



Sveučilište u Zagrebu

Kineziološki fakultet

BRUNO LAZINICA

**UTJECAJ PRIMJENE ALTERNATIVNIH
SUSTAVA ISPORUKE NIKOTINA NA
AKUTNI FIZIOLOŠKI ODGOVOR
NAKON AEROBNE TJELESNE
AKTIVNOSTI**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2026.



University of Zagreb

Faculty of Kinesiology

BRUNO LAZINICA

**THE EFFECT OF ALTERNATIVE
NICOTINE DELIVERY SYSTEMS USE
ON ACUTE PHYSIOLOGICAL
RESPONSE AFTER AEROBIC
PHYSICAL ACTIVITY**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2026



Sveučilište u Zagrebu

Kineziološki fakultet

BRUNO LAZINICA

**UTJECAJ PRIMJENE ALTERNATIVNIH
SUSTAVA ISPORUKE NIKOTINA NA
AKUTNI FIZIOLOŠKI ODGOVOR
NAKON AEROBNE TJELESNE
AKTIVNOSTI**

DOKTORSKI RAD

Mentor:

prof. dr. sc. MARIJA RAKOVAC

Zagreb, 2026.



University of Zagreb

Faculty of Kinesiology

BRUNO LAZINICA

**THE EFFECT OF ALTERNATIVE
NICOTINE DELIVERY SYSTEMS USE
ON ACUTE PHYSIOLOGICAL
RESPONSE AFTER AEROBIC
PHYSICAL ACTIVITY**

DOCTORAL DISSERTATION

Mentor:

Prof. MARIJA RAKOVAC, PhD

Zagreb, 2026

INFORMACIJE O MENTORICI

Prof. dr. sc. Marija Rakovac diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2001. godine pri čemu je stekla akademski naziv doktora medicine. Obvezni liječnički staž odradila je u KB Dubrava. U listopadu 2002. godine položila je Državni ispit. Godine 2011. stekla je titulu doktorice znanosti iz znanstvenoga područja biomedicine i zdravstva, znanstvenoga polja temeljnih medicinskih znanosti na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Na istome je fakultetu 2015. godine završila Sveučilišni poslijediplomski specijalistički studij “Medicina rada i športa” čime je stekla akademski naziv sveučilišne magistre medicine rada i športa.

Od 2003. godine zaposlena je na Kineziološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu na kojem je trenutno voditeljica Katedre za medicinu sporta i vježbanja. U prosincu 2014. godine izabrana je u znanstveno-nastavno zvanje i na radno mjesto docentice, u ožujku 2020. godine u znanstveno-nastavno zvanje i na radno mjesto izvanredne profesorice, a u svibnju 2025. godine u znanstveno-nastavno zvanje i na radno mjesto redovite profesorice u području biomedicine i zdravstva, znanstveno polje: temeljne medicinske znanosti, znanstvena grana: anatomija. Nastavnica je na predmetima Funkcionalna anatomija i Sportsko-rekreacijska medicina na integriranom prijediplomskom i diplomskom sveučilišnom studiju te prijediplomskom stručnom studiju kineziologije, na predmetu Zdravstveni aspekti treninga i prehrane u fitnessu na prijediplomskom stručnom studiju kineziologije i na predmetu Dijagnostika u sportskoj rekreaciji na stručnom specijalističkom diplomskom studiju Kineziološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Vanjska je suradnica Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te Odsjeka plesa Akademije dramske umjetnosti Sveučilišta u Zagrebu.

Autorica je niza znanstvenih i stručnih radova, poglavlja u knjizi i kongresnih priopćenja. Sudjelovala je u brojnim domaćim i međunarodnim projektima iz područja medicine rada i sporta, tjelesne aktivnosti i zdravlja te fiziologije sporta i vježbanja. Tajnica je Hrvatskog društva za sportsku medicinu Hrvatskoga liječničkog zbora. Članica je Uredničkog odbora i urednica sekcije (*Sports Medicine and Physiology of Sport*) časopisa *Kinesiology*. Voditeljica je Sekcije za zdravstveno savjetovanje tjelesnog vježbanja Hrvatske udruge za promociju tjelesne aktivnosti, prevenciju debljine i unaprjeđenje zdravlja (HUPTA). Članica je Hrvatske liječničke komore te *European College of Sport Science*.

ZAHVALA

Ova doktorska disertacija ne bi bila moguća bez podrške i pomoći brojnih dragih ljudi kojima ovim putem izražavam svoju iskrenu zahvalnost.

Posebno zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Mariji Rakovac, na stručnom vodstvu, strpljenju, razumijevanju i konstruktivnim savjetima tijekom svih faza izrade doktorskoga rada. Vaše znanje, iskustvo i akademska širina bili su mi iznimna podrška i sigurnost u svakom koraku ovoga istraživačkog puta. Hvala Vam na povjerenju i kontinuiranoj podršci.

Iskreno zahvaljujem i članovima Povjerenstva na uloženom vremenu, stručnim sugestijama i konstruktivnim komentarima koji su doprinijeli kvaliteti i završnom obliku ove disertacije. Hvala Luki Klariću na pomoći u provedbi mjerenja, profesionalnosti i predanom radu tijekom istraživačkog procesa. Također, hvala kolegi Jeri Gulinu na kolegijalnoj podršci, razmjeni ideja i pomoći u trenucima kada je to bilo najpotrebnije. Veliku zahvalnost upućujem svim ispitanicima koji su sudjelovali u ovom istraživanju. Bez njihove spremnosti, uloženog vremena i suradnje provedba ovoga rada ne bi bila moguća.

Posebnu i najveću zahvalnost upućujem svojoj obitelji. Hvala mojim roditeljima, Denisu i Vesni, koji su me od najranijih dana učili vrijednostima rada, ustrajnosti i obrazovanja. Vaša bezuvjetna podrška, vjera u mene i stalno ohrabrenje bili su temelj na kojem je izgrađen svaki moj uspjeh.

Hvala mojoj supruzi Sari na ljubavi, razumijevanju i strpljenju tijekom svih izazova koje je nosio ovaj proces. Tvoja podrška u trenucima umora i sumnje bila je moja najveća snaga i oslonac. I na kraju, hvala mom sinu Leu, koji me svakodnevno podsjeća na ono što je u životu doista važno. Tvoj osmijeh bio je najljepša motivacija da ustrajem do kraja.

Ovaj rad posvećujem svojoj obitelji.

SAŽETAK

Cilj: Alternativni sustavi isporuke nikotina sve su češće prisutni u svakodnevnoj uporabi, no njihovi akutni fiziološki učinci, osobito u uvjetima tjelesne aktivnosti, još uvijek nisu dovoljno razjašnjeni. Iako se često predstavljaju kao manje štetna alternativa tradicionalnim cigaretama, dosadašnja istraživanja ukazuju na moguće negativne učinke na metabolički, respiratorni i kardiovaskularni sustav. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati akutne učinke korištenja alternativnih sustava isporuke nikotina, odnosno elektroničkih cigareta i IQOS uređaja na metaboličke, respiratorne i kardiovaskularne pokazatelje te razinu kortizola neposredno nakon aerobne tjelesne aktivnosti.

Metode: Istraživanje je provedeno na uzorku od 24 zdrava ispitanika oba spola (16 muškaraca i 8 žena). Ispitanici su bili rekreativci, nepušači, starosti između 18 i 40 godina, bez kroničnih bolesti te s indeksom tjelesne mase između 18 i 30 kg/m². Svaki ispitanik sudjelovao je u tri različite intervencije, odnosno u kontrolnom treningu bez konzumacije nikotina, treningu nakon korištenja elektroničke cigarete te treningu nakon korištenja IQOS uređaja. Intervencije su provedene nasumičnim redosljedom s razmakom od najmanje sedam dana između pojedinih testiranja. Tijekom svakog protokola, ispitanici su provodili 40-minutni aerobni trening na biciklergometru konstantnim opterećenjem pri 50 % vršnog VO₂. Neposredno prije i odmah nakon aerobnog treninga, mjerene su metaboličke varijable (koncentracija glukoze i laktata u krvi te omjer respiracijske izmjene), respiracijske varijable (forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi, forsirani vitalni kapacitet, minutni volumen disanja i CO₂ u izdahnutom zraku), kardiovaskularni pokazatelji (frekvencija srca, frekvencija srca nakon 5 minuta, arterijski krvni tlak i indeksi povezani s arterijskom krutosti) te razina kortizola u slini. Razlike između triju intervencijskih protokola utvrđene su analizom varijance za ponovljena mjerenja. Pretpostavka sfericiteta provjerena je Mauchlyjevim testom, a u slučaju njezina narušavanja primijenjena je Greenhouse–Geisser korekcija. Razlike između pojedinih protokola analizirane su Bonferroni i Holm *post hoc* testovima, a u slučaju narušavanja pretpostavki parametrijske analize primijenjen je Friedmanov test uz Conover *post hoc* test. Razina statističke značajnosti postavljena je na $p < 0,05$.

Rezultati: Rezultati analize metaboličkih pokazatelja pokazali su da različiti uvjeti nikotinske izloženosti prije aerobnog treninga nisu doveli do statistički značajnih promjena u koncentraciji laktata niti u omjeru respiracijske izmjene ($p > 0,05$). Statistički značajna razlika utvrđena je u

razinama glukoze ($F = 3,33$; $p = 0,046$), pri čemu je razlika zabilježena između kontrolnog treninga i treninga uz inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS, a između ostalih protokola nije utvrđena statistički značajna razlika. U pokazateljima respiracijske funkcije nisu utvrđene statistički značajne razlike između protokola ($p > 0,05$), iako su nakon konzumacije nikotinskih proizvoda zabilježene blage promjene ventilacijskih parametara. Slično tome, analiza kardiovaskularnih pokazatelja nije pokazala statistički značajne razlike između protokola, uz blagi trend viših vrijednosti arterijskog krvnog tlaka tijekom intervencija koje su uključivale izloženost nikotinu. Nadalje, različiti protokoli nisu imali statistički značajan utjecaj na razinu kortizola u slini ($p > 0,05$).

Zaključak: Rezultati ovog istraživanja ukazuju da akutna inhalacija aerosola alternativnih sustava isporuke nikotina prije submaksimalne aerobne aktivnosti umjerena intenziteta ne dovodi do značajnih promjena u većini analiziranih fizioloških pokazatelja kod zdravih mladih osoba. Uočena promjena u koncentraciji glukoze sugerira mogući metabolički odgovor organizma na izloženost nikotinskim proizvodima, a respiracijski i kardiovaskularni sustav nisu pokazali izraženu osjetljivost na promatrane uvjete. Dobiveni nalazi pružaju dodatni uvid u akutne fiziološke učinke alternativnih nikotinskih proizvoda tijekom tjelesne aktivnosti te predstavljaju temelj za daljnja istraživanja njihovih učinaka u različitim uvjetima opterećenja i dugotrajnije izloženosti.

Ključne riječi: aerobna tjelesna aktivnost, alternativni sustavi isporuke nikotina, akutni fiziološki učinci, submaksimalno opterećenje, nikotin.

ABSTRACT

Objective: The use of alternative nicotine delivery systems has increased substantially in recent years, yet their acute physiological effects, particularly during physical activity, remain poorly understood. Although they are often promoted as a less harmful alternative to traditional cigarettes, existing evidence suggests potential adverse effects on metabolic, respiratory, and cardiovascular systems. The aim of this study was to examine the acute effects of alternative nicotine delivery systems, specifically electronic cigarettes and IQOS devices, on metabolic, respiratory, and cardiovascular parameters, as well as salivary cortisol levels immediately following aerobic exercise.

Methods: The study included 24 healthy participants (16 men and 8 women). Participants were recreationally active non-smokers aged 18–40 years, without chronic diseases and with a body mass index between 18 and 30 kg/m². Each participant completed three different interventions, a control protocol without nicotine exposure, aerobic exercise following electronic cigarette use, and aerobic exercise following IQOS use. The interventions were conducted in a randomized order with a minimum seven-day washout period between sessions. During each protocol, participants performed a 40-minute aerobic exercise bout on a cycle ergometer at a constant workload corresponding to 50% VO₂peak. Metabolic variables (blood glucose and lactate concentrations and respiratory exchange ratio), respiratory variables (forced expiratory volume in one second, forced vital capacity, minute ventilation, and CO₂ concentration in exhaled air), cardiovascular parameters (heart rate, heart rate after 5 minutes, arterial blood pressure, and indices related to arterial stiffness), and salivary cortisol levels were measured immediately before and after the exercise bout. Differences between the three intervention protocols were assessed using repeated measures analysis of variance (ANOVA). The assumption of sphericity was tested using Mauchly's test, and the Greenhouse–Geisser correction was applied when necessary. Differences between individual protocols were examined using Bonferroni and Holm post hoc tests, while the Friedman test with Conover post hoc analysis was used when assumptions of parametric testing were violated. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: The analysis of metabolic parameters showed that different nicotine exposure conditions prior to aerobic exercise did not lead to statistically significant changes in blood lactate concentration or respiratory exchange ratio ($p > 0.05$). A statistically significant

difference was observed in blood glucose levels ($F = 3.33$; $p = 0.046$), with a difference detected between the control exercise session and the exercise session involving inhalation of the aerosol from the IQOS device, while no statistically significant differences were found between the other protocols. No statistically significant differences were observed in respiratory parameters between protocols ($p > 0.05$), although mild changes in ventilatory parameters were noted following the use of nicotine products. Similarly, the analysis of cardiovascular parameters did not reveal statistically significant differences between protocols, although a slight trend toward higher arterial blood pressure values was observed during interventions involving nicotine exposure. Furthermore, the different protocols did not have a statistically significant effect on salivary cortisol levels ($p > 0.05$).

Conclusion: The findings of this study indicate that acute inhalation of aerosols from alternative nicotine delivery systems prior to submaximal moderate-intensity aerobic exercise does not result in significant alterations in most of the analyzed physiological parameters in healthy young individuals. The observed change in glucose concentration suggests a potential metabolic response to exposure to nicotine-containing products, whereas the respiratory and cardiovascular systems did not demonstrate pronounced sensitivity under the examined conditions. These results contribute to a better understanding of the acute physiological effects of alternative nicotine products during physical activity and provide a basis for future research investigating their impact under varying exercise intensities and prolonged exposure.

Keywords: aerobic exercise, alternative nicotine delivery systems, acute physiological effects, submaximal intensity, nicotine

POPIS POKRATA

AIx75 – indeks augmentacije standardiziran na 75 otkucaja u minuti

ANDS – alternativni sustavi isporuke nikotina

CAVI – srčano-gležanjski vaskularni indeks

CO₂ – ugljični dioksid

DP – dijastolički krvni tlak

EC – elektroničke cigarete

FEF25–50% – forsirani ekspiracijski protok pri 25 % i 50 % vitalnog kapaciteta

FEF25–75% – forsirani ekspiracijski protok zraka između 25 % i 75 % vitalnog kapaciteta

FEF50% – forsirani ekspiracijski protok pri 50 % vitalnog kapaciteta

FEF75% – forsirani ekspiracijski protok pri 75 % vitalnog kapaciteta

FEF75–85% – forsirani ekspiracijski protok između 75 % i 85 % vitalnog kapaciteta

FEV₁ – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

FS – frekvencija srca

FS 5 min – frekvencija srca 5 minuta nakon treninga

FS × MAP – umnožak frekvencije srca i srednjeg arterijskog tlaka

FVC – forsirani vitalni kapacitet

HTP – sustavi za zagrijavanje duhana bez sagorijevanja

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

LDH – laktat-dehidrogenaza

MAP – srednji arterijski tlak

MVD – minutni volumen disanja

PP – tlak pulsa

RER – omjer respiracijske izmjene

RPP – umnožak frekvencije srca i sistoličkoga krvnog tlaka

SP – sistolički krvni tlak

TC – tradicionalne cigarete

VO₂ – prinitak kisika

VO₂max – maksimalni prinitak kisika

SADRŽAJ

1. UVOD U PROBLEM.....	16
1.1. Utjecaj tradicionalnih cigareta na zdravlje	16
1.2. Alternativni sustavi isporuke nikotina	18
1.3. Sastav i karakteristike EC i HTP uređaja	18
1.4. Fiziološki odgovor na konzumaciju alternativnih sustava isporuke nikotina.....	21
1.5. Akutni učinci nikotinskih proizvoda nakon tjelesne aktivnosti.....	27
1.6. Problem istraživanja	30
2. CILJEVI I HIPOTEZE	31
3. METODE RADA	32
3.1. Uzorak ispitanika	32
3.2. Dokumentacija za ispitanike.....	33
3.3. Uzorak varijabli	35
3.4. Morfološka antropometrija	36
3.5. Funkcionalne sposobnosti.....	37
3.6. Opis varijabli i instrumenata.....	37
3.6.1. Metaboličke varijable.....	37
3.6.2. Respiracijske varijable	38
3.6.3. Kardiovaskularne varijable	38
3.6.4. Kortizol	39
3.7. Protokol istraživanja	39
3.7.1. Testiranje.....	39
3.7.2. Intervencija	40
3.8. Metode obrade podataka.....	41
4. REZULTATI.....	43
4.1. Razlike u metaboličkim pokazateljima prije i nakon aerobnog treninga u različitim uvjetima	43
4.1.1. Laktati	43

4.1.2. Glukoza	45
4.1.3. Omjer respiratorne izmjene (RER)	48
4.2. RAZLIKE U POKAZATELJIMA RESPIRATORNE FUNCKIJE PRIJE I NAKON AEROBNOG TRENINGA U RAZLIČITIM UVJETIMA.....	51
4.2.1. Forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV ₁)	51
4.2.2. Forsirani vitalni kapacitet (FVC)	53
4.2.3. Minutni volumen disanja (MVD)	55
4.2.4. CO ₂ u izdahnutom zraku (CO ₂)	57
4.3. Razlike u pokazateljima kardiovaskularne funkcije prije i nakon aerobnog treninga u različitim uvjetima.....	60
4.3.1. Frekvencija srca (FS)	60
4.3.2. Frekvencija srca 5 minuta nakon treninga (FS 5 min).....	62
4.3.3. Sistolički krvni tlak (SP).....	64
4.3.4. Dijastolički krvni tlak (DP).....	66
4.3.5. Srednji arterijski tlak (MAP)	68
4.3.6. Umnožak frekvencije srca i sistoličkog krvnog tlaka (RPP)	70
4.3.7. Umnožak frekvencije srca i srednjeg arterijskog tlaka (FS x MAP)	72
4.3.8. Tlak pulsa (PP).....	74
4.4. RAZLIKE U RAZINI KORTIZOLA PRIJE I NAKON AEROBNOG TRENINGA U RAZLIČITIM UVJETIMA	77
4.4.1. Kortizol	77
5. DISKUSIJA.....	Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.
5.1. Metabolički pokazatelji	81
5.1.1. Laktati	81
5.1.2. Glukoza	83
5.1.3. Omjer respiratorne izmjene (RER)	85
5.2. RESPIRATORNI POKAZATELJI	86

