, tupakointi ja päivässä poltettujen savukkeiden määrä makuuasennossa tupakoinnilla oli tilastollisesti merkittävä yhteys korkeampaan radiaaliseen diastoliseen paineeseen ($p=0,010$) ja aortan diastoliseen paineeseen ($p=0,009$), mutta näissä savukkeiden määrä ei ollut tilastollisesti merkitsevä tekijä. Tupakoinnilla oli merkitsevä vaikutus sykkeeseen ($p=0,003$) ja minuuttitilavuuteen ($p=0,001$). Näissä vaikutti myös savukkeiden määrä ($p=0,001$, $p=0,004$). $AIx@75$:iin vaikutti merkitsevästi savukkeiden määrä ($p=0,006$), mutta tupakoinnilla kategorisena muuttujana ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta.

Pystyasennossa tupakoinnilla ja savukkeiden määrällä oli merkitsevä vaikutus radiaaliseen systoliseen paineeseen ($p=0,015$, $p=0,037$), radiaaliseen diastoliseen paineeseen ($p=0,003$, $p=0,045$), aortan diastoliseen paineeseen ($p=0,002$, $p=0,035$), sykkeeseen ($p<0,001$, $p=0,001$), minuuttitilavuusindeksiin ($p<0,001$, $p=0,011$), $AIx@75$ ($p=0,018$, $p=0,040$).

Pohdinta

Entisillä tupakoitsijoilla oli korkein sentraalinen verenpaine ja matalin minuuttitilavuusindeksi. Entisillä tupakoitsijoilla ääreisverenkierron vastus oli korkein ja pulssiaallon etenemisnopeus oli suurin, joka viittaa suurten suonien jäykistymiseen (4,5). Nykyisillä tupakoitsijoilla ja tupakoimattomilla ei ollut eroa verenpaineissa. Nykyisillä tupakoitsijoilla verenkierto oli kiihtynyt. Heillä minuuttitilavuusindeksi oli suurin ja ääreisverenkierron vastus pienin. Yllättäen entisillä tupakoitsijoilla havaittiin normaalisti tupakointiin liitetyt haitalliset muutokset sydän- ja verenkiertoelimistöön. Tulokset viittaavat siihen, että tupakoinnin aiheuttamat muutokset tulevat selkeimmin näkyviin vasta tupakoinnin loputtua.

Tutkimuksessa sekoittavina tekijöinä olivat ikä, sukupuoli, tutkittavien pitkäaikaissairaudet, painoindeksi, alkoholin käyttö ja fyysisen kunnon erot. Tutkittavien sairaudet voivat vaikuttaa hemodynaamisiin muuttujiin. Tähän pyrittiin vaikuttamaan sillä, että tutkimuksesta poissuljettiin tutkittavat, joilla oli sydän- ja verenkiertoelimistöön vaikuttavia lääkkeitä. Yksi sekoittava tekijä oli mahdollisesti alkoholin käyttö, koska entisten tupakoitsijoiden ryhmässä alkoholin käyttö oli suurempaa kuin muissa. Tiedot alkoholin käytöstä olivat osin puutteellisia, jonka vuoksi siitä ei tehty tarkempia analyysejä. Tutkittavien fyysisessä aktiivisuudessa ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja, mutta tämä ei täysin poissulje mahdollisia fyysisen kunnon eroja.

Poikkileikkaustutkimuksessa on vaikea hallita kaikkia sekoittavia tekijöitä, mutta sekoittavia tekijöitä on pyritty huomioimaan analyyseissä adjustoinneilla. Kovariaateilla adjustoinnin jälkeenkin tilastollinen merkitsevyys säilyi monilla muuttujilla. Makuuasennossa adjustointien jälkeen merkitseviä olivat mm. ejektio-kesto, pulssiaallon etenemisnopeus, augmentaatioindeksi, minuuttitilavuusindeksi, isku-tilavuusindeksi, ääreisverenkierron vastus. Pystyasennossa tilastollisesti merkitseviä olivat mm. radiaalinen systolinen paine, augmentaatioindeksi, $AIx@75$, isku-tilavuus, minuuttitilavuusindeksi ja ääreisverenkierron vastus. Augmentaatioindeksiin vaikuttaa

merkitsevästi syketaso. Tämä huomioitiin suhteuttamalla se syketasoon 75/min. Lisäksi tutkittavilla syketasoissa ei havaittu merkittäviä eroja, joten augmentaatioindeksiä voitiin arvioida luotettavasti. Adjustointien jälkeenkin tulokset säilyivät merkitsevinä, mikä lisää tulosten luotettavuutta.