5.2.1. Forsirani vitalni kapacitet (FVC) i forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV ₁)	86
5.2.2. Minutni volumen disanja (MVD) i ugljični dioksid u izdahnutom zraku (CO ₂)....	89
5.3. Kardiovaskularni pokazatelji	91
5.3.1. Frekvencija srca (FS) i frekvencija srca 5 minuta nakon treninga (FS 5min)	91
5.3.2. Sistolički krvni tlak (SP), dijastolički krvni tlak (DP) i srednji arterijski tlak (MAP)	93
5.3.3. Indeksi povezani s arterijskom krutosti (umnožak frekvencije srca i sistoličkoga krvnog tlaka (RPP), umnožak frekvencije srca i srednjega arterijskog tlaka (FS x MAP) te tlak pulsa (PP)).....	96
5.4. KORTIZOL	100
6. ZAKLJUČAK	103
7. LITERATURA.....	105
8. PRILOZI.....	129
9. ŽIVOTOPIS AUTORA I POPIS OBJAVLJENIH RADOVA.....	139

1. UVOD U PROBLEM

1.1. Utjecaj tradicionalnih cigareta na zdravlje

Pušenje duhana smatra se jednim od glavnih uzroka nezaraznih bolesti koje je moguće prevenirati te prerane smrti (1). U cigaretama se nalazi preko 4000 poznatih kemikalija, od kojih čak 70 uzrokuje rak (2). Dominantni sastojak među tim kemikalijama je nikotin (3), koji se lako apsorbira kroz sluznicu, kožu, gastrointestinalni trakt i dišne puteve (4). Nikotin je snažan simpatomimetički agens koji djeluje kao neurotransmiter potičući oslobađanje dopamina i stvarajući osjećaj ugone i zadovoljstva unutar sustava nagrađivanja (5), što predstavlja ključni faktor njegove sposobnosti izazivanja ovisnosti (6). Nadalje, nikotin stimulira simpatički živčani sustav povećavajući oslobađanje katekolamina, odnosno adrenalina i noradrenalina, što rezultira povećanjem srčane frekvencije, krvnog tlaka i vazokonstrikcijom. Ovi učinci su povezani s lokalnim oslobađanjem noradrenalina iz srca i perifernih krvnih žila, što može povećati arterijsku krutost (7). Pušenje je rizičan faktor za velik broj patologija uključujući kardiovaskularne bolesti, kronične opstruktivne bolesti pluća, moždani udar i dijabetes tipa II (8, 9, 10).

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok morbiditeta i mortaliteta među pušačima, a procjenjuje se da pušenje doprinosi 17 % svih smrtnih ishoda povezanih s kardiovaskularnim bolestima na globalnoj razini, što iznosi približno 3 milijuna smrti godišnje (12). Konzumacija tradicionalnih cigareta (TC) povećava krvni tlak i frekvenciju srca (FS), a istovremeno smanjuje aktivnost simpatičkih živčanih vlakana u mišićima putem inhibicije simpatičkog barorefleksa (13, 14, 15). Također, doprinosi razvoju ateroskleroze te negativno utječe na kardiovaskularnu funkciju (13, 14). Nadalje, pušenje uzrokuje povećanje vaskularnog otpora i redukciju vazodilatacije, što rezultira smanjenim protokom krvi u tkivima (14). Povećana arterijska krutost usko je povezana sa statusom pušenja, a prepoznata je i kao glavni faktor vaskularnog starenja i neovisni faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, uključujući infarkt miokarda, a također može prouzročiti i moždani udar (16, 17, 18). Samo jedna TC može uzrokovati povećanje arterijske krutosti unutar nekoliko minuta nakon konzumacije, a dugotrajno pušenje može značajno doprinijeti razvoju kardiovaskularnih bolesti (19).

Pokazalo se kako pušenje ubrzava početak razvoja dijabetesa tipa II negativnim utjecajem na metabolizam glukoze i poticanjem razvoja inzulinske rezistencije (8). Povećan rizik od dijabetesa tipa II i većeg akumuliranja visceralne masti uzrokuje povećana koncentracija kortizola kao rezultat visoke konzumacije nikotina, iako mehanizam navedenog još nije u potpunosti jasno dokazan. Prijašnje studije dokazale su kako povećanje aktivacije simpatičkog živčanog sustava pridonosi značajnim promjenama osjetljivosti na inzulin čime se povećava prevalencija metaboličkog sindroma (20, 21), što zauzvrat pogoduje patofiziološkom odnosu između središnjega živčanog sustava i mehanizama povezanih s metabolizmom glukoze (22). Prema istraživanju, pušači koji su apstinirali od pušenja u periodu od 8 sati ili kada su konzumirali TC neposredno prije aktivnosti, imali su veću razinu glukoze tijekom odmora i kontinuirane tjelesne aktivnosti submaksimalnog intenziteta u usporedbi sa skupinom nepušača. Dodatno, skupina pušača pokazala je veću ovisnost o glukozi kao oksidativnom supstratu kao i postotku ukupne oksidacije ugljikohidrata tijekom vježbanja u usporedbi sa skupinom nepušača (23).

Šaranović i sur. (24) istraživali su utjecaj konzumacije TC-a na plućnu funkciju sportaša. Ispitanici su bili podijeljeni na skupinu nepušača, bivših pušača (koji nisu pušili najmanje tri mjeseca) i aktivnih pušača. Nije bilo značajne razlike u spolnoj distribuciji među skupinama, ali su bivši i aktivni pušači bili značajno stariji od nepušača te su sukladno tome imali dulji trenažni staž, iako nije uočena razlika u prosječnom broju sati treninga tjedno između skupina. Rezultati su pokazali da su forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV_1) i forsirani vitalni kapacitet (FVC) bili značajno niži kod aktivnih pušača u usporedbi s nepušačima, dok kod bivših pušača nije zabilježeno značajno smanjenje navedenih varijabli u odnosu na skupinu nepušača. Također, FEV_1/FVC omjer bio je značajno smanjen kod aktivnih pušača u odnosu na nepušače (24). Prokhorov i sur. (25) utvrdili su da pušenje jedne TC uzrokuje smanjenje predviđene vrijednosti FEV_1 za 2,14 % kod redovitih pušača, što ukazuje na kratkoročne negativne učinke pušenja na plućnu funkciju. Suprotno tome, u istraživanju provedenom na 20 netreniranih muških ispitanika (10 aktivnih pušača i 10 nepušača) nisu pronađene značajne razlike u spirometrijskim parametrima FEV_1 i FVC između dviju skupina, mjerenima nakon aerobnog treninga srednjeg intenziteta na biciklergometru pri 60 % maksimalnog primitka kisika (VO_{2max}) (26). Nadalje, akutno pušenje značajno reducira VO_{2max} i anaerobni prag tijekom tjelesne aktivnosti, a razlog tomu je reducirana dostupnost kisika za aktivirane mišiće tijekom vježbanja zbog povećane razine karboksihemoglobina i/ili poremećene periferne preraspodjele protoka krvi (27).

1.2. Alternativni sustavi isporuke nikotina

Alternativni sustavi isporuke nikotina (eng. *Alternative Nicotine Delivery Systems, ANDS*) postaju sve popularnija alternativa tradicionalnim cigaretama, a njihovi proizvođači tvrde kako izazivaju manju štetu zdravlju i pomažu prestanku konzumiranja duhana (28). Međutim, broj studija na temelju kojih bismo mogli zaključiti jesu li uistinu „zdravija“ alternativa tradicionalnim cigaretama vrlo je ograničen (2). Prema našem saznanju, u ANDS se ubrajaju elektroničke cigarete (EC), sustavi za zagrijavanje duhana bez sagorijevanja (eng. *Heated Tobacco Product, HTP*), bezdimni duhan kao, na primjer, duhan za žvakanje, duhan za šmrkanje i nikotinske vrećice te na kraju nikotinska nadomjesna terapija koja uključuje konzumaciju žvakaćih guma koje sadrže nikotin i korištenje nosnih sprejeva, oralnih inhalatora i nikotinskih flastera. Ključna razlika između dviju najpopularnijih vrsta ANDS-a, odnosno EC-a i HTP-a koje su korištene u ovom istraživanju, odnosi se na izvor nikotina. EC aerosoliziraju otopinu koja sadrži nikotin, ali ne i duhanske listove, a HTP, poput IQOS uređaja, zagrijavaju duhanski umetak ili štapić koji sadrži pravi duhan (29).

Iako se EC općenito smatra manje štetnim od pušenja TC-a, postoji velika zabrinutost zbog različitih spojeva koji se mogu miješati u tim uređajima (30). EC je uređaj koji se sastoji od litijeve baterije koja se može puniti, komore za isparavanje i uloška koji sadrži tekućinu koja se pritiskom na tipku uređaja zagrijava i pretvara u paru koju se udiše (31, 32). Zahvaljujući stvaranju pare, točnije aerosola umjesto dima, te pružanju alternativnog načina isporuke nikotina (33, 34, 35), EC postale su popularne među onima koji žele prestati s pušenjem TC-a (36). Iako aerosol EC-a sadrži manje toksičnih tvari u usporedbi s dimom TC-a, još uvijek se istražuju njegovi učinci na zdravlje i sigurnost (37). U istraživanju koje su proveli Lerner i sur. (38) otkriveno je kako su u aerosolima EC-a prisutne brojne nanočestice i oksidanti koje uzrokuju stres na mitohondrijima, fragmentaciju DNA i upalni stres na plućnim stanicama.

1.3. Sastav i karakteristike EC i HTP uređaja

Tekućina EC-a se, između ostalih tvari, sastoji od propilen glikola koji čini 90 % njezina sastava (2), glicerola, biljnog glicerina, umjetnih ili prirodnih aroma i nikotina (2, 31, 32). Premda određene vrste EC-a ne sadrže nikotin, najpopularniji modeli sadrže ga u koncentracijama od 6 do 24 mg/mL, a u nekim slučajevima i do 100 mg/mL, što ih čini izrazito

adiktivnima te može rezultirati višim razinama nikotina u krvi u usporedbi s TC-om (39, 40). EC koje sadrže nikotin omogućuju njegovu brzu apsorpciju u respiratorni i središnji živčani sustav (37). Visoke koncentracije nikotina ne samo da izazivaju zabrinutost zbog ovisnosti, već mogu doprinijeti i raznim zdravstvenim problemima povezanim s korištenjem EC-a (30). Studija koju su proveli Moheimani i sur. (41) pokazala je kako je povećana simpatička aktivacija srca uzrokovana nikotinom, a ne drugim sastojcima tekućine iz EC-a, poput propilen glikola i biljnog glicerina. Iako se propilen glikol ne smatra štetnim i opasnim za zdravlje, dugotrajno i ponavljajuće izlaganje propilen glikolu izaziva kašalj, iritaciju očiju i pluća (42) te povećava rizik od razvoja astme (43). Omjer propilen-glikola i biljnog glicerina u tekućini EC-a može potaknuti stvaranje reaktivnih kisikovih vrsta koje su identificirane u dimu EC (44). Istraživanje koje su proveli Lerner i sur. (44) pokazalo je da mješavina propilen-glikola i biljnog glicerina proizvodi više reaktivnih kisikovih vrsta nego bilo koja tvar pojedinačno. Reaktivne kisikove vrste povezane su s kardiovaskularnim bolestima, neurodegenerativnim poremećajima, senzornim deficitima i psihijatrijskim bolestima (45).

Nadalje, tekućina iz EC-a sadrži 1 % dietilenskog glikola koji je kancerogen (32, 46). Prijašnja studija pokazala je kako se korištenjem EC-a oslobađaju aromatični, kancerogeni policiklički ugljikovodici koji imaju patogeni učinak na stanice pluća (47). Iako su mnogi aromatski dodaci u tekućinama EC-a sigurni za oralnu konzumaciju i često se koriste u prehrambenoj industriji, potencijalni rizici od inhalacije ovih aroma još nisu potpuno istraženi. Postoje naznake da bi aromatski dodaci u tekućinama EC-a mogli imati štetne posljedice za zdravlje pluća, kao što je primjerice diacetil koji se koristi kao aroma maslaca te je siguran za oralnu konzumaciju, ali prilikom zagrijavanja i inhalacije može izazvati bronhiolitis (48). Osim toga, neka su istraživanja pokazala da EC ispuštaju aromatske spojeve, uključujući policikličke aromatske ugljikovodike, koji imaju karcinogeni učinak na ljudske plućne stanice (47). Također, tekućine EC-a mogu sadržavati estere, aldehide, kiseline ili saharide, koji imaju kariogeni učinak (49). Studije su pokazale kako postoji još kancerogenih spojeva u tekućinama EC-a (46, 50), posebice metala u tragovima (kadmij, arsen, krom, nikal i olovo) te nitrozamina specifičnih za duhan, koji u određenim slučajevima mogu doseći koncentracije veće nego u duhanskom dimu (51). Iritacija dišnih puteva, bronhitis i kronični kašalj plućni su poremećaji povezani s uporabom EC-a (52, 53, 54). Osim navedenog, konzumacija EC-a povezana je i s brojnim drugim stanjima, uključujući povećani rizik od kardiovaskularnih poremećaja, prekomjernu rasprostranjenost bakterija, povećani rizik od predoziranja, poremećaje organskih sustava, nikotinsku ovisnost, promjene u tjelesnoj težini, poremećaje krvarenja, neurološke

poremećaje te kronične upalne bolesti pluća (45, 55 – 63). Određene studije navode kako EC izazivaju slične učinke na funkciju pluća i kardiovaskularnu funkciju kao i TC (64, 65) te mogu uzrokovati štetu ostalim organima i sustavima kao što su jetra, bubrezi i živčani sustav (64). Suprotno tomu, Klonizakis i sur. (66) tvrde kako je rizik od kardiovaskularnih bolesti uz konzumaciju sadržaja iz EC-a niži u odnosu na konzumaciju TC-a, no ipak navode kako njihova studija ima ograničenja, odnosno da je istraživanje provedeno u kratkom vremenskom periodu s malim uzorkom ispitanika. Nadalje, istraživanje Sumartiningsih i sur. (67) navodi kako konzumacija TC-a povećava FS i dijastolički krvni tlak (DP) u odnosu na korištenje EC-a s ili bez nikotina. Također, određena istraživanja koja su mjerila biomarkere u urinu, krvi i izdahnutom zraku kao pokazatelje izloženosti toksičnim i kancerogenim spojevima iz duhanskog dima kod pušača koji su prešli s TC-a na EC, dodatno ukazuju na moguću učinkovitost EC-a u redukciji zdravstvenih rizika povezanih s pušenjem. Rezultati ovih studija jasno pokazuju da zamjena TC-a EC-om može značajno smanjiti izloženost štetnim i potencijalno štetnim spojevima, kao i brojnim drugim toksinima i kancerogenim tvarima prisutnim u TC-u. Nadalje, rezultati pokazuju da kratkoročni prelazak s TC na EC omogućuje pušačima održavanje sličnih razina nikotina, uz istovremeno značajno smanjenje izloženosti štetnim tvarima i toksinima povezanim s razvojem bolesti izazvanih pušenjem (68, 69).

HTP predstavljaju hibrid između EC-a i TC-a, a iako su dostupne različite vrste proizvoda koji koriste različite mehanizme zagrijavanja (70), obično se sastoje od baterije, drške koja sadrži grijaći element za zagrijavanje duhana do određene temperature te duhanskog umetka koji sadrži duhanove listove, vodu, glicerol, guar gumu i celulozna vlakna (71, 72). Među najpoznatijim primjerima ovih uređaja su IQOS i GLO (73). Pritiskom na tipku duhanski umetak zagrijava se do najviše 350°C kako bi se preveniralo sagorijevanje duhana zbog čega se, kako tvrde proizvođači, reducira unos kancerogenih i otrovnih kemikalija koje sadrži dim TC-a zbog sagorijevanja na temperaturama višim od 600°C (74). Međutim, još uvijek nema dovoljno dokaza koji bi potvrdili da su HTP manje štetni od TC-a (75). Iako HTP zagrijavaju duhan na nižim temperaturama u usporedbi s TC-om, oni stvaraju aerosol koji sadrži nikotin, dim i katran, ali uz niže razine štetnih kemikalija u odnosu na TC (76, 77). U IQOS sustavu duhan se zagrijava na prosječnu temperaturu od 201 °C, a GLO koristi još niže temperature, oko 170 °C (78). Zbog navedenog, pretpostavlja se da aerosoli nastali primjenom HTP-a sadrže niže koncentracije štetnih tvari (79). Iako razine toksičnih kemikalija mogu biti 90 – 95 % niže u odnosu na TC, kemijski je sastav u velikoj mjeri isti (80 – 82), uključujući sličnu razinu nikotina i prisutnost propilen glikola, glicerola, acetola, karbonila, amonijaka, N-

nitrosoanabasina, aldehida, hlapljivih organskih spojeva, polikromatskih aromatskih ugljikovodika i ugljičnog monoksida (83), za koje su određena toksikološka istraživanja utvrdila da su štetni za ljudsko zdravlje (84, 85). Smatra se da kemijski sastav aerosola nastalog tijekom korištenja HTP-a može izazvati slične zdravstvene učinke kao i cigarete (86).

Rezultati nekoliko istraživanja sugeriraju da HTP ipak ne predstavljaju toliko niskorizičnu alternativu TC-u koliko to navode njihovi proizvođači (78, 79, 87). Istraživanja na životinjskim uzorcima pokazala su da HTP mogu inducirati upalnu reakciju u plućima, što potencijalno može rezultirati razvojem plućnog emfizema, remodeliranjem malih i velikih dišnih putova te aktivacijom puteva povezanih s karcinogenezom uzrokovanom izloženošću duhanskom dimu (88 – 90). Jedno istraživanje pokazalo je da neposredna konzumacija IQOS-a kod pušača i nepušača narušava plućnu funkciju odnosno ukazuje na reduciranu oksigenaciju, forsirani ekspiracijski protok, vršni ekspiracijski protok i difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid te povećava koncentraciju izdahnutog ugljikovog monoksida i otpor dišnih puteva (91).

1.4. Fiziološki odgovor na konzumaciju alternativnih sustava isporuke nikotina

Povećana FS i krvni tlak predstavljaju neke od akutnih fizioloških odgovora koji se javljaju nakon upotrebe EC-a (92 – 95). Istraživanja su pokazala da izloženost aerosolima EC-a dovodi do povećane simpatičke aktivnosti srca, što rezultira porastom FS vrijednosti i krvnog tlaka. Osim toga, već i kratkotrajna uporaba EC-a povezana je s povećanjem arterijske krutosti, pri čemu se pretpostavlja da su ovi učinci prvenstveno posljedica djelovanja nikotina (31). Nadalje, u jednom istraživanju (96) zabilježeno je značajno povećanje FS vrijednosti jednu minutu nakon konzumacije TC-a i EC-a. Međutim, konzumacija TC-a uzrokovala je značajno veći porast FS vrijednosti u odnosu na povećanje FS nakon konzumacije EC-a. Iako nije bilo statistički značajnih razlika u sistoličkom (SP) i dijastoličkom (DP) tlaku u odnosu na početne vrijednosti, promjene u SP vrijednostima bile su izraženije nakon uporabe TC-a u usporedbi s EC-om. Dvadeset minuta nakon inhalacije EC-a s nikotinom zabilježen je porast FS, SP i DP vrijednosti u odnosu na placebo inhalaciju (eng. *sham vaping*). Zanimljivo, FS, SP i DP vrijednosti bile su više nakon inhalacije EC-a s nikotinom u usporedbi s EC-om bez nikotina, što ukazuje na moguć utjecaj nikotina na navedene parametre (97). Izloženost nikotinu, koja je pritom povezana s porastom arterijske krutosti i poremećajem

mikrocirkulacije, dodatno upućuje na njegovu moguću ulogu kao čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (98). Iako nikotin može pojačati intenzitet odgovora, rezultati nekih studija pokazuju da su povećanja FS, SP i DP vrijednosti zabilježena i nakon inhalacije EC-a bez nikotina, što upućuje na mogućnost da i drugi sastojci aerosola mogu imati ulogu u akutnim hemodinamskim promjenama. U skladu s navedenim, brojna istraživanja ukazuju na značajan porast FS (15, 41, 96, 99 – 103), SP i DP (95, 99, 100, 103, 104) vrijednosti te srednjeg arterijskog tlaka (MAP) (15, 101, 104) nakon akutne inhalacije aerosola EC-a, bez obzira na prisutnost nikotina. Također, jedan pregledni rad (30) navodi da su studije pokazale značajno smanjenje SP i FS vrijednosti u mirovanju nakon mjesec dana uporabe EC-a, bez obzira na prisutnost nikotina.

Ispitivanje provedeno na 105 ispitanika koji su u potpunosti ili djelomično prešli s TC-a na EC utvrdilo je da petodnevna uporaba EC-a kod većine ispitanika rezultira redukcijom FS vrijednosti i krvnog tlaka (105). Slično tomu, jedno randomizirano kliničko istraživanje provedeno na 263 pušača koji su s TC-a prešli na EC, pokazalo je statistički značajnu redukciju u vrijednostima krvnog tlaka i FS vrijednosti nakon mjesec dana, međutim rezultati nisu ostali statistički značajni nakon tri mjeseca (106). U istraživanju koje je obuhvatilo 76 ispitanika cilj je bio usporediti akutne promjene u varijablama između dviju skupina ispitanika. Jednu skupinu činili su aktivni pušači TC-a, a drugu korisnici EC-a. Skupinu korisnika EC-a činili su aktivni pušači TC-a koji su započeli s korištenjem EC-a u prosjeku tri mjeseca prije početka istraživanja. Nakon jednokratne konzumacije TC-a, odnosno EC-a, skupina koja je konzumirala TC imala je značajno veće FS i SP vrijednosti u odnosu na skupinu koja je koristila EC. DP vrijednosti povećale su se u obje skupine, no razlika među skupinama nije bila statistički značajna (107).

Farsalinos i sur. (108) navode kako bi pušači koji smanje konzumaciju TC-a ili u potpunosti prestanu s konzumacijom TC-a koristeći EC, mogli reducirati SP vrijednosti tijekom dužeg vremenskog razdoblja, a posebno oni pušači koji imaju povišeni krvni tlak. Nadalje, isti autori zaključuju da dugotrajnim prelaskom s TC-a na EC može doći do smanjenja SP vrijednosti, čime sugeriraju kako bi EC mogle biti zdravija alternativa TC-u, što tvrde i njihovi proizvođači (108).

U jednoj randomiziranoj, ukriženoj studiji provedena je evaluacija akutnih učinaka triju različitih duhanskih proizvoda na kardiovaskularne parametre. U istraživanju je sudjelovalo 20 zdravih odraslih ispitanika, kroničnih pušača TC-a prosječne dobi 35 ± 13 godina od kojih je

30 % bilo muškaraca. Većina sudionika konzumirala je između 11 i 30 cigareta dnevno, bez prisutnosti akutnih ili kroničnih bolesti, alergija ili kardiovaskularnih simptoma. Svi su ispitanici prije svake primjene duhanskih proizvoda prošli tjedan dana apstinencije te su se suzdržavali od unosa antioksidansa ili lijekova koji bi mogli utjecati na rezultate. Svaki je sudionik u nasumičnom redosljedu i u različitim ciklusima koristio tri vrste proizvoda: TC, EC i IQOS. Neposredno prije i nakon konzumacije svakog proizvoda mjerene su vrijednosti krvnog tlaka. Rezultati su pokazali da je akutna konzumacija, odnosno primjena svih proizvoda, dovela do statistički značajnog porasta SP, DP i MAP vrijednosti. Iako su svi duhanski proizvodi izazvali akutni hemodinamski odgovor, TC imale su najizraženiji učinak, a EC i IQOS izazvale su blaži, ali i dalje značajan porast krvnog tlaka (104). Slične rezultate potvrđuje i istraživanje provedeno na 27 zdravih pušača u kojem su svi sudionici podvrgnuti trima zasebnim mjerenjima kardiovaskularnih parametara. Tijekom prvog mjerenja sudionici nisu konzumirali duhanske proizvode, a u naredna dva mjerenja koristili su IQOS i TC. Kardiovaskularni parametri mjereni su 10 minuta nakon završetka konzumacije pri čemu je između svakog mjerenja prošlo najmanje 24 sata. Rezultati su pokazali da je FS značajno porasla nakon korištenja IQOS u odnosu na stanje bez konzumacije duhanskih proizvoda, a kod SP i DP vrijednosti zabilježen je trend povećanja, iako ne statistički značajan. U usporedbi s nepušenjem konzumacija TC-a značajno je povećala FS, SP i DP vrijednosti. Uspoređujući učinke IQOS-a i TC-a, porast FS vrijednosti bio je sličan u oba mjerenja, a SP i DP vrijednosti značajno su se povećale kod konzumacije TC-a (109). Slični rezultati zabilježeni su i u drugoj studiji u kojoj je došlo do statistički značajnog povećanja FS i DP vrijednosti nakon konzumacije IQOS-a u odnosu na početne vrijednosti i kontrolne uvjete bez konzumacije. SP također je pokazao trend porasta, no ta promjena nije bila statistički značajna (71).

U istraživanju na životinjama, odnosno laboratorijskim miševima, zabilježen je značajan porast arterijske krutosti kod miševa koji su kontinuirano bili izloženi pari EC-a pet dana tjedno tijekom osam mjeseci (110). Osim navedenog, u jednoj studiji zabilježeno je značajno povećanje indeksa reaktivne hiperemije te augmentacijskog indeksa nakon konzumacije EC-a, koji su ključni pokazatelji u procjeni arterijske krutosti. Suprotno tome, nakon uporabe TC-a nije bilo statistički značajnih promjena u navedenim parametrima. Nadalje, neposredno nakon korištenja EC-a došlo je do statistički značajnog povećanja indeksa augmentacije u usporedbi s TC-om. Međutim, nakon standardizacije indeksa augmentacije na FS od 75 otkucaja u minuti, nisu zabilježene statistički značajne razlike ni nakon konzumacije EC-a ili TC-a, niti između njih (96). Prema rezultatima jedne studije, konzumacija EC-a također

je povezana s povišenim augmentacijskim indeksom, što ukazuje na povećanu arterijsku krutost. Vrijednosti augmentacijskog indeksa kod korisnika EC-a bile su usporedive s vrijednostima uočenima kod korisnika TC-a, bez značajnih razlika među skupinama. Ovi nalazi sugeriraju da uporaba EC-a ne rezultira povoljnijim vaskularnim ishodima u kontekstu arterijske krutosti. Štoviše, rezultati upućuju na to da EC ne pružaju vaskularnu korist u smislu smanjenja štetnih učinaka izazvanih pušenjem TC-a (111). Nadalje, rezultati istraživanja u kojem su ispitanici konzumirali IQOS tijekom 14 minuta (ukupno 28 udisaja, jedan udisaj u trajanju od 2 – 3 sekunde svakih 30 sekundi) pokazali su značajno povećanje arterijske krutosti mjerene metodama brzine pulsog vala i indeksa augmentacije standardiziranog na 75 otkucaja u minuti (AIx75). Sve navedene promjene bile su kratkotrajne i u potpunosti su se normalizirale unutar 90 minuta od izlaganja opisanoj situaciji. Dobiveni rezultati pokazuju da čak i kratkotrajna konzumacija IQOS-a izaziva akutno povećanje arterijske krutosti, što bi, uz učestaliju i kroničnu uporabu ovih proizvoda, moglo dovesti do trajnog povećanja arterijske krutosti. To je osobito značajno jer je kronično povećana arterijska krutost prepoznata kao važan čimbenik rizika za razvoj ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti (71).

Rezultati longitudinalne studije koja je pratila promjene spirometrijskih pokazatelja i respiratornih simptoma kod pušača nakon prelaska s TC-a na EC ukazuju kako smanjena izloženost duhanskom dimu može pozitivno djelovati na respiratorni sustav. Kod ispitanika koji su TC zamijenili EC-om, zabilježeno je kontinuirano i progresivno poboljšanje funkcije perifernih dišnih putova, vidljivo u povećanju forsiranog ekspiracijskog protoka zraka između 25 % i 75 % (FEF25–75%) vitalnog kapaciteta u odnosu na početne vrijednosti, pri čemu su također uočena jasna poboljšanja respiratornih simptoma, što potvrđuje mogućnost pozitivnog učinka prelaska na EC u smislu redukcije zdravstvenih rizika povezanih s pušenjem (112). Nadalje, u drugoj longitudinalnoj studiji provedenoj na manjem uzorku mladih odraslih ispitanika ($26,6 \pm 6,0$ godina), koji nikad nisu konzumirali TC, ali su svakodnevno koristili EC tijekom razdoblja od 3,5 godine, nisu zabilježene statistički značajne promjene u spirometrijskim parametrima, respiratornim simptomima, biomarkerima upale u izdahnutom zraku niti su utvrđeni rani znakovi plućnih oštećenja u usporedbi s kontrolnom skupinom nepušača ($27,8 \pm 5,2$ godina). Autori zaključuju kako ovi rezultati, unatoč malom uzorku, pružaju preliminarne dokaze kako dugotrajna uporaba EC-a kod mladih osoba ne uzrokuje značajne štetne učinke na zdravlje i funkciju pluća (113). U istraživanju provedenom na miševima (114) autori su utvrdili da kratkotrajna izloženost (tri dana) pari EC-a dovodi do značajnih promjena u plućnoj mehanici, uključujući povećan otpor dišnih puteva, smanjenu

elastičnost i distenzibilnost pluća, pri čemu su navedeni učinci bili najizraženiji u skupini izloženoj pari EC-a s nikotinom i aromama. Zanimljivo je da su nakon dulje izloženosti (4 tjedna) navedene promjene nestale, iako su u isto vrijeme miševi izloženi dimu TC-a pokazali trajno narušenu plućnu funkciju.

U jednoj studiji (105) ispitanici su tijekom pet dana bili podijeljeni u 7 različitih skupina ovisno o korištenju duhanskih proizvoda: skupina A1 (EC s aromom duhana koja se može puniti), skupina A2 (EC s aromom trešnje koja se može puniti), skupina A3 (jednokratna EC s aromom trešnje), skupina B1 (EC s aromom duhana koja se može puniti i TC), skupina B2 (EC s aromom trešnje koja se može puniti i TC), skupina B3 (jednokratna EC s aromom trešnje i TC) i skupina C (potpuni prestanak korištenja nikotinskih proizvoda). Rezultati su pokazali mala, ali statistički značajna povećanja forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) od početnih vrijednosti do kraja istraživanja kod skupina koje su koristile EC s aromom duhana i trešnje koje se mogu puniti. Međutim, promjene FVC nisu se statistički značajno razlikovale između nijedne od skupina koje su koristile nikotinske proizvode i skupine koja je potpuno prestala s pušenjem. Kod forsiranog ekspiracijskog volumena zraka u prvoj sekundi (FEV_1) statistički značajna poboljšanja, od početnih vrijednosti do kraja istraživanja, zabilježena su kod skupina koje su koristile EC s aromom duhana koje se mogu puniti, EC s aromom trešnje koje se mogu puniti te kod skupine koja je koristila EC s aromom trešnje i TC. Ipak, slično rezultatima u prethodnoj varijabli, ni ovdje nisu uočene statistički značajne razlike između bilo koje od navedenih skupina i skupine potpune apstinencije. Autori su zaključili kako petodnevna uporaba EC-a u različitim uvjetima nije rezultirala negativnim učincima na respiratorno zdravlje ispitanika što je u skladu s rezultatima ranijih istraživanja koja također nisu pokazala značajan negativan utjecaj korištenja EC-a na protok zraka ili ukupnu plućnu funkciju izmjerenu putem FEV_1 ili FVC (115, 116). Nadalje, kratkotrajna uporaba EC-a kod aktivnih pušača nije uzrokovala statistički značajno smanjenje omjera FEV_1/FVC , za razliku od uporabe TC-a koje je dovelo do značajnog smanjenja navedene varijable (105).

Suprotno tome, u istraživanju u kojem je cilj bio ispitati akutni učinak kratkotrajne upotrebe EC-a s nikotinom na plućnu funkciju i respiratorne simptome, sudjelovalo je ukupno 76 ispitanika od kojih je 27 bilo nepušača, a 55 pušača. Među pušačima 28 ispitanika imalo je kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB) ili astmu, a preostalih je 27 pušača bilo bez prethodne anamneze respiratornih bolesti. Početna spirometrijska mjerenja, provedena prije primjene EC-a, pokazala su povišene prosječne vrijednosti otpora dišnih puteva te smanjene vrijednosti specifične provodljivosti dišnih puteva kod ispitanika s dijagnosticiranim

KOPB-om i astmom u usporedbi sa zdravim pušačima i nepušačima. Nakon desetominutne izloženosti aerosolu EC, zabilježene su značajne promjene u vrijednostima otpora i specifične provodljivosti dišnih puteva. Statistički značajno povećanje otpora dišnih puteva utvrđeno je kod astmatičnih pušača i zdravih pušača. Nadalje, značajan porast otpora dišnih puteva uočen je i kod nepušača nakon korištenja EC-a, neovisno o prisutnosti nikotina u aerosolu. Smanjenje specifične provodljivosti dišnih puteva također je uočeno u svim skupinama, pri čemu je ova promjena bila statistički značajna isključivo kod zdravih pušača i nepušača. Autori su zaključili kako kratkotrajna uporaba EC-a inducira akutne promjene u funkciji dišnog sustava. Osobe s opstruktivnim bolestima dišnih puteva, a posebice bolesnici s astmom, mogu doživjeti pogoršanje respiratornih simptoma i smanjenje plućne funkcije nakon inhalacije aerosola EC (37).

U skladu s tim, u jednoj studiji provedeno je ispitivanje akutnih učinaka različitih duhanskih proizvoda na respiratornu funkciju kod zdravih mladih odraslih osoba. U istraživanju je sudjelovalo 160 ispitanika u dobi od 18 do 30 godina, raspoređenih u četiri skupine prema statusu pušenja na skupinu korisnika TC-a, IQOS korisnika, korisnika EC-a i kontrolnu skupinu nepušača. Ispitanici su konzumirali odgovarajući duhanski proizvod ili simulirali pušenje, a spirometrijska mjerenja (FEV_1 i FVC) provedena su prije, neposredno nakon i 30 minuta nakon izlaganja. Promjene u vrijednostima FEV_1 i FVC zabilježene su u sve tri skupine, pri čemu je statistički značajno smanjenje navedenih parametara utvrđeno isključivo kod korisnika EC-a, što može upućivati na različit mehanizam djelovanja aerosola u usporedbi s drugim duhanskim proizvodima. Nadalje, autori zaključuju da sve tri vrste duhanskih proizvoda korištenih u istraživanju uzrokuju akutne promjene u respiratornim funkcijama, što može imati negativne zdravstvene posljedice (86). Jedno istraživanje također je utvrdilo kako EC bez nikotina uzrokuje mala, ali statistički značajna smanjenja vrijednosti FEV_1 u skupini pušača, a u skupini nepušača promjene u FEV_1 nisu bile statistički značajne. Također, u istraživanju (117) provedenom na 60 ispitanika ujednačenih prema dobi, visini, tjelesnoj masi, etničkoj pripadnosti i socioekonomskom statusu, sudionici su bili raspoređeni u dvije skupine pri čemu je prvu skupinu činilo 30 muškaraca koji su konzumirali EC najmanje šest mjeseci, ali nikada nisu pušili TC, a drugu je skupinu činilo 30 nepušača koji su služili kao kontrolna skupina. Rezultati su pokazali statistički značajno smanjenje FEV_1 , omjera FEV_1/FVC , forsiranog ekspiracijskog protoka pri 50 % ($FEF_{50\%}$), $FEF_{75\%}$, $FEF_{25-75\%}$ i $FEF_{75-85\%}$ u skupini korisnika EC-a u usporedbi s kontrolnom skupinom.