Ryhmien reagoinnissa asennonmuutokseen ei havaittu selkeitä eroja. Tupakoitsijoilla syke näyttää nousevan hieman enemmän suhteessa muihin ryhmiin pystyasentoon mentäessä.

Tutkittavat ryhmät olivat samankaltaisia. Ikä- ja sukupuolijakaumat olivat ryhmissä hyvin samankaltaiset. Tutkittavia oli runsaasti, mikä vähentää satunnaisvirheen mahdollisuutta. Vastaanotolla mitatuissa verenpaineissa tilastollisesti merkitsevä ero oli diastolisessa paineessa verrattaessa entisiä tupakoitsijoita muihin ryhmiin. Entisillä tupakoitsijoilla vastaanotolla mitattu verenpaine oli lievästi kohonnut. Painoindeksi oli korkein entisillä tupakoitsijoilla, mutta painoindeksijakauma vastaa hyvin suomalaista normaaliväestöä. Vuonna 2011 lähes 50 % suomalaisista painoindeksi oli yli 25 kg/m² (9). Laboratorioarvoissa ryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja, mutta entisillä tupakoitsijoilla ja tupakoitsijoilla epäedullisempi metabolinen- ja lipidiprofiili. Heillä paastoverensokeri ja rasva-arvot olivat koholla, joka saattaa liittyä tupakointiin (28).

Tupakoinnin tiedetään olevan merkittävä riskitekijä sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksiin (15,24-26,28,29). Tupakoinnin yhteyttä kohonneeseen verenpaineeseen ei ole onnistuttu todistamaan ja aiheesta on ristiriitaisia tuloksia (38-41). Tämän vuoksi tutkimuksessa haluttiin tarkemmin selvittää, mitä hemodynaamisia muutoksia tupakointi aiheuttaa. Verenpaine antaa karkean arvion sydän- ja verisuonielimistön tilasta, jotta voidaan selvittää tarkemmin sydän- ja verisuonielimistöön kohdistuvia vaikutuksia pitää ottaa huomioon myös muita muuttujia. Tutkimusmenetelmä oli noninvasiivinen ja sen on todistettu antavan luotettavia ja toistettavia tuloksia (66).

Entisillä tupakoitsijoilla korkea ääreisverenkierron vastus ja pulssiaallon etenemisnopeus, mikä nostaa pääosin systolista verenpainetta. Entisillä tupakoitsijoilla korkeaa ääreisverenkierron vastusta selittää mahdollisesti ateroskleroosi ja mahdollisesti hään aiheuttaman vasodilataation poistuminen (5,23). Suurta pulssiaallon etenemisnopeutta selittää suonien jäykistyminen (4,5). Kohonneen augmentaatioindeksin entisillä tupakoitsijoilla selittää korkea ääreisverenkierron vastus. Nykysillä tupakoitsijoilla kohonneen augmentaatioindeksin selittää suuri iskutilavuus. (1,5) Tupakoitsijoilla matalaa ääreisverenkierron vastusta saattaa selittää barorefleksi (44,46) ja/tai hään

aiheuttama vasodilataatio (22,23). Häkä toisaalta voi heikentää barorefleksiä (23). Tupakoitsijoiden kiihtynyt verenkierto saattaa viitata sympaattisen hermoston aktiivisuuteen, mutta samanaikaisesti ääreisverenkierron vastus on suuri, joten mahdollisesti häkä vaikuttaa verisuoniin paikallisesti estäen vasokonstriktion ja verenpaineen nousun (22,23,44,46). Kun taas entisillä tupakoitsijoilla tulee mahdollisesti näkyviin heikentyneen barorefleksin vaikutukset (44). Tutkimus antaa viitteitä siitä, että tupakassa olevat yhdisteet (häkä, nikotiini) saattavat osittain peittää tupakoinnin aiheuttamia pitkäaikaisia muutoksia verisuonistossa. Tätä tukevat hään aiheuttamat tunnetut vaikutukset ja lisäksi eräässä tutkimuksessa todettu paradoksaalinen vasodilataatio välittömästi tupakoinnin jälkeen. (22,23,42)

Tupakointi vaikuttaa merkittävästi hemodynamiikkaan, mutta tarvitaan lisätutkimuksia, jotta voidaan selvittää, millä eri mekanismeilla tupakointi vaikuttaa sydän- ja verenkiertoelimistöön. Lisätutkimusta tarvitaan myös siksi, että tupakoinnin vaikutukset hemodynamiikkaan voidaan kartoittaa tarkemmin ja huomioida myös muita hemodynaamisia muuttujia kuten sydämen sykevariaatioanalyysi autonomisen tonuksen arvioimiseksi. Jatkossa tarvitaan lisätutkimusta erilaisilla tutkimusasetelmilla eri hypoteesien testaamiseksi ja syy-seuraus -suhteen selvittämiseksi. Lisäksi tarvitaan lisätutkimusta siitä, että mikä tupakan yhdiste vaikuttaa hemodynamiikkaan ja voisiko sillä olla mahdollisia kliinisiä sovelluksia esimerkiksi hypertension hoidossa.