U studiji provedenoj na zdravim muškim pušačima i nepušačima podijeljenima u tri skupine (korisnici TC-a, korisnici IQOS-a i kontrolna skupina nepušača) ispitivani su akutni učinci duhanskih proizvoda na plućnu funkciju mjerenjem FEV₁ i FVC. Mjerenja su provedena neposredno prije i pet minuta nakon konzumacije odgovarajućeg proizvoda. Rezultati su pokazali smanjene vrijednosti FEV₁ i FVC, pri čemu je pad bio izraženiji kod korisnika TC-a. Iako većina promjena nije bila statistički značajna, uočen je trend smanjenja FVC u odnosu na učestalost i trajanje pušenja, što bi moglo upućivati na osjetljivost ovog parametra kao ranog pokazatelja narušene plućne funkcije. Ovi nalazi sugeriraju da čak i kratkotrajna konzumacija duhanskih proizvoda može izazvati akutne promjene u kardiovaskularnim i respiratornim funkcijama s potencijalnim posljedicama za dugoročno zdravlje, osobito kod kroničnih korisnika (118).

Slično tomu, autori jednog znanstvenog članka predstavili su neovisnu analizu javno dostupnih podataka iz MRTP (eng. *Modified Risk Tobacco Product*) prijave za IQOS, koju je Philip Morris International podnio američkoj Agenciji za hranu i lijekove (eng. *FDA – Food and Drug Administration*). Prijava je sadržavala više od 100 studija i preko 100 000 stranica podataka, uključujući kliničke i predkliničke rezultate. Autori su pregledali podatke relevantne za plućnu i imunološku funkciju, analizirajući sažetke, podatkovne tablice i sirove podatke koji su bili dostupni. Rezultati kliničkih ispitivanja pokazali su da nakon 90 dana upotrebe IQOS-a nije uočena statistički značajna razlika u FEV₁ i FVC vrijednostima u usporedbi s korisnicima TC-a. Analize promjene plućne funkcije tijekom trajanja studija pokazale su da su korisnici IQOS-a na kraju ispitivanja imali vrijednosti FEV₁ i FVC slične onima koje su imali ispitanici koji su nastavili koristiti TC. Autori navode da nijedna od analiziranih studija nije pokazala statistički značajno poboljšanje u bilo kojem parametru plućne funkcije kod korisnika IQOS-a. Također navode da su zabilježeni slučajevi pogoršanja plućne funkcije kod IQOS korisnika, što dodatno naglašava potrebu za dugoročnim praćenjem. Na temelju analize dostupnih podataka autori zaključuju kako je IQOS povezan sa značajnom toksičnošću za pluća i imunološki sustav te da ti učinci ne pokazuju jasnu razliku u odnosu na učinke TC-a u stvarnim uvjetima korištenja (119).

1.5. Akutni učinci nikotinskih proizvoda nakon tjelesne aktivnosti

Konzumacija 2 – 3 TC-a prije tjelesne aktivnosti reducira maksimalni primitak kisika (VO_2max) za 4 – 7 % (120). Prema pojedinim istraživanjima konzumacija TC-a neposredno prije aktivnosti povećava FS u mirovanju i tijekom vježbanja te reducira izdržljivost tijekom trčanja na srednje i duge pruge, točnije na 1 500 i 10 000 metara (121, 122). Slično tomu, primjena nikotinske žvakaće gume (2 mg i 4 mg) prije aktivnosti rezultirala je većim vrijednostima FS u usporedbi s placeboom (123). Jedna studija pokazala je da je kod pušača koji su konzumirali TC prije aktivnosti došlo do značajnog povećanja i brže razgradnje laktata u odnosu na nepušače. U slučaju kada skupina pušača nije konzumirala TC neposredno prije vježbanja, razina laktata bila je slična vrijednostima skupine nepušača (124). Slično tomu, u istraživanju (125) koje je uključivalo zdrave, netrenirane pušače i nepušače u dobi od 18 do 26 godina, ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine te su nasumično izvodili tri različita protokola trčanja pri intenzitetima od 60 %, 70 % i 80 % VO_2max , s razmakom od tjedan dana između svake intervencije. Svaki protokol trajao je onoliko koliko je bilo potrebno da ispitanici prijeđu udaljenost ekvivalentnu tridesetominutnom trčanju pri 70 % VO_2max . Rezultati su pokazali da je u obje skupine došlo do značajnog porasta razine laktata nakon vježbanja, pri čemu je najveći porast zabilježen pri intenzitetu od 80 % VO_2max . Iako su apsolutne vrijednosti laktata bile nešto više u skupini nepušača, razlike između pušača i nepušača nisu bile statistički značajne ni u jednom trenutku mjerenja. Statistički značajna razlika u razinama laktata zabilježena je samo unutar skupina, pri čemu je 80 % VO_2max izazvalo značajno veći porast laktata u odnosu na 60 % i 70 % VO_2max . U skupini pušača, razina laktata sat vremena nakon trčanja bila je značajno viša pri 80 % VO_2max u usporedbi s 60 % VO_2max , pri čemu ta razlika nije uočena u skupini nepušača. Ovi rezultati sugeriraju da pušenje ne uzrokuje značajne promjene u razini laktata tijekom aerobnog vježbanja, ali može utjecati na sporiji oporavak laktata kod pušača pri najvišem intenzitetu opterećenja.

Za razliku od prethodno navedenih rezultata, u studiji na uzorku od 15 muških ispitanika u dobi od 18 do 31 godine koji su bili aktivni korisnici oralnog bezdimnog duhana, istraživao se utjecaj konzumacije bezdimnog duhana s nikotinom na FS i razinu laktata nakon aerobnog treninga. Svi ispitanici sudjelovali su u oba tretmana pri čemu su, slučajnim redoslijedom, najprije konzumirali oralni bezdimni duhan s nikotinom ili placebo, a odmah zatim izvodili aerobni trening u trajanju od 20 minuta na pokretnoj traci pri intenzitetu od 60 % VO_2max nakon čega su nastavili s progresivnim maksimalnim testom opterećenja. Rezultati su pokazali značajno povećanje FS i koncentracije laktata prilikom konzumiranja duhana u usporedbi s placeboom tijekom submaksimalnih opterećenja od 60 % i 85 % VO_2max . Iako su uočene razlike

i pri maksimalnom opterećenju, one nisu bile statistički značajne (126). Također, u istraživanju provedenom na deset dobro utreniranih biciklista tijekom kojeg su ispitanici na biciklergometru trebali što brže pedalirati kako bi odradili individualno zadanu količinu rada, što je odgovaralo vožnji u trajanju od 60 minuta na 80 % vršnog VO_2 , rezultati su pokazali da primjena nikotina nije značajno utjecala na FS pri maksimalnim naporima (127). Dodatno, u istraživanju u kojem su ispitanici bili podijeljeni na skupinu pušača i skupinu nepušača, mjerila se razina laktat-dehidrogenaze (LDH) prije i nakon četrdesetominutnog aerobnog treninga na pokretnom sagu. Iako su rezultati pokazali značajno povećanje LDH-a nakon treninga u obje skupine, nije utvrđena statistički značajna razlika između pušača i nepušača (128). Nadalje, u drugoj su studiji ispitanici također bili podijeljeni u dvije skupine - skupinu pušača i skupinu nepušača, te su svi ispitanici provodili četrdesetominutnu aerobnu tjelesnu aktivnost na biciklergometru pri intenzitetu od 50 % vršnog VO_2 . Analizom se utvrdilo da FS vrijednost neposredno nakon aerobne aktivnosti nije značajno varirala između skupina (129).

Prema rezultatima jednog istraživanja, EC povećavaju DP u mirovanju i tijekom provođenja tjelesne aktivnosti. Autori također navode kako nema razlike u stopi metabolizma u mirovanju niti u vršnom primitku kisika između skupine koja je konzumirala EC s nikotinom (18 mg) i placebo skupine koja je konzumirala EC bez nikotina. Ista studija navodi kako su SP u mirovanju i DP tijekom vježbanja viši kod skupine koja je konzumirala EC s nikotinom u odnosu na placebo skupinu (130). Nadalje, konzumacija EC-a povećava razinu laktata i reducira glukozu u krvi tijekom tjelesne aktivnosti što ukazuje na prolaznu hipoksiju povezanu sa smanjenom funkcijom pluća za dopremu kisika (67).

Nasuprot tome, u istraživanju koje je provedeno na 7 zdravih, odraslih muškaraca koji nisu imali prethodno dijagnosticirane probleme s plućnom funkcijom niti simptome plućnih bolesti, konzumacija EC-a bez nikotina neposredno prije aerobne aktivnosti nije značajno utjecala na rezultate FS, SP i DP. Ispitanici nisu bili korisnici EC-a, međutim autori nisu naveli jesu li ispitanici bili aktivni korisnici TC-a. U istraživanju je proveden Cooperov test na 1,5 milju, a prije same aerobne aktivnosti ispitanici su tijekom 10 minuta ukupno 20 puta inhalirali aerosol EC-a koji nije sadržavao nikotin. Iako autori navode da nije došlo do značajnih promjena u gore navedenim rezultatima, ističu ograničenje vlastitog istraživanja zbog malog broja ispitanika (2).

1.6. Problem istraživanja

Unatoč sve većoj popularnosti alternativnih sustava isporuke nikotina, njihovi akutni fiziološki učinci još uvijek nisu dovoljno istraženi. Dosadašnja istraživanja pokazuju da konzumacija elektroničkih cigareta i sustava za zagrijavanje duhana može izazvati određene promjene u fiziološkim parametrima, osobito u području kardiovaskularne i respiratorne funkcije. Međutim, većina dostupnih studija usmjerena je na učinke u mirovanju ili tijekom same konzumacije nikotinskih proizvoda, dok su istraživanja koja ispituju fiziološki odgovor organizma nakon tjelesne aktivnosti u uvjetima prethodne izloženosti nikotinu znatno manje zastupljena. Posebno je nedovoljno istražen način na koji akutna izloženost aerosolima elektroničkih cigareta i uređaja za zagrijavanje duhana utječe na metaboličke, respiratorne i kardiovaskularne pokazatelje te hormonski odgovor nakon aerobne tjelesne aktivnosti. Navedeni nedostatak znanstvenih spoznaja predstavlja temeljni problem ovog istraživanja.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

U dostupnoj literaturi nalazi se vrlo ograničen broj studija na temelju kojih možemo zaključiti kakav je akutni utjecaj ANDS-a na učinke tjelesne aktivnosti. Budući da su TC povezane s nizom negativnih akutnih učinaka na tjelesnu aktivnost, a određene studije navode kako ANDS nisu „zdravija“ alternativa tradicionalnim cigaretama, cilj je ovog rada istražiti akutne učinke ANDS-a na fiziološki odgovor na tjelesnu aktivnost, točnije, na pokazatelje kardiovaskularne funkcije (arterijski krvni tlak i indekse povezane s arterijskom krutošću (umnožak FS i SP, umnožak FS i srednjeg arterijskog tlaka te tlak pulsa)), pokazatelje respiratorne funkcije (FEV₁ i FVC, minutni volumen disanja (MVD), CO₂ u izdahnutom zraku), na metaboličke pokazatelje (laktati u krvi, glukoza, omjer respiracijske izmjene (RER)) te razinu kortizola u slini nakon aerobnoga treninga.

Na temelju cilja postavljene su sljedeće hipoteze:

H1 – Nakon aerobnog treninga s prethodnom kontroliranom konzumacijom EC-a i IQOS-a zabilježit će se veći porast laktata u krvi i RER te veći pad glukoze u krvi u odnosu na kontrolni trening.

H2 – Nakon aerobnog treninga s prethodnom kontroliranom konzumacijom EC-a i IQOS-a zabilježit će se veći porast arterijskog krvnog tlaka i manje sniženje indeksa povezanih s arterijskom krutosti (umnoška frekvencije srca i sistoličkog krvnog tlaka, umnoška frekvencije srca i srednjeg arterijskog tlaka te tlaka pulsa) u odnosu na kontrolni trening.

H3 – Nakon aerobnog treninga s prethodnom kontroliranom konzumacijom EC-a i IQOS-a zabilježit će se veći porast kortizola u slini u odnosu na kontrolni trening.

3. METODE RADA

3.1. Uzorak ispitanika

U istraživanju je ukupno sudjelovala 31 odrasla osoba obaju spolova. Istraživanje su uspješno završila 24 ispitanika te su njihovi rezultati uvršteni u završnu statističku obradu podataka, a 7 je ispitanika odustalo tijekom istraživanja. Jedan ispitanik isključen je iz eksperimenta zbog ozljede lokomotornog sustava, a 6 ispitanika isključeno zbog specifičnosti provedbe istraživanja odnosno nemogućnosti usklađivanja termina treninga i obveza te njihovi rezultati nisu uvršteni u završnu statističku obradu podataka. Opće karakteristike ispitanika prikazani su u tablici 1.

Tablica 3.1. Opće karakteristike ispitanika ($n=24$; $M=16$, $\check{Z}=8$)

Varijabla	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Dob (godine)	24	5	18	34
Visina (m)	179,6	10	154,2	202
Masa (kg)	78,4	15,2	56,3	110,4
ITM (indeks tjelesne mase)	24,1	3,1	18,7	29,2
Masno tkivo (%)	18	5,7	6,4	28
Maksimalni primitak kisika (ml/kg/min)	43,0	6,2	31,2	53,5
Maksimalni intenzitet (W)*	262,5	77,3	150	400
Trenažni intenzitet (W)	112,5	41,7	50	200

*maksimalni intenzitet određen maksimalnim Åstrandovim testom na biciklergometru

U istraživanje su uključeni ispitanici koji su zadovoljavali sljedeće uključne kriterije: (a) zdravi, bez kroničnih bolesti, (b) netrenirani ili rekreativci, (c) starosna dob 18 – 40 godina,

(d) indeks tjelesne mase ne manji od 18 kg/m² niti veći od 30 kg/m², (e) nepušači. Veličina uzorka određena je pomoću programa *G*Power, Version 3.1.9.6.* (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Njemačka). Za očekivanu veličinu učinka ($d = 0,5$) procijenjenu na temelju prethodnih studija (129), za zaključivanje uz α -pogrešku 0,05 i statističku snagu 0,80 korištenjem testa ANOVA za ponavljana mjerenja, u svakoj je skupini potrebno barem 9 ispitanika.

Prije početka istraživanja svi su ispitanici ispunili PAR-Q test (131) za procjenu zdravstvenih rizika prije uključivanja u testiranje, upitnik o povijesti bolesti te anketu o povijesti korištenja duhanskih proizvoda, uključujući EC i IQOS. Nakon početnog testiranja ispitanici su nasumičnim redoslijedom sudjelovali u trima različitim vrstama treninga: kontrolnom treningu (bez konzumacije duhanskih proizvoda), treningu uz korištenje IQOS-a i treningu uz primjenu EC-a, s razmakom od tjedan dana između svakog treninga. Sudjelovanje u istraživanju bilo je potpuno dobrovoljno, a ispitanici su bili detaljno informirani o ciljevima i protokolu istraživanja te su potpisali suglasnost za sudjelovanje. Također, omogućeno im je da u bilo kojem trenutku odustanu od sudjelovanja. Na kraju istraživanja, svaki je ispitanik dobio uvid u vlastite rezultate svih mjerenih varijabli za sva tri treninga.

U istraživanju su se poštivali bioetički standardi i principi prema utemeljenim znanstvenim standardima. Suglasnost za provedbu istraživanja dalo je i nadležno Povjerenstvo za znanstveni rad i etiku Kineziološkoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, broj: 34./2022. (Zagreb, 22.12.2022.).

3.2. Dokumentacija za ispitanike

Za provedbu ovog istraživanja pripremljeni su svi potrebni dokumenti koji osiguravaju informiranost i zaštitu podataka ispitanika, kao i etičku valjanost studije. Ispitanici su prije sudjelovanja u istraživanju trebali pročitati, potpisati i ispuniti sljedeću dokumentaciju:

- Pristanak odrasle osobe za sudjelovanje u istraživanju
- Upitnik o zdravstvenom statusu/spremnosti za tjelesnu aktivnost - PAR-Q
- Upitnik o povijesti bolesti
- Upitnik o konzumaciji duhanskih proizvoda

- Upute za doručak.

Pristanak odrasle osobe za sudjelovanje u istraživanju

Svaki ispitanik dobio je obrazac u kojem je jasno navedena mogućnost povlačenja iz istraživanja u bilo kojem trenutku bez posljedica. Nadalje, u obrascu su detaljno opisani postupci testiranja i intervencije koji će se provoditi, potencijalne koristi te procijenjeni rizici. Kako bi se osigurala tajnost identiteta ispitanika, na početnom mjerenju dodijeljene su im šifre, a njihovi podaci korišteni su uz poštivanje Opće uredbe o zaštiti podataka (EU) 2016/679 (GDPR). Obrazac je uključivao i izjavu o dobrovoljnom sudjelovanju, a ispitanici su potpisom dali informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

Upitnik o zdravstvenom statusu/spremnosti za tjelesnu aktivnost - PAR-Q (eng. Physical Activity Readiness Questionnaire)

Ispitanici su ispunili standardizirani PAR-Q upitnik koji se koristi za procjenu njihove spremnosti za sudjelovanje u istraživačkim aktivnostima (131) te kako bi se isključili oni koji bi mogli biti izloženi povećanom riziku tijekom provođenja istraživanja.

Upitnik o povijesti bolesti

Ovaj upitnik koristio se za prikupljanje informacija o zdravstvenom statusu ispitanika, uključujući povijest kroničnih bolesti, ozljeda ili drugih zdravstvenih problema koji bi mogli utjecati na njihovu sposobnost sudjelovanja u istraživanju.

Upitnik o konzumaciji duhanskih proizvoda

Ispitanici su također ispunili upitnik koji je uključivao pitanja o njihovim navikama konzumacije duhanskih proizvoda, uključujući cigarete, EC i IQOS. Ovi podatci bili su ključni za uključivanje ispitanika u istraživanje te za analizu učinaka različitih intervencija.

Upute za doručak

Kako bi se osigurala konzistentnost i kontrolirani uvjeti u istraživanju, ispitanicima su dane upute da prije svakog treninga konzumiraju standardizirani doručak. Za potrebe ovog istraživanja, određen je doručak jednak po sastavu i ukupnom broju kalorija kojeg su ispitanici konzumirali najmanje jedan sat prije dolaska u laboratorij.

Sva dokumentacija vezana uz suglasnost ispitanika, upitnike i upute za doručak nalazi se u prilogu ovog rada (vidjeti 8. PRILOZI).

3.3. Uzorak varijabli

U ovom istraživanju analizirano je 16 različitih varijabli koje pružaju uvid u ključne fiziološke odgovore ispitanika na primijenjene intervencije. Kako bi se osigurala jasna i precizna analiza, varijable su grupirane prema pripadnosti specifičnim fiziološkim sustavima i procesima koje mjere.

Metaboličke varijable:

- laktati u krvi (mmol/L)
- glukoza u krvi (mmol/L)
- omjer respiracijske izmjene.

Respiracijske varijable:

- forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (L/s)
- forsirani vitalni kapacitet (L)
- minutni volumen disanja (L/min)
- ugljični dioksid (CO₂) u izdahnutom zraku (%).

Kardiovaskularne varijable:

- frekvencija srca (otk./min)

- frekvencija srca 5 minuta nakon treninga (otk./min)
- sistolički krvni tlak (mmHg)
- dijastolički krvni tlak (mmHg)
- srednji arterijski tlak (mmHg)
- umnožak frekvencije srca i sistoličkog krvnog tlaka (otk./min x mmHg)
- umnožak frekvencije srca i srednjeg arterijskog tlaka (otk./min x mmHg)
- tlak pulsa (mmHg).

Kortizol:

- kortizol u slini (ng/ml).

Antropometrijska mjerenja morfoloških karakteristika ispitanika provodila su se prije samog testiranja, kao i prije početka svakog pojedinog treninga na svim ispitanicima, a uključuju:

- visinu tijela (cm)
- masu tijela (kg)
- indeks tjelesne mase (kg/m^2)
- postotak masti (%).

Nadalje, funkcionalne sposobnosti, odnosno maksimalni primitak kisika, izmjeren je pri prvom dolasku u laboratorij tijekom inicijalnog testiranja kako bi se odredio intenzitet pri kojem su ispitanici provodili treninge.

Sva mjerenja provodili su kineziolozi po unaprijed definiranim standardima, a uzorci sline, potrebni za analizu razine kortizola, bili su dostavljeni u polikliniku specijaliziranu za navedeni postupak.

3.4. Morfološka antropometrija

Prije testiranja, kao i prije svakog treninga, ispitanicima su izmjereni tjelesna visina, tjelesna masa, indeks tjelesne mase (ITM) i postotak masnog tkiva. Za mjerenje tjelesne visine (do najbližih 0,5 cm) korišten je antropometar Model 100 (GPM, Švicarska), tjelesna masa

utvrđena je pomoću digitalne vage (MC-780MA-N, Tanita, Japan) s preciznošću mjerenja od 0,1 kg, ITM izračunat je pomoću formule ($ITM = \text{tjelesna masa (kg)} / \text{visina (m}^2\text{)}$), a postotak tjelesne mase procijenjen je pomoću mjerenja na digitalnoj vagi s 8 polarnih elektroda (MC-780MA-N, Tanita, Japan) koja omogućuje mjerenje sastava tijela.

3.5. Funkcionalne sposobnosti

Svim ispitanicima određen je maksimalni primitak kisika pomoću sustava METAMAX® 3B (MMX3B, CORTEX, Njemačka) nakon testiranja tijekom kojeg su ispitanici provodili inkrementalni protokol na biciklergometru, odnosno Åstrandov maksimalni test na biciklergometru Monark (828E, Švedska).

3.6. Opis varijabli i instrumenata

3.6.1. Metaboličke varijable

Koncentracija laktata u perifernoj krvi (mmol/L) mjerena je pomoću prijenosnog analizatora *Lactate Scout 4* (EKF Diagnostics, Njemačka) pri čemu se uzorak krvi ispitanicima uzimao s vrška kažiprsta desne ruke neposredno prije treninga te s vrška kažiprsta lijeve ruke odmah nakon treninga.

Koncentracija glukoze u perifernoj krvi (mmol/L) mjerena je prijenosnim analizatorom *Accutrend Plus* (Roche Diagnostics, Njemačka). Uzorci krvi uzimani su ispitanicima na isti način kao i za mjerenje laktata, odnosno, neposredno prije treninga s vrška kažiprsta desne ruke te odmah nakon treninga s vrška kažiprsta lijeve ruke.

Omjer respiracijske izmjene (RER) mjereno je pomoću sustava METAMAX® 3B (MMX3B, CORTEX, Njemačka) tijekom cjelokupnog trajanja treninga. Za potrebe istraživanja, uzeti su rezultati izmjereni u prvih i posljednjih 30 sekundi treninga.

3.6.2. Respiracijske varijable

Forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV_1) (L/s) i forsirani vitalni kapacitet (FVC) (L) mjereno je pomoću sustava (MMX3B, CORTEX, Njemačka) neposredno prije početka treninga te odmah po završetku treninga. Svaki ispitanik stajao je uspravno sa stopalima razmaknutim u širini ramena. Nakon što su dobili upute od mjeritelja, u usta su stavili jednokratni kartonski usnik za spirometar, čvrsto ga stisnuvši usnama kako bi osigurali da sav izdahnuti zrak ide isključivo u spirometar. Nos im je bio zatvoren plastičnom kvačicom kako bi se spriječio prolazak zraka kroz nosnice. Nakon dubokog udaha, ispitanici su izdahnuli maksimalnom brzinom kroz usta, istovremeno radeći pretklon, sve dok nisu potpuno ispraznili pluća.

Minutni volumen disanja (MVD) (L/min), kao i CO_2 u izdahnutom zraku (%) mjereno su pomoću sustava METAMAX® 3B (MMX3B, CORTEX, Njemačka). Ispitanici su nosili respiracijsku masku koja je bila spojena cijevima na spirometar, a maska je bila postavljena tako da u potpunosti prekriva usta i nos bez propuštanja zraka uz rubove maske, čime je omogućena precizna registracija ventilacijskih parametara tijekom cjelokupnog trajanja treninga. Za potrebe istraživanja, korišteni su rezultati izmjereni u prvih i posljednjih 30 sekundi treninga.

3.6.3. Kardiovaskularne varijable

Frekvencija srca (otk./min) (FS i FS 5min) mjerena je tijekom čitavog trajanja treninga pomoću pulsmetra *Polar electro* (H10, Finska), a za potrebe istraživanja uzeti su rezultati neposredno prije početka, odmah po završetku treninga te 5 minuta nakon završetka treninga.

Mjerenje krvnog tlaka, točnije sistoličkog krvnog tlaka (SP) (mmHg) i dijastoličkog krvnog tlaka (DP) (mmHg) odrađeno je pomoću digitalnog tlakomjera *Omron* (HBP-1100, Japan) neposredno prije i odmah nakon završetka svakog pojedinog treninga. Ispitanici su sjedili u udobnom položaju s desnom rukom položenom na stol tako da im je podlaktica bila na razini srca. Ruka je bila opuštena, što je omogućilo pravilno mjerenje krvnog tlaka. Manžeta je

pažljivo postavljena oko nadlaktice desne ruke, nekoliko centimetara iznad lakta, čime je osigurano optimalno mjesto za mjerenje. Nakon pravilnog postavljanja manžete, pokrenut je uređaj za mjerenje krvnog tlaka. Tijekom mjerenja, ispitanici su bili upozoreni da ostanu mirni i da ne govore kako bi se osigurala točnost rezultata. Srednji arterijski tlak (MAP) (mmHg) računao se pomoću formule $MAP = DP + 1/3(SP - DP)$.

Indekse povezane s arterijskom krutosti, odnosno umnožak frekvencije srca i sistoličkog krvnog tlaka (RPP) (otk./min x mmHg) izračunat je pomoću formule $RPP = FS \times SP$, umnožak frekvencije srca i srednjeg arterijskog tlaka (otk./min x mmHg) izračunat je pomoću formule $FS \times MAP$, a za tlak pulsa (PP) (mmHg) korištena je formula $PP = SP - DP$.

3.6.4. Kortizol

Koncentracija kortizola (ng/ml) određena je iz uzoraka sline. Uzorci su prikupljeni neposredno prije i odmah nakon završetka treninga, pri čemu su ispitanici uzorak sline davali u sterilne epruvete. Nakon prikupljanja, uzorci su pohranjeni i transportirani u medicinsko-biokemijski laboratorij *Synlab*, odakle su poslani u laboratorij u Njemačkoj na daljnju analizu. Analiza koncentracije kortizola provedena je pomoću komercijalnog ELISA testa za određivanje kortizola u slini (*Cortisol Saliva* ELISA, RE52611, IBL International GmbH, Njemačka), koji se temelji na principu kompetitivnog enzimskog imunotesta. Rezultati su očitani pri valnoj duljini od 450 nm.

3.7. Protokol istraživanja

3.7.1. Testiranje

Istraživanje se provodilo u dijagnostičkom centru Kineziološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Prije prvog dolaska u laboratorij ispitanici su bili informirani o protokolu mjerenja, potencijalnim rizicima i dobrobitima te su dobili upute da se suzdrže od bilo kakve tjelovježbe, konzumacije alkohola, kave, lijekova i suplemenata najmanje 12 sati prije testiranja. Pri prvom dolasku u laboratorij, svi ispitanici su pročitali i potpisali pristanak odrasle osobe za sudjelovanje u istraživanju, a zatim su ispunili upitnik PAR-Q, upitnik o povijesti bolesti te

upitnik o konzumaciji duhanskih proizvoda. Nakon ispunjavanja upitnika, provedena su antropometrijska mjerenja.

Po završetku mjerenja navedenih morfoloških obilježja, ispitanici su započeli inkrementalni protokol na biciklergometru *Monark* (828E, Švedska) s ciljem određivanja maksimalnog primitka kisika (VO_{2max}) pomoću sustava METAMAX® 3B (MMX3B, CORTEX, Njemačka). Proveden je Åstrandov maksimalni test na biciklergometru, u kojem je početni intenzitet za žene bio 50 W, a za muškarce 100 W. Brzina okretanja pedala iznosila je 50 okretaja u minuti tijekom čitavog testiranja. Ispitanici su testiranje započeli okretanjem pedala bez opterećenja (0 W) u prvih 60 sekundi, nakon čega je postavljen inicijalni intenzitet ovisno o spolu ispitanika. Trajanje inicijalnog opterećenja iznosilo je 2 minute, nakon čega se intenzitet povećavao svake 2 minute za 25 W kod žena, odnosno 50 W kod muškaraca. Svakih pola minute bilježila se frekvencija srca pomoću pulsmetra *Polar Electro* (H10, Finska) i subjektivni osjećaj opterećenja (RPE) uz pomoć Borgove kategorijsko-omjerne skale raspona 0 – 10. Test je prekinut zbog iscrpljenosti ili kada ispitanik više nije mogao održavati zadani broj okretaja u minuti (50 okretaja/min).

Nakon prekida testiranja ispitanici su nastavili lagano okretati pedale još 3 minute pri opterećenju od 25 W za žene i 50 W za muškarce. Na kraju testiranja za svakog ispitanika odredio se VO_{2max} na temelju kojeg se utvrdio intenzitet treninga. Kako bi se osigurao jednak unos ugljikohidrata među ispitanicima, na kraju testiranja svi su ispitanici dobili detaljne upute o doručku kojeg su trebali konzumirati na dan treninga. Doručak je bio standardiziran, odnosno jednak po sastavu, kako bi se eliminirao nutritivni utjecaj na rezultate istraživanja.

3.7.2. Intervencija

Tjedan dana nakon inicijalnog testiranja ispitanici su započeli s provedbom jednog od triju tipova aerobnog treninga (kontrolni trening bez konzumacije nikotina, trening uz inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS i trening uz inhalaciju aerosola iz EC-a) nasumičnim redoslijedom. Vremenski period između svakog treninga iznosio je minimalno tjedan dana.

Prije dolaska u laboratorij ispitanici su konzumirali po sastavu jednak doručak te su apstinirali od intenzivnije tjelovježbe 24 – 48 sati prije treninga. Također, apstinirali su od konzumacije alkohola, kave, lijekova i suplemenata najmanje 12 sati prije treninga. Uvjeti

provođenja treninga i upute za pripremu ispitanika bili su jednaki za sva tri treninga, osim što su u slučaju treninga uz korištenje uređaja IQOS i treninga uz korištenje EC-a, inhalirali sadržaj ujednačene koncentracije nikotina od 18 mg/ml. U slučaju kada su ispitanici provodili jedan od dvaju tipova treninga uz konzumaciju nikotina, inhalirali su sadržaj iz uređaja IQOS ili EC ukupno 20 puta, odnosno jednom svakih 30 sekundi tijekom 10 minuta. Prije i poslije inhalacije svakom ispitaniku izmjerena je FS te krvni tlak. Nakon inhalacije ispitanici su mirovali 10 minuta prije početka treninga. Također, kada su ispitanici provodili trening bez inhalacije nikotina, bili su u fazi mirovanja u trajanju od 10 minuta prije samog početka treninga, u skladu s prethodno korištenim eksperimentalnim protokolima (2, 130).

Nakon faze mirovanja, a neposredno prije početka treninga, ispitanicima su izmjerene vrijednosti laktata, glukoze, FEV₁, FVC, FS, DP i SP, a vrijednosti MVD, CO₂ i RER izmjerene su unutar početnih 30 sekundi treninga. Svi ispitanici provodili su jednak trening za sve tri intervencije, odnosno aerobnu aktivnost na biciklergometru u trajanju od 40 minuta konstantnim opterećenjem zabilježenim u progresivnom testu pri 50 % vršnog VO₂. Tijekom čitavog trajanja treninga ispitanicima se bilježila FS i subjektivni osjećaj opterećenja svakih 5 minuta, počevši od prve minute. Po završetku treninga ispitanicima su ponovno izmjerene vrijednosti laktata, glukoze, FEV₁, FVC, FS, DP i SP. Vrijednosti MVD, CO₂ i RER izmjerene su u posljednjih 30 sekundi treninga.

3.8. Metode obrade podataka

Statistička obrada podataka provedena je korištenjem programskog paketa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), verzija 24.0 (IBM Corp., Chicago, IL, SAD). Razlike između triju intervencija utvrđene su analizom varijance za ponovljena mjerenja.

Pretpostavka sfericiteta provjerena je Mauchlyjevim testom, a u slučajevima kada pretpostavka sfericiteta nije bila zadovoljena primijenjena je Greenhouse–Geisser korekcija stupnjeva slobode.

Kad je analizom varijance utvrđena statistički značajna razlika između promatranih mjerenja, razlike između pojedinih intervencijskih protokola dodatno su analizirane Bonferroni i Holm *post hoc* testovima.

Za varijable kod kojih pretpostavke parametrijske analize nisu bile zadovoljene primijenjen je Friedmanov neparametrijski test, a razlike između pojedinih mjerenja u tim su slučajevima analizirane Conover *post hoc* testom.

Rezultati su prikazani tablično i grafički, a statistička značajnost svih analiza postavljena je na razini $p < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Razlike u metaboličkim pokazateljima prije i nakon aerobnog treninga u različitim uvjetima

4.1.1. Laktati

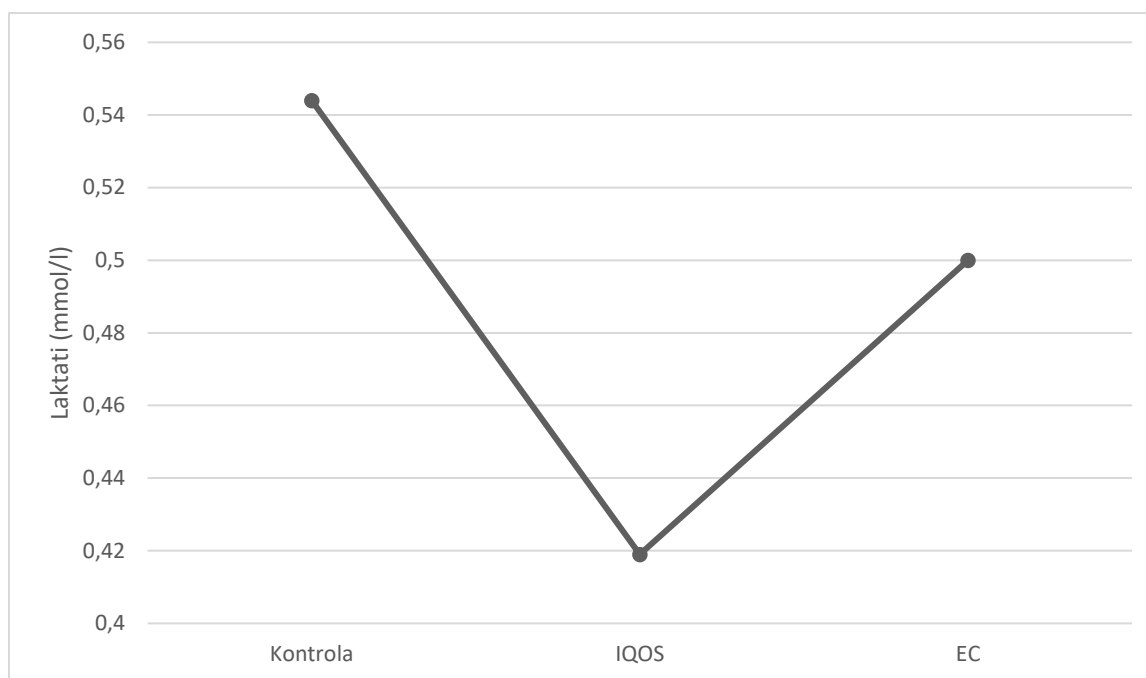
Tablica 4.1. prikazuje osnovne deskriptivne statističke mjere razlike u laktatima u svim trima istraživačkim protokolima, odnosno za kontrolni trening, trening uz korištenje uređaja IQOS te trening uz korištenje EC-a.