Lähdeluettelo

1. Boron WF, Boulpaep EL. The cardiovascular system In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. Medical physiology. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005, pp. 421-590.
2. Rosenberg P, Alahuhta S, Lindgren L, et al. Sydämen ja verenkierron fysiologia anestesian kannalta In: Rosenberg P, Alahuhta S, Lindgren L, et al, eds. Anestesiologia ja tehohoito. Helsinki: Duodecim 2014, pp. 166-184,314-322.
3. Shoemaker JK, Hogeman CS, Khan M, et al. Gender affects sympathetic and hemodynamic response to postural stress. American Journal of Physiology - Heart & Circulatory Physiology 2001;281:H2028-35.
4. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens 2012;30:445-8.
5. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. J Am Coll Cardiol 2007;50:1-13.
6. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. Lancet 2011;377:139-46.
7. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Medicine / Public Library of Science 2006;3:e442.
8. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 2002;360:1347-60.
9. Helakorpi S, Holstila A, Virtanen S, et al. Suomalaisen aikuisväestön terveystilanne ja terveys, kevät 2011. Helsinki: Terveystietokeskus ja hyvinvoinnin laitos (THL) 2012.
10. Peltonen M, Harald K, Männistö S, et al. Kansallinen FINRISKI 2007 -terveystutkimus : tutkimuksen toteutus ja tulokset : taulukkoliite. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B 2008.
11. Jaakkola MS, Jaakkola JJK. Tupakointi ja keuhkosairaudet In: Kinnula V, Brander PE, Tukiainen P, eds. Keuhkosairaudet. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2005, pp. 158-60.
12. Mustonen T. Tupakkariippuvuuden neurobiologinen tausta. Duodecim 2004;120:145-52.
13. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. Annual Review of Pharmacology & Toxicology 2009;49:57-71.
14. Novello AC. Surgeon General's report on the health benefits of smoking cessation. Public Health Rep 1990;105:545-8.
15. Mustonen T, Mustonen J, Kava T. Tupakkariippuvuuden etiologia ja tupakoinnin keskeiset terveydelliset vaikutukset. Suomen lääkärilehti - Finlands läkartidning 2004;59:1505-10.

16. Murin S, Bilello KS. Respiratory tract infections: another reason not to smoke. *Cleve Clin J Med* 2005;72:916-20.
17. Jones LL, Hashim A, McKeever T, et al. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research* 2011;12:5.
18. Jyrkkö S, Boström P, Minn H. Tupakointi ja syöpä : mitä hyötyä lopettamisesta?. *Duodecim* 2012;128:1081-7.
19. Koljonen V, Patja K, Tukiainen E. Tupakoinnin vaikutukset haavan paranemiseen. *Suomen lääkirilehti - Finlands läkartidning* 2006;61:3203-8.
20. Simonen O. Tupakoinnin haitat ja lopettamisen hyödyt kansanterveyden kannalta. *Duodecim* 2012;128:1055-7.
21. Rouhos A, Raaska K. Tupakointi ja lääkeinteraktiot. *Duodecim* 2012;128:1073-80.
22. Rochette L, Cottin Y, Zeller M, et al. Carbon monoxide: mechanisms of action and potential clinical implications. *Pharmacol Ther* 2013;137:133-52.
23. Stec DE, Drummond HA, Vera T. Role of carbon monoxide in blood pressure regulation. *Hypertension* 2008;51:597-604.
24. Zhu BQ, Parmley WW. Hemodynamic and vascular effects of active and passive smoking. *Am Heart J* 1995;130:1270-5.
25. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-7.
26. Frost-Pineda K, Liang Q, Liu J, et al. Biomarkers of potential harm among adult smokers and nonsmokers in the total exposure study. *Nicotine Tobacco Res* 2011;13:182-93.
27. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, et al. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001;104:1905-10.
28. Reaven G, Tsao PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the key player between cigarette smoking and cardiovascular disease?. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1044-7.
29. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998;279:119-24.
30. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989;298:784-8.
31. Shinton R. Lifelong exposures and the potential for stroke prevention: the contribution of cigarette smoking, exercise, and body fat. *Journal of Epidemiology & Community Health* 1997;51:138-43.