Tablica 4.1. Deskriptivni pokazatelji razlika u koncentraciji laktata u krvi (mmol/L) po završetku i prije treninga u trima trenažnim protokolima

	N	AS	SD	SE	V
Kontrola	24	0,544	0,868	0,181	0,785
IQOS	24	0,419	0,780	0,163	1,903
EC	24	0,500	0,599	0,125	1,225

Kontrola – trening bez izloženosti nikotinu; IQOS – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS; EC – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete; N – broj ispitanika; AS – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; SE – standardna pogreška aritmetičke sredine ($P < 0,05$); V – koeficijent varijacije

Slika 4.1. prikazuje prosječne vrijednosti razlike između koncentracije laktata u krvi izmjerene po završetku i prije treninga u trima trenažnim uvjetima.



Slika 4.1. Usporedba prosječnih vrijednosti razlika u koncentraciji laktata u krvi po završetku i prije treninga za kontrolni trening (Kontrola), treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS (IQOS) i treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete (EC)

Mauchlyev test pokazao je da sfericitet nije narušen ($p = ,099$), što je prikazano u tablici 4.2.

Tablica 4.2. Test sfericiteta za varijablu laktati

Varijabla	Mauchly's W	Approx. X^2	df	p-value	Greenhouse-Geisser ϵ	Huynh-Feldt ϵ	Lower Bound ϵ
Laktati	0,811	4,621	2	0,099	0,841	0,900	0,500

Mauchly's W – Mauchlyjev test sferičnosti; Approx. X^2 – približna vrijednost Hi-kvadrat testa; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; ϵ – korekcijski faktori za prilagodbu stupnjeva slobode (Greenhouse-Geisser, Huynh-Feldt i donja granica)

Jednosmjerna ANOVA s ponovljenim mjerenjima provedena je s tipom intervencije kao nezavisnom varijablom (kontrolni trening, trening uz primjenu uređaja IQOS, trening uz primjenu EC-a) pri čemu su rezultati koncentracije laktata bili zavisna varijabla. Rezultati

ANOVA-e unutar ispitanika vidljivi u tablici 4.3. pokazali su da tip intervencije nije imao statistički značajan utjecaj na rezultate koncentracije laktata, $F(1,68, 38,67) = 0,29$, $p = ,713$.

Tablica 4.3. ANOVA za ponovljena mjerenja za vrijednosti laktata

Varijabla	Koeficijent sferičnosti	Zbroj kvadrata	df	Srednji kvadrat	F	p	η^2
Laktati	Greenhouse-Geisser	0,193	1,681	0,115	0,288	0,713	0,012

df – stupnjevi slobode; *F* – *F*-omjer; *p* – razina statističke značajnosti; η^2 – eta-kvadrat

4.1.2. Glukoza

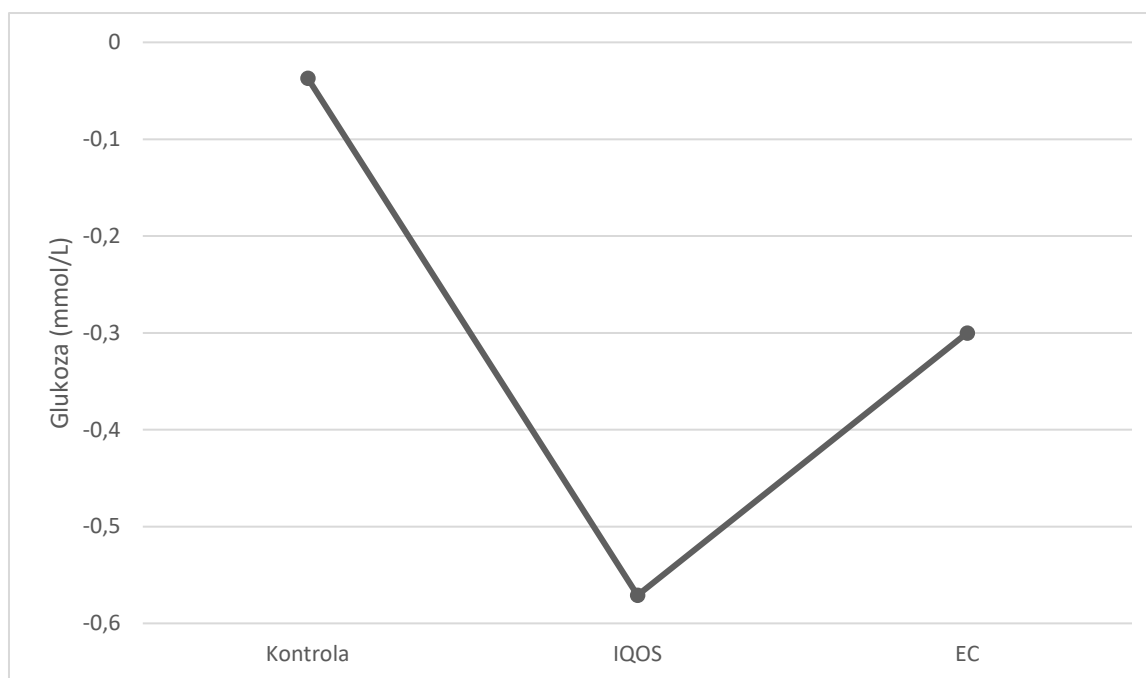
Osnovne deskriptivne statističke mjere razlike u koncentraciji glukoze u krvi po završetku i prije treninga u svim trima istraživačkim uvjetima, odnosno za kontrolni trening, trening uz primjenu uređaja IQOS i trening uz primjenu EC-a, prikazane su u tablici 4.4.

Tablica 4.4. Deskriptivni pokazatelji razlika u koncentraciji glukoze u krvi (mmol/L) po završetku i prije treninga u trima trenažnim protokolima

	N	AS	SD	SE	V
Kontrola	24	-0.037	1.034	0.211	-27.577
IQOS	24	-0.571	0.830	0.169	-1.454
EC	24	-0.300	0.580	0.118	-1.934

Kontrola – trening bez izloženosti nikotinu; *IQOS* – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS; *EC* – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete; *N* – broj ispitanika; *AS* – aritmetička sredina; *SD* – standardna devijacija; *SE* – standardna pogreška aritmetičke sredine ($P < 0,05$); *V* – koeficijent varijacije

Slika 4.2. prikazuje prosječne vrijednosti razlike između koncentracije glukoze u krvi izmjerene prije i nakon treninga u trima trenažnim uvjetima.



Slika 4.2. Usporedba prosječnih vrijednosti razlika u koncentraciji glukoze u krvi prije i nakon treninga za kontrolni trening (Kontrola), treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS (IQOS) i treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete (EC)

U tablici 4.5. prikazani su rezultati Mauchlyeva testa koji ukazuju na to da nije došlo do narušavanja sfericiteta ($p = ,051$).

Tablica 4.5. Test sfericiteta za varijablu glukoza

Varijabla	Mauchly's W	Approx. X^2	df	p-value	Greenhouse-Geisser ϵ	Huynh-Feldt ϵ	Lower Bound ϵ
Glukoza	0,763	5,964	2	0,051	0,808	0,860	0,500

Mauchly's W – Mauchlyjev test sferičnosti; Approx. X^2 – približna vrijednost Hi-kvadrat testa; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; ϵ – korekcijski faktori za prilagodbu stupnjeva slobode (Greenhouse-Geisser, Huynh-Feldt i donja granica)

Jednosmjerna ANOVA s ponovljenim mjerenjima provedena je da bi se ispitalo postojanje razlika u promjeni koncentracije glukoze između različitih tipova intervencija. U ovoj analizi tip intervencije služio je kao nezavisna varijabla, a razlika u koncentraciji glukoze bila je zavisna varijabla. Rezultati ANOVA analize prikazani u Tablici 4.6. ukazuju na to da su

različite intervencije imale statistički značajan utjecaj na promjenu koncentracije glukoze u krvi nakon treninga, $F(1,62, 37,17) = 3,33, p = ,046$.

Tablica 4.6. ANOVA za ponovljena mjerenja za vrijednosti glukoze u krvi

Varijabla	Koeficijent sferičnosti	Zbroj kvadrata	df	Srednji kvadrat	F	p	η^2
Glukoza	Greenhouse-Geisser	3,414	1,616	2,112	3,333	0,046	0,127

df – stupnjevi slobode; *F* – *F*-omjer; *p* – razina statističke značajnosti; η^2 – eta-kvadrat

Holm-Bonferroni *post-hoc* test, kako je prikazano u tablici 4.7., pokazuje da postoji statistički značajna razlika između kontrolne situacije (bez inhalacije) i treninga s inhalacijom aerosola iz uređaja IQOS ($p_{holm} = ,039$). Suprotno tome, nije zabilježena statistički značajna razlika između kontrolne situacije i treninga s primjenom EC-a, kao niti između treninga uz primjenu uređaja IQOS i treninga s korištenjem EC-a.

Tablica 4.7. Holm-Bonferroni *post-hoc* usporedbe za razlike u razinama glukoze između kontrolne situacije, IQOS i EC-a (95% interval pouzdanosti za razliku srednjih vrijednosti)

Usporedba	Razlika srednjih vrijednosti	Donja granica	Gornja granica	SE	t	p_{holm}
Kontrola i IQOS	0.533	0.020	1.047	0.207	2.582	0.039
Kontrola i EC	0.263	-0.251	0.776	0.207	1.271	0.393
IQOS i EC	-0.271	-0.784	0.242	0.207	-1.311	0.393

Kontrola – trening bez izloženosti nikotinu; *IQOS* – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS; *EC* – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete; *t* - *t*-vrijednost iz *t*-testa; p_{holm} - vrijednost *p* prema Holmovoju metodi korekcije; zvjezdica (*) označava statistički značajnu razliku ($p < 0.05$)*

4.1.3. Omjer respiracijske izmjene (RER)

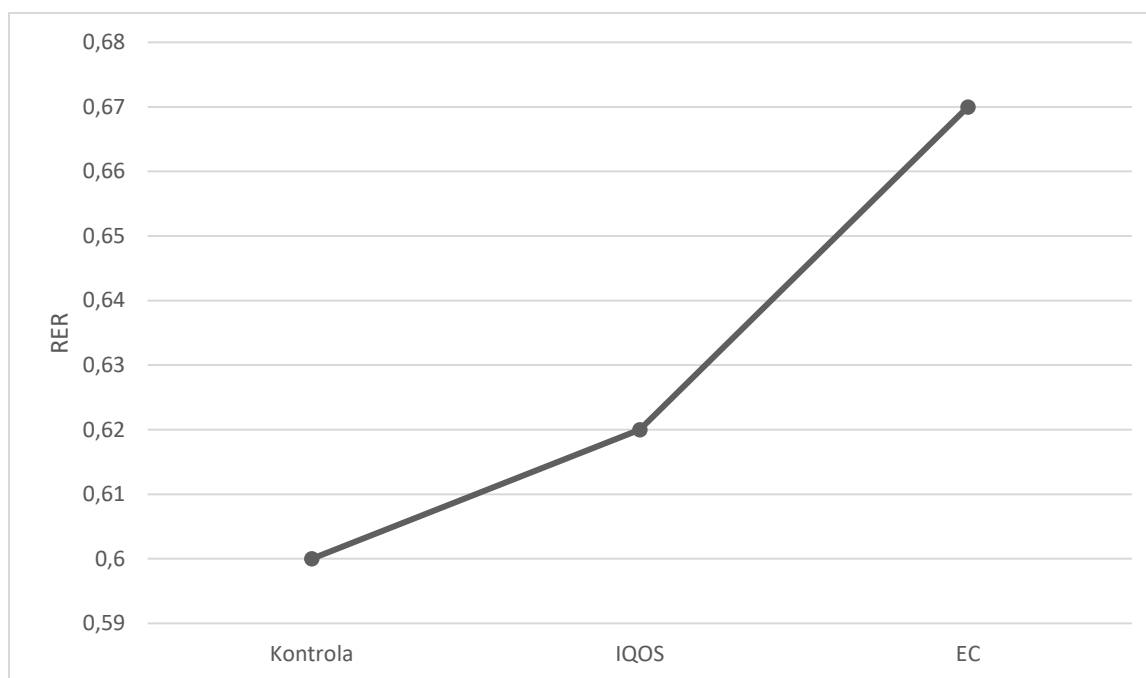
Pregled osnovnih deskriptivnih pokazatelja za razlike u omjeru respiracijske izmjene (RER) tijekom triju različitih trenažnih uvjeta (kontrolnog treninga, treninga uz primjenu uređaja IQOS te treninga uz primjenu EC-a) vidljiv je u tablici 4.8.

Tablica 4.8. Deskriptivni pokazatelji razlika u omjeru respiracijske izmjene (RER) po završetku i prije treninga u trima trenažnim protokolima

	N	AS	SD	SE	V
Kontrola	24	0,060	0,064	0,013	1,068
IQOS	24	0,062	0,062	0,013	1,000
EC	24	0,067	0,083	0,017	1,243

Kontrola – trening bez izloženosti nikotinu; IQOS – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS; EC – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete; N – broj ispitanika; AS – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; SE – standardna pogreška aritmetičke sredine ($P < 0,05$); V – koeficijent varijacije

Slika 4.3. prikazuje prosječne vrijednosti razlike između omjera respiracijske izmjene izmjerenog po završetku i prije treninga u trima trenažnim uvjetima.



Slika 4.3. Usporedba prosječnih vrijednosti razlika u omjeru respiracijske izmjene po završetku i prije treninga za kontrolni trening (Kontrola), treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS (IQOS) i treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete (EC)

U tablici 4.9 prikazani su rezultati Mauchlyeva testa koji ukazuju na to da nije utvrđeno narušavanje sfericiteta ($p = ,271$).

Tablica 4.9. Test sfericiteta za varijablu omjer respiracijske izmjene (RER)

Varijabla	Mauchly's W	Approx. X^2	df	p-value	Greenhouse-Geisser ϵ	Huynh-Feldt ϵ	Lower Bound ϵ
RER	0,888	2,614	2	0,271	0,899	0,971	0,500

Mauchly's W – Mauchlyjev test sferičnosti; Approx. X^2 – približna vrijednost Hi-kvadrat testa; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; ϵ – korekcijski faktori za prilagodbu stupnjeva slobode (Greenhouse-Geisser, Huynh-Feldt i donja granica)

Jednosmjerna ANOVA s ponovljenim mjerenjima u kojoj je tip intervencije (kontrolni trening, trening s uređajem IQOS, trening s EC-om) bio nezavisna varijabla, a RER zavisna varijabla, provedena je kako bi se utvrdile razlike u veličini promjene mjerene varijable između intervencija. Rezultati ANOVA analize prikazani u tablici 4.10. pokazuju da različite

intervencije nisu statistički značajno utjecale na omjer respiracijske izmjene, $F(1,78, 40,98) = 0,07$, $p = ,920$.

Tablica 4.10. ANOVA za ponovljena mjerenja za vrijednosti RER

Varijabla	Koeficijent sferičnosti	Zbroj kvadrata	df	Srednji kvadrat	F	p	η^2
RER	Greenhouse-Geisser	$6,361 \times 10^{-4}$	1,799	$3,537 \times 10^{-4}$	0,067	0,919	0,003

df – stupnjevi slobode; *F* – *F*-omjer; *p* – razina statističke značajnosti; η^2 – eta-kvadrat

4.2. Razlike u pokazateljima respiratorne funkcije prije i nakon aerobnog treninga u različitim uvjetima

4.2.1. Forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV_1)

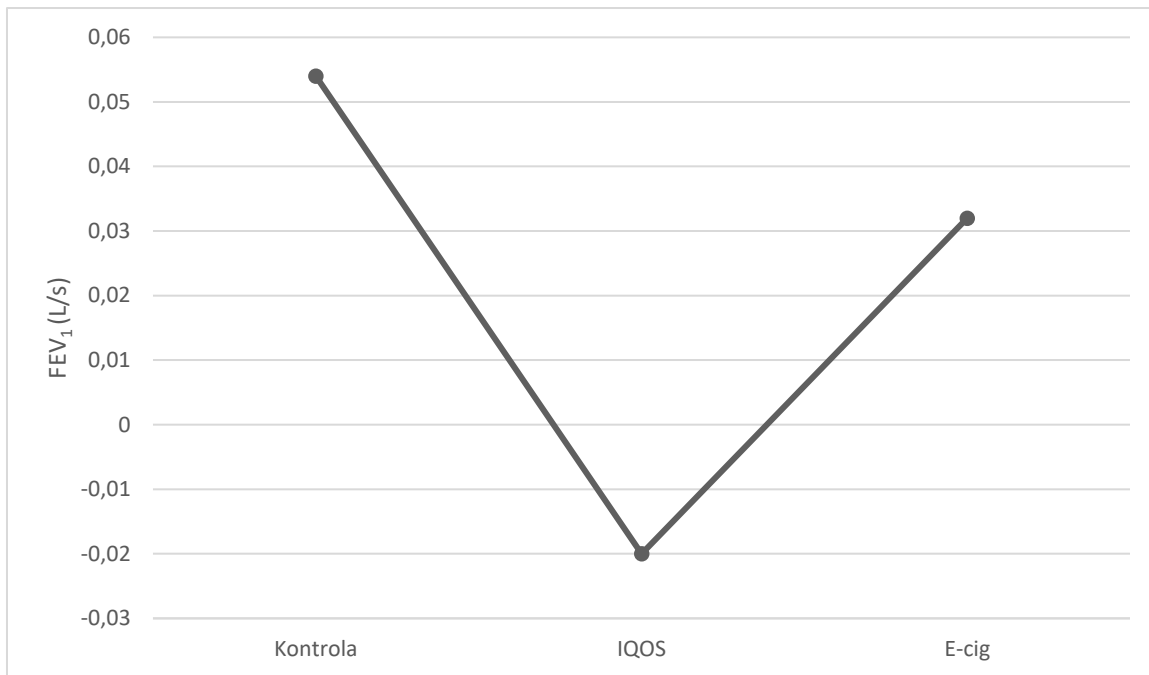
Osnovni deskriptivni pokazatelji za razlike u forsiranom ekspiracijskom volumenu u prvoj sekundi mjerene prije i nakon treninga za sva tri uvjeta treninga (kontrolni trening, trening uz primjenu uređaja IQOS i trening uz primjenu EC-a) prikazani su u tablici 4.11.

Tablica 4.11. Deskriptivni pokazatelji razlika u forsiranom ekspiracijskom volumenu u prvoj sekundi (FEV_1)(L/s) prije i nakon treninga u trima trenažnim protokolima

	N	AS	SD	SE	V
Kontrola	24	0,054	0,145	0,030	2,695
IQOS	24	-0,020	0,334	0,068	-17,056
EC	24	0,032	0,182	0,037	5,601

Kontrola – trening bez izloženosti nikotinu; IQOS – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS; EC – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete; N – broj ispitanika; AS – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; SE – standardna pogreška aritmetičke sredine ($P < 0,05$); V – koeficijent varijacije

Slika 4.4. prikazuje prosječne vrijednosti razlike između forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (FEV_1) izmjenjenog prije i nakon treninga u trima trenažnim uvjetima.



Slika 4.4. Usporedba prosječnih vrijednosti razlika u forsiranom ekspiracijskom volumenu u prvoj sekundi (FEV₁) prije i nakon treninga za kontrolni trening (Kontrola), treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS (IQOS) i treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete (EC)

U tablici 4.12. prikazani su rezultati Mauchlyeva testa koji ukazuju da je sfericitet narušen ($p = ,009$).

Tablica 4.12. Test sfericiteta za varijablu forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV₁)

Varijabla	Mauchly's W	Approx. X ²	df	p-value	Greenhouse-Geisser ε	Huynh-Feldt ε	Lower Bound ε
FEV ₁	0,649	9,510	2	0,009	0,740	0,779	0,500

Mauchly's W – Mauchlyjev test sferičnosti; Approx. X² – približna vrijednost Hi-kvadrat testa; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; ε – korekcijski faktori za prilagodbu stupnjeva slobode (Greenhouse-Geisser, Huynh-Feldt i donja granica)

Zbog rezultata Mauchlyeva testa koji je pokazao da je sfericitet narušen, za utvrđivanje razlika između triju intervencija za ovu varijablu umjesto ANOVA-e za ponovljena mjerenja koristio se Friedmanov test. Navedeni test proveden je s tipom intervencije kao nezavisnom

varijablom (kontrolni trening, trening uz primjenu uređaja IQOS, trening uz primjenu EC-a), a forsirani je ekspiracijski volumen u prvoj sekundi bio zavisna varijabla. Rezultati Friedmanova testa unutar ispitanika vidljivi u tablici 4.13. pokazali su da tip intervencije nije imao statistički značajan utjecaj na rezultate FEV₁ (p = ,846).

Tablica 4.13. *Friedmanov test za vrijednosti forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (FEV₁)*

Varijabla	X ²	df	p-value	Kendall's W
FEV ₁	0,333	1,480	0,846	0,046

X² – Friedmanov Hi-kvadrat test; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; W – Kendallov koeficijent konkordancije

4.2.2. Forsirani vitalni kapacitet (FVC)

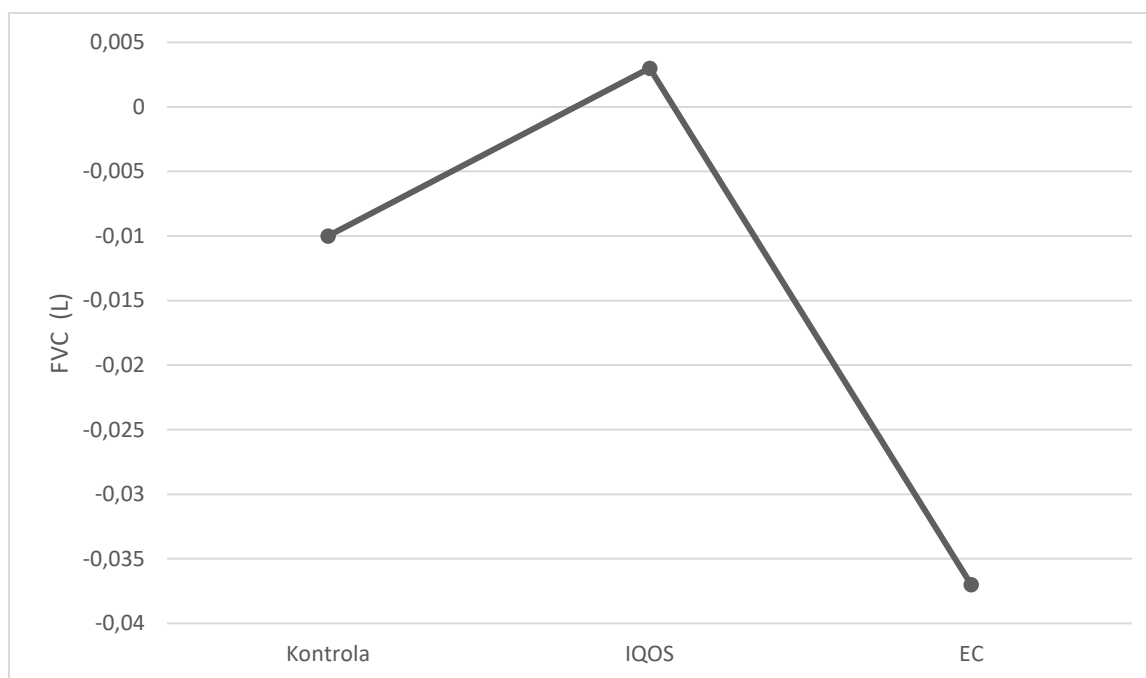
Osnovni deskriptivni pokazatelji za razlike u forsiranom vitalnom kapacitetu (FVC) mjenom prije i nakon treninga za sva tri trenažna uvjeta (kontrolni trening, trening uz primjenu uređaja IQOS i trening uz primjenu EC-a) prikazani su u tablici 4.14.

Tablica 4.14. *Deskriptivni pokazatelji razlika u forsiranom vitalnom kapacitetu (FVC)(L) prije i nakon treninga u trima trenažnim protokolima*

	N	AS	SD	SE	V
Kontrola	24	-0,010	0,166	0,034	-15,957
IQOS	24	0,003	0,261	0,053	78,239
EC	24	-0,037	0,187	0,038	-5,055

Kontrola – trening bez izloženosti nikotinu; IQOS – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS; EC – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete; N – broj ispitanika; AS – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; SE – standardna pogreška aritmetičke sredine (P < 0,05); V – koeficijent varijacije

Slika 4.5. prikazuje prosječne vrijednosti razlike između varijable FVC izmjerene prije i nakon treninga u trima trenažnim uvjetima.



Slika 4.5. Usporedba prosječnih vrijednosti razlika u forsiranom vitalnom kapacitetu (FVC) prije i nakon treninga za kontrolni trening (Kontrola), treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS (IQOS) i treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete (EC)

U tablici 4.15. prikazani su rezultati Mauchlyeva testa koji ukazuju na to da je sfericitet narušen ($p = ,011$).

Tablica 4.15. Test sfericiteta za varijablu FVC

Varijabla	Mauchly's W	Approx. X^2	df	p-value	Greenhouse-Geisser ϵ	Huynh-Feldt ϵ	Lower Bound ϵ
FVC	0,664	9,002	2	0,011	0,749	0,789	0,500

Mauchly's W – Mauchlyjev test sferičnosti; Approx. X^2 – približna vrijednost Hi-kvadrat testa; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; ϵ – korekcijski faktori za prilagodbu stupnjeva slobode (Greenhouse-Geisser, Huynh-Feldt i donja granica)

Zbog rezultata Mauchlyeva testa koji je pokazao narušavanje sfericiteta, za utvrđivanje razlika u promjeni varijable FVC uslijed treninga u trima različitim uvjetima umjesto ANOVA-e s ponovljenim mjerenjima korišten je Friedmanov test. Ovaj test proveden je s tipom intervencije kao nezavisnom varijablom (kontrolni trening, trening uz primjenu uređaja IQOS,

trening uz primjenu EC-a), a forsirani je vitalni kapacitet bio zavisna varijabla. Rezultati Friedmanova testa unutar ispitanika prikazani u tablici 4.16. pokazali su da tip intervencije nije imao statistički značajan utjecaj na rezultate FVC ($p = ,090$).

Tablica 4.16. *Friedmanov test za vrijednosti forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC)*

Varijabla	X^2	df	p-value	Kendall's W
FVC	4,821	2	0,090	0,100

X^2 – Friedmanov Hi-kvadrat test; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; W – Kendallov koeficijent konkordancije

4.2.3. Minutni volumen disanja (MVD)

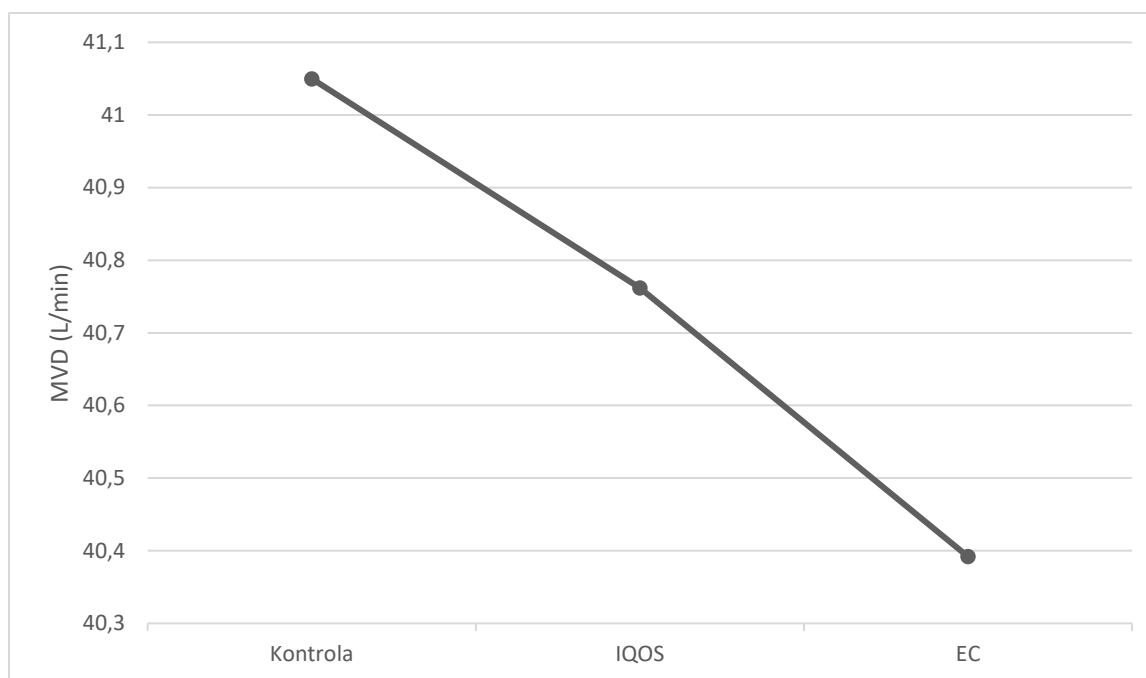
Tablica 4.17. prikazuje osnovne deskriptivne statističke podatke o razlikama u minutnom volumenu disanja (MVD) izmjenom prije i po završetku treninga u sve tri intervencije: kontrolnom treningu, treningu uz primjenu uređaja IQOS i treningu uz primjenu EC-a.

Tablica 4.17. *Deskriptivni pokazatelji razlika u minutnom volumenu disanja (MVD)(L/min) prije i nakon treninga u trima trenažnim protokolima*

	N	AS	SD	SE	V
Kontrola	24	41,050	15,607	3,186	0,380
IQOS	24	40,762	14,732	3,007	0,361
EC	24	40,392	14,053	2,869	0,348

Kontrola – trening bez izloženosti nikotinu; IQOS – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS; EC – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete; N – broj ispitanika; AS – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; SE – standardna pogreška aritmetičke sredine ($P < 0,05$); V – koeficijent varijacije

Slika 4.6. prikazuje prosječne vrijednosti razlike između MVD vrijednosti izmjerene prije i nakon treninga u trima trenažnim uvjetima.



Slika 4.6. Usporedba prosječnih vrijednosti razlika u minutnom volumenu disanja (MVD) prije i nakon treninga za kontrolni trening (Kontrola), treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS (IQOS) i treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete (EC)

Rezultati Mauchlyeva testa sugeriraju da nije došlo do narušavanja sfericiteta ($p = ,161$), što je detaljno prikazano u tablici 4.18.

Tablica 4.18. Test sfericiteta za varijablu minutni volumen disanja (MVD)

Varijabla	Mauchly's W	Approx. X^2	df	p-value	Greenhouse-Geisser ϵ	Huynh-Feldt ϵ	Lower Bound ϵ
MVD	0,847	3,653	2	0,161	0,867	0,932	0,500

Mauchly's W – Mauchlyjev test sferičnosti; Approx. X^2 – približna vrijednost Hi-kvadrat testa; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; ϵ – korekcijski faktori za prilagodbu stupnjeva slobode (Greenhouse-Geisser, Huynh-Feldt i donja granica)

Za analizu je provedena jednosmjerna ANOVA za ponavljana mjerenja, pri čemu je nezavisna varijabla bio tip intervencije (kontrolni trening, trening s IQOS-om, trening s EC-om), a minutni je volumen disanja postavljen kao zavisna varijabla. Rezultati ANOVA-e prikazani u tablici 4.19. sugeriraju da tip intervencije nije imao statistički značajan učinak na promjene u minutnom volumenu disanja, $F(1,74, 39,90) = 0,09$, $p = ,887$.

Tablica 4.19. ANOVA za ponovljena mjerenja za vrijednosti MVD

Varijabla	Koeficijent sferičnosti	Zbroj kvadrata	df	Srednji kvadrat	F	p	η^2
MVD	Greenhouse-Geisser	5,220	1,735	3,009	0,092	0,887	0,004

df – stupnjevi slobode; *F* – *F*-omjer; *p* – razina statističke značajnosti; η^2 – eta-kvadrat

4.2.4. CO₂ u izdahnutom zraku (CO₂)

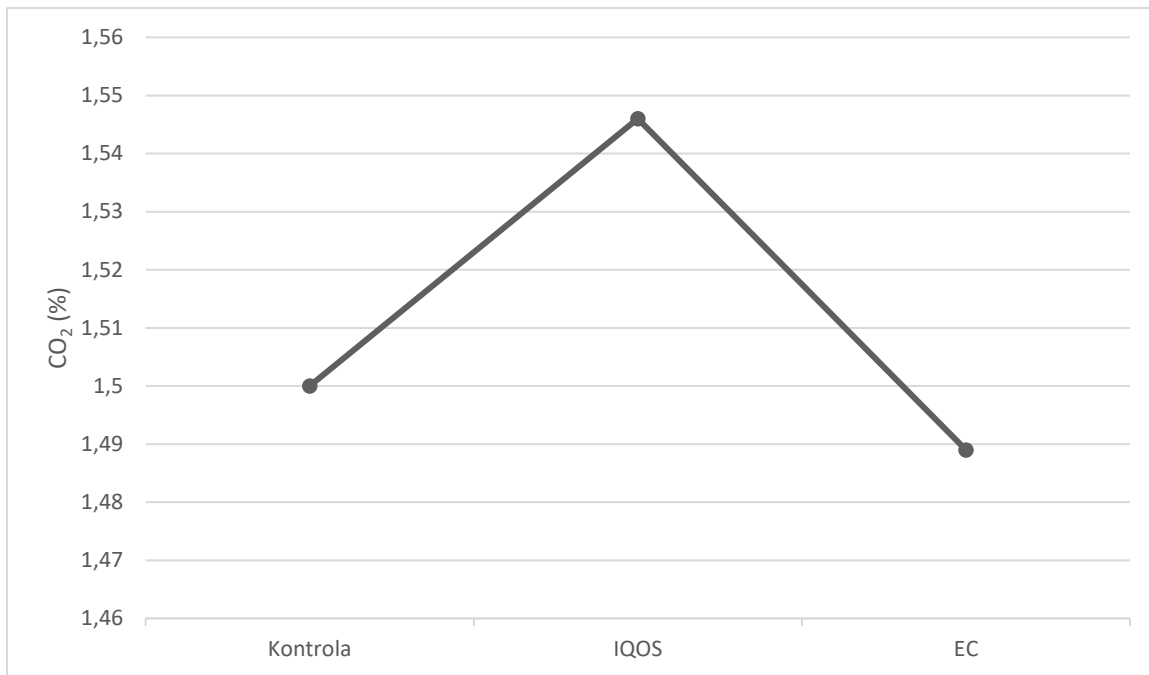
Tablica 4.20. prikazuje osnovne deskriptivne pokazatelje razlike u postotku CO₂ u izdahnutom zraku prije i po završetku triju trenažnih situacija: kontrolnog treninga, treninga uz primjenu IQOS-a i treninga uz primjenu EC-a.

Tablica 4.20. Deskriptivna statistika mjerenja CO₂

	N	AS	SD	SE	V
Kontrola	24	1,500	0,544	0,111	0,362
IQOS	24	1,546	0,519	0,106	0,269
EC	24	1,489	0,538	0,110	0,361

Kontrola – trening bez izloženosti nikotinu; *IQOS* – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS; *EC* – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete; *N* – broj ispitanika; *AS* – aritmetička sredina; *SD* – standardna devijacija; *SE* – standardna pogreška aritmetičke sredine ($P < 0,05$); *V* – koeficijent varijacije

Slika 4.7. prikazuje prosječne vrijednosti razlike u postotku CO₂ u izdahnutom zraku izmjenjenog prije i nakon treninga u trima trenažnim uvjetima.



Slika 4.7. Usporedba prosječnih vrijednosti razlika u postotku CO₂ u izdahnutom zraku prije i po završetku treninga za kontrolni trening (Kontrola), treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS (IQOS) i treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete (EC)

Da bi se procijenila pretpostavka sfericiteta, provedena je analiza Mauchlyevim testom, koja je pokazala statistički značajno narušenje sfericiteta ($p < ,001$) što je vidljivo u tablici 4.21.