32. Kim DE, Lee KB, Jang IM, et al. Associations of cigarette smoking with intracranial atherosclerosis in the patients with acute ischemic stroke. *Clinical Neurology & Neurosurgery* 2012;114:1243-7.
33. Fagerstrom K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs* 2002;62:1-9.
34. Fowkes FG. Epidemiology of peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* 1997;131:S29-31.
35. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery* 2004;40:1158-65.
36. Davies A. The practical management of claudication. *BMJ* 2000;321:911-2.
37. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. *Circulation* 1990;82:1925-31.
38. Wadsworth ME, Cripps HA, Midwinter RE, et al. Blood pressure in a national birth cohort at the age of 36 related to social and familial factors, smoking, and body mass. *British Medical Journal Clinical Research Ed* 1985;291:1534-8.
39. Lee DH, Ha MH, Kim JR, et al. Effects of smoking cessation on changes in blood pressure and incidence of hypertension: a 4-year follow-up study. *Hypertension* 2001;37:194-8.
40. Niskanen L, Laaksonen DE, Nyysönen K, et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 2004;44:859-65.
41. Bowman TS, Gaziano JM, Buring JE, et al. A prospective study of cigarette smoking and risk of incident hypertension in women. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2085-92.
42. Dalla Vecchia L, Palombo C, Ciardetti M, et al. Contrasting effects of acute and chronic cigarette smoking on skin microcirculation in young healthy subjects. *J Hypertens* 2004;22:129-35.
43. Szczech R, Hering D, Narkiewicz K. Smoking and cardiovascular risk: new mechanisms and further evidence for a 'guilty' verdict. *J Hypertens* 2004;22:31-4.
44. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994;90:248-53.
45. Hering D, Kucharska W, Kara T, et al. Smoking is associated with chronic sympathetic activation in hypertension. *Blood Press* 2010;19:152-5.
46. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, et al. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998;98:528-34.
47. Niedermaier ON, Smith ML, Beightol LA, et al. Influence of cigarette smoking on human autonomic function. *Circulation* 1993;88:562-71.
48. Hering D, Somers VK, Kara T, et al. Sympathetic neural responses to smoking are age dependent. *J Hypertens* 2006;24:691-5.

49. Shinozaki N, Yuasa T, Takata S. Cigarette smoking augments sympathetic nerve activity in patients with coronary heart disease. *International Heart Journal* 2008;49:261-72.
50. Tomiyama H, Hashimoto H, Tanaka H, et al. Continuous smoking and progression of arterial stiffening: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1979-87.
51. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-605.
52. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM* 2002;95:67-74.
53. McVeigh GE, Morgan DJ, Finkelstein SM, et al. Vascular abnormalities associated with long-term cigarette smoking identified by arterial waveform analysis. *Am J Med* 1997;102:227-31.
54. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318-27.
55. Rhee MY, Na SH, Kim YK, et al. Acute effects of cigarette smoking on arterial stiffness and blood pressure in male smokers with hypertension. *American Journal of Hypertension* 2007;20:637-41.
56. Scallan C, Doonan RJ, Daskalopoulou SS. The combined effect of hypertension and smoking on arterial stiffness. *Clinical & Experimental Hypertension (New York)* 2010;32:319-28.
57. van de Laar RJ, Stehouwer CD, Boreham CA, et al. Continuing smoking between adolescence and young adulthood is associated with higher arterial stiffness in young adults: the Northern Ireland Young Hearts Project. *J Hypertens* 2011;29:2201-9.
58. Doonan RJ, Scheffler P, Yu A, et al. Altered arterial stiffness and subendocardial viability ratio in young healthy light smokers after acute exercise. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2011;6:e26151.
59. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 2005;111:2684-98.
60. Wickholm S, Lahtinen A, Ainamo A, et al. Nuuskan terveystaitat. *Duodecim* 2012;128:1089-96.
61. Pietinalho A. Tupakoinnin haitat ja savuttomuuden hyödyt. *Suomen lääkäri-lehti - Finlands läkartidning* 2003;58:4701-4.
62. Johnson HM, Gossett LK, Piper ME, et al. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1988-95.
63. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, et al. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension* 2007;49:981-5.

64. Polonia J, Barbosa L, Silva JA, et al. Improvement of aortic reflection wave responses 6 months after stopping smoking: a prospective study. *Blood Press Monit* 2009;14:69-75.
65. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141:929-37.
66. Tahvanainen A, Koskela J, Tikkakoski A, et al. Analysis of cardiovascular responses to passive head-up tilt using continuous pulse wave analysis and impedance cardiography. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 2009;69:128-37.