Tablica 4.21. Test sfericiteta za varijablu CO₂ u izdahnutom zraku

Varijabla	Mauchly's W	Approx. X ²	df	p-value	Greenhouse-Geisser ε	Huynh-Feldt ε	Lower Bound ε
CO ₂	$2,593 \times 10^{-5}$	232,320	2	$3,567 \times 10^{-51}$	0,500	0,500	0,500

Mauchly's W – Mauchlyjev test sferičnosti; *Approx. X²* – približna vrijednost Hi-kvadrat testa; *df* – stupnjevi slobode; *p* – razina statističke značajnosti; *ε* – korekcijski faktori za prilagodbu stupnjeva slobode (*Greenhouse-Geisser*, *Huynh-Feldt* i donja granica)

S obzirom na ovaj rezultat, umjesto standardne ANOVA za ponovljena mjerenja korišten je neparametrijski Friedmanov test kako bi se procijenile razlike među intervencijama. U ovom testu tip intervencije (kontrolni trening, trening uz IQOS i trening uz EC) tretiran je

kao nezavisna varijabla, a zavisna je varijabla bio postotak CO₂ u izdahnutom zraku. Rezultati Friedmanova testa (prikazani u Tablici 4.22) nisu otkrili statistički značajnu razliku u promjeni postotka CO₂ između različitih intervencija ($p = ,311$), što sugerira da vrsta intervencije nije imala značajan utjecaj na ovu varijablu.

Tablica 4.22. *Friedmanov test za vrijednosti CO₂*

Varijabla	X²	df	p-value	Kendall's W
CO ₂	2,333	2	0,311	0,049

X² – Friedmanov Hi-kvadrat test; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; W – Kendallov koeficijent konkordancije

4.3. Razlike u pokazateljima kardiovaskularne funkcije prije i nakon aerobnog treninga u različitim uvjetima

4.3.1. Frekvencija srca (FS)

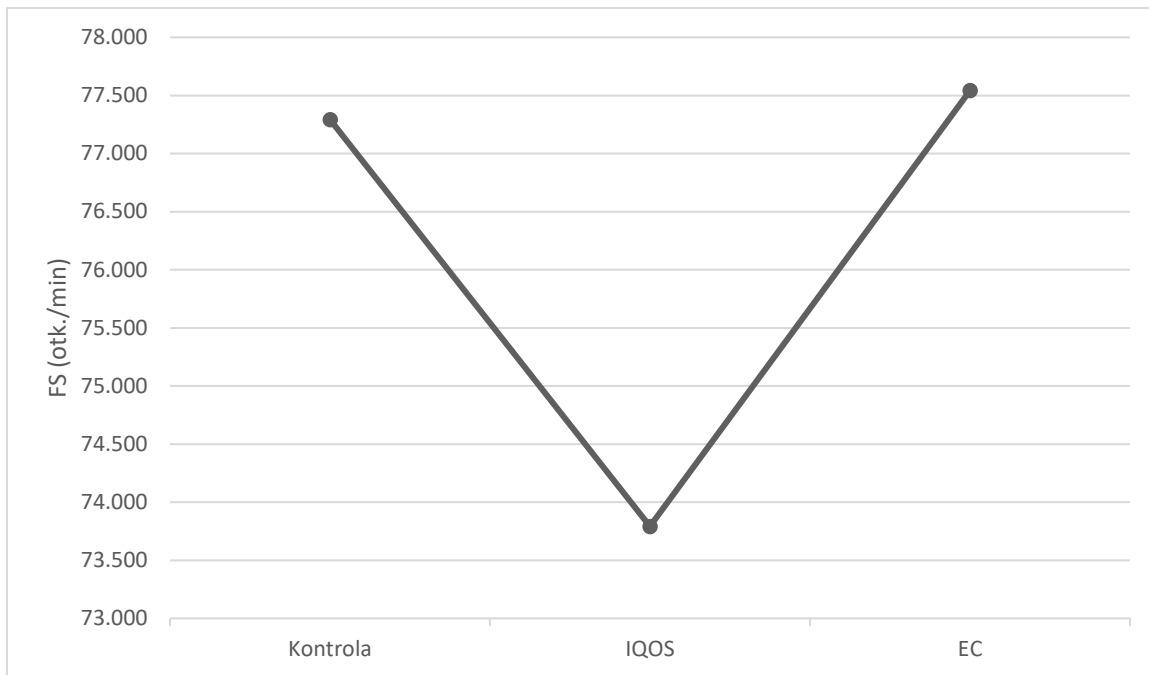
Tablica 4.23. daje pregled osnovnih deskriptivnih pokazatelja za promjene u frekvenciji srca tijekom triju različitih intervencija: kontrolnog treninga, treninga s primjenom uređaja IQOS i treninga s primjenom EC-a.

Tablica 4.23. Deskriptivni pokazatelji razlika u frekvenciji srca (FS) (otk./min) prije i nakon treninga u trima trenažnim protokolima

	N	AS	SD	SE	V
Kontrola	24	77,292	19,349	3,950	0,250
IQOS	24	73,792	16,689	3,407	0,226
EC	24	77,542	18,999	3,878	0,245

Kontrola – trening bez izloženosti nikotinu; IQOS – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS; EC – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete; N – broj ispitanika; AS – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; SE – standardna pogreška aritmetičke sredine ($P < 0,05$); V – koeficijent varijacije

Slika 4.8. prikazuje prosječne vrijednosti razlike FS izmjerenih prije i po završetku treninga u trima trenažnim uvjetima.



Slika 4.8. Usporedba prosječnih vrijednosti razlika u frekvenciji srca (FS) prije i nakon treninga za kontrolni trening (Kontrola), treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS (IQOS) i treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete (EC)

Rezultati Mauchlyeva testa ukazali su na to da sfericitet nije narušen ($p = ,809$), što je prikazano u tablici 4.24.

Tablica 4.24. Test sfericiteta za varijablu frekvencija srca (FS)

Varijabla	Mauchly's W	Approx. X^2	df	p-value	Greenhouse-Geisser ϵ	Huynh-Feldt ϵ	Lower Bound ϵ
FS	0,981	0,424	2	0,809	0,981	1,000	0,500

Mauchly's W – Mauchlyjev test sferičnosti; Approx. X^2 – približna vrijednost Hi-kvadrat testa; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; ϵ – korekcijski faktori za prilagodbu stupnjeva slobode (Greenhouse-Geisser, Huynh-Feldt i donja granica)

Za ispitivanje razlika između uvjeta treninga korištena je jednosmjerna ANOVA za ponovljena mjerenja pri čemu je tip intervencije bio nezavisna varijabla (kontrolni trening, trening s primjenom uređaja IQOS i trening uz primjenu EC-a), a FS bila je zavisna varijabla. Prema rezultatima ANOVA unutar ispitanika prikazanim u tablici 4.25., tip intervencije nije imao statistički značajan utjecaj na frekvenciju srca, $F(1,96, 45,14) = 1,66$, $p = ,202$.

Tablica 4.25. ANOVA za ponovljena mjerenja za vrijednosti frekvencije srca (FS)

Varijabla	Koeficijent sferičnosti	Zbroj kvadrata	df	Srednji kvadrat	F	p	η^2
FS	Greenhouse-Geisser	211,000	1,963	107,515	1,659	0,202	0,067

df – stupnjevi slobode; *F* – *F*-omjer; *p* – razina statističke značajnosti; η^2 – eta-kvadrat

4.3.2. Frekvencija srca pet minuta nakon treninga (FS 5 min)

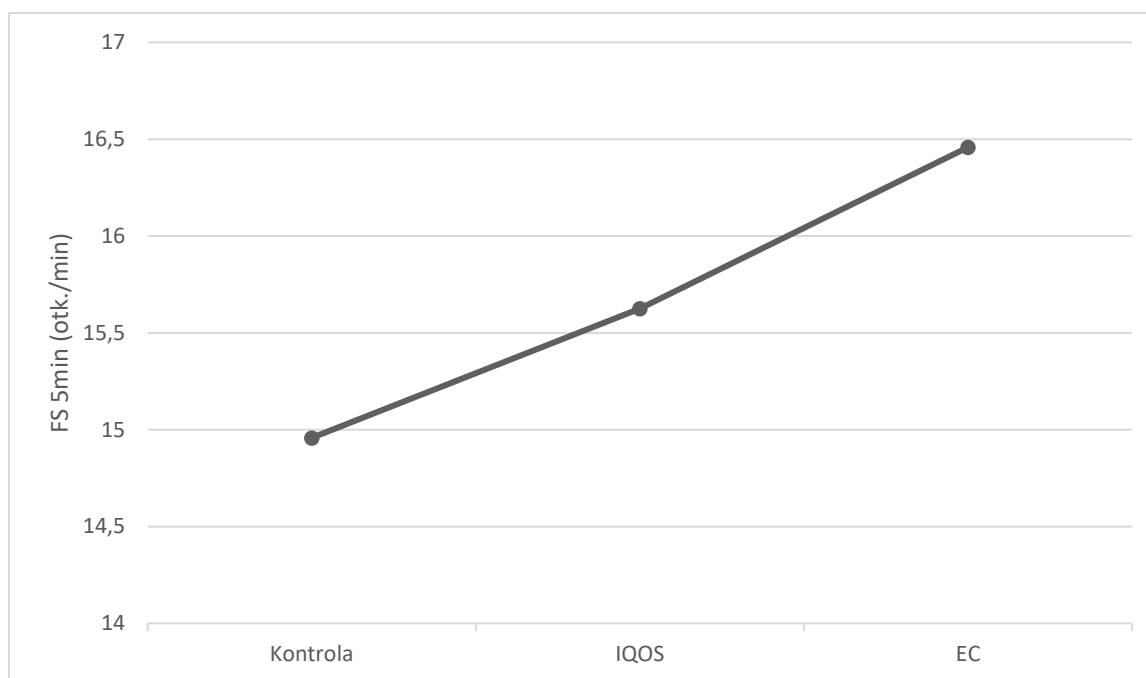
Tablica 4.26. pruža pregled osnovnih deskriptivnih statističkih podataka o razlikama u FS izmjerenoj pet minuta nakon treninga u odnosu na FS prije treninga, analizirajući tri različite intervencije, odnosno kontrolni trening, trening uz primjenu IQOS-a i trening s EC-om.

Tablica 4.26. Deskriptivni pokazatelji razlika u frekvenciji srca (otk./min) mjerenoj pet minuta nakon (FS 5min) treninga i prije treninga u trima trenažnim protokolima

	N	AS	SD	SE	V
Kontrola	24	14,958	13,143	2,683	2,683
IQOS	24	15,625	8,335	1,706	69,810
EC	24	16,458	9,560	1,951	91,389

Kontrola – trening bez izloženosti nikotinu; *IQOS* – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS; *EC* – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete; *N* – broj ispitanika; *AS* – aritmetička sredina; *SD* – standardna devijacija; *SE* – standardna pogreška aritmetičke sredine ($P < 0,05$); *V* – koeficijent varijacije

Slika 4.9. prikazuje prosječne vrijednosti razlike između FS izmjerene pet minuta nakon treninga i prije treninga u trima trenažnim uvjetima.



Slika 4.9. Usporedba prosječnih vrijednosti razlika u frekvenciji srca pet minuta nakon treninga (FS 5 min) i prije treninga za kontrolni trening (Kontrola), treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS (IQOS) i treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete (EC)

Tablica 4.27. prikazuje rezultate Mauchlyeva testa koji je pokazao kako sfericitet nije narušen ($p = ,559$).

Tablica 4.27. Test sfericiteta za varijablu frekvencije srca izmjerene pet minuta nakon treninga (FS 5 min)

Varijabla	Mauchly's W	Approx. X^2	df	p-value	Greenhouse-Geisser ϵ	Huynh-Feldt ϵ	Lower Bound ϵ
FS 5 min	0,949	1,162	2	0,559	0,951	1,000	0,500

Mauchly's W – Mauchlyjev test sferičnosti; Approx. X^2 – približna vrijednost Hi-kvadrat testa; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; ϵ – korekcijski faktori za prilagodbu stupnjeva slobode (Greenhouse-Geisser, Huynh-Feldt i donja granica)

Testiranje razlike u promjeni ove varijable u trima trenažnim situacijama provedeno je pomoću jednosmjerne ANOVA-e za ponovljena mjerenja, pri čemu je tip intervencije korišten kao nezavisna varijabla (kontrolni trening, IQOS trening i trening s EC-om), a frekvencija srca

pet minuta nakon treninga bila je definirana kao zavisna varijabla. Prezentirani rezultati ANOVA-e unutar ispitanika prikazani u tablici 4.28. sugeriraju da tip intervencije nije imao statistički značajan utjecaj na frekvenciju srca pet minuta nakon treninga, $F(1,90, 43,75) = 0,21$, $p = ,804$.

Tablica 4.28. ANOVA za ponovljena mjerenja za vrijednosti frekvencije srca pet minuta nakon treninga (FS 5 min)

Varijabla	Koeficijent sferičnosti	Zbroj kvadrata	df	Srednji kvadrat	F	p	η^2
FS 5min	Greenhouse-Geisser	21,444	1,902	11,274	0,206	0,804	0,009

df – stupnjevi slobode; *F* – *F*-omjer; *p* – razina statističke značajnosti; η^2 – eta-kvadrat

4.3.3. Sistolički krvni tlak (SP)

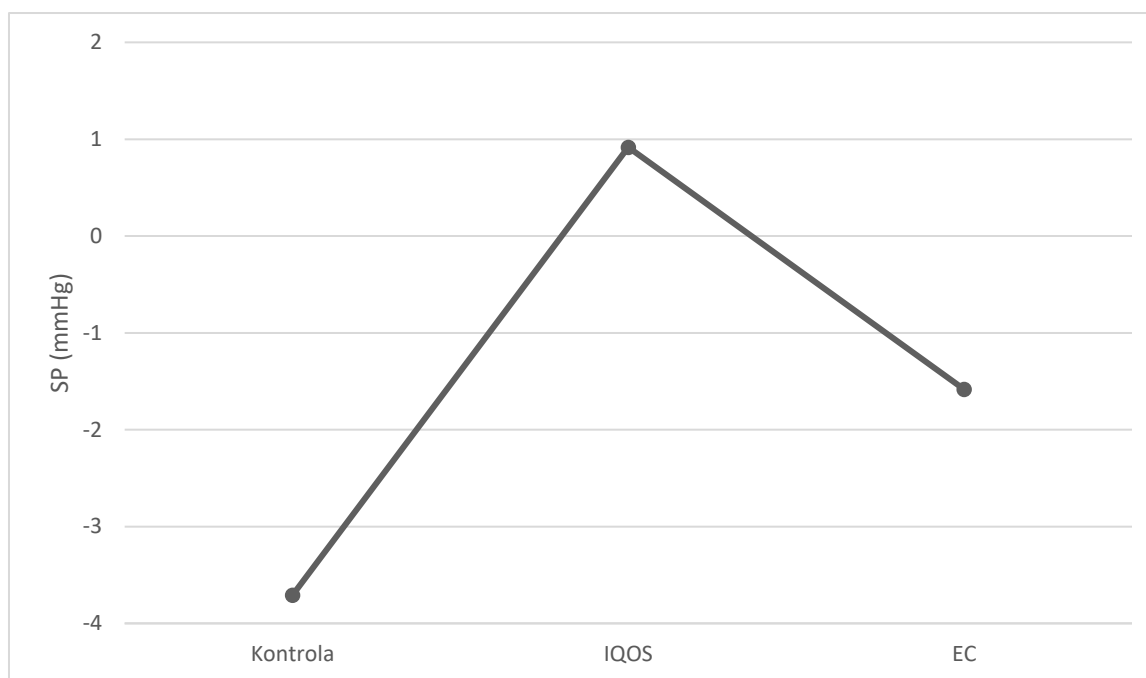
Pregled osnovnih deskriptivnih pokazatelja za razlike u sistoličkom tlaku (SP) prije i nakon triju različitih trenažnih situacija (kontrolnog treninga, treninga uz primjenu uređaja IQOS i treninga uz primjenu EC-a) prikazan je u tablici 4.29.

Tablica 4.29. Deskriptivni pokazatelji razlika u sistoličkom krvnom tlaku (SP) (mmHg) prije i nakon treninga u trima trenažnim protokolima

	N	AS	SD	SE	V
Kontrola	24	-3,708	11,285	2,303	-3,043
IQOS	24	0,917	12,741	2,601	13,900
EC	24	-1,583	12,325	2,516	-7,784

Kontrola – trening bez izloženosti nikotinu; *IQOS* – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS; *EC* – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete; *N* – broj ispitanika; *AS* – aritmetička sredina; *SD* – standardna devijacija; *SE* – standardna pogreška aritmetičke sredine ($P < 0,05$); *V* – koeficijent varijacije

Slika 4.10. prikazuje prosječne vrijednosti razlike između vrijednosti SP izmjerenih prije i nakon treninga u trima trenažnim uvjetima.



Slika 4.10. Usporedba prosječnih vrijednosti razlika sistoličkog krvnog tlaka (SP) prije i nakon treninga za kontrolni trening (Kontrola), treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS (IQOS) i treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete (EC)

U tablici 4.30. prikazani su rezultati Mauchlyeva testa koji pokazuju da nije došlo do narušavanja sfericiteta ($p = ,704$).

Tablica 4.30. Test sfericiteta za varijablu sistolički krvni tlak (SP)

Varijabla	Mauchly's W	Approx. X^2	df	p-value	Greenhouse-Geisser ϵ	Huynh-Feldt ϵ	Lower Bound ϵ
SP	0,969	0,701	2	0,704	0,970	1,000	0,500

Mauchly's W – Mauchlyjev test sferičnosti; Approx. X^2 – približna vrijednost Hi-kvadrat testa; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; ϵ – korekcijski faktori za prilagodbu stupnjeva slobode (Greenhouse-Geisser, Huynh-Feldt i donja granica)

Jednosmjerna ANOVA za ponovljena mjerenja provedena je kako bi se ispitale razlike između intervencija, pri čemu je tip intervencije (kontrolni trening, trening s primjenom IQOS-a i trening s primjenom EC-a) bio nezavisna varijabla, a sistolički tlak zavisna varijabla. Rezultati ANOVA analize prikazani u tablici 4.31. sugeriraju da različite intervencije nisu imale statistički značajan utjecaj na sistolički tlak, $F(1,94, 44,60) = 1,25$, $p = ,294$.

Tablica 4.31. ANOVA za ponovljena mjerenja za vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka (SP)

Varijabla	Koeficijent sferičnosti	Zbroj kvadrata	df	Srednji kvadrat	F	p	η^2
SP	Greenhouse-Geisser	257,250	1,939	132,661	1,254	0,294	0,052

df – stupnjevi slobode; *F* – *F*-omjer; *p* – razina statističke značajnosti; η^2 – eta-kvadrat

4.3.4. Dijastolički krvni tlak (DP)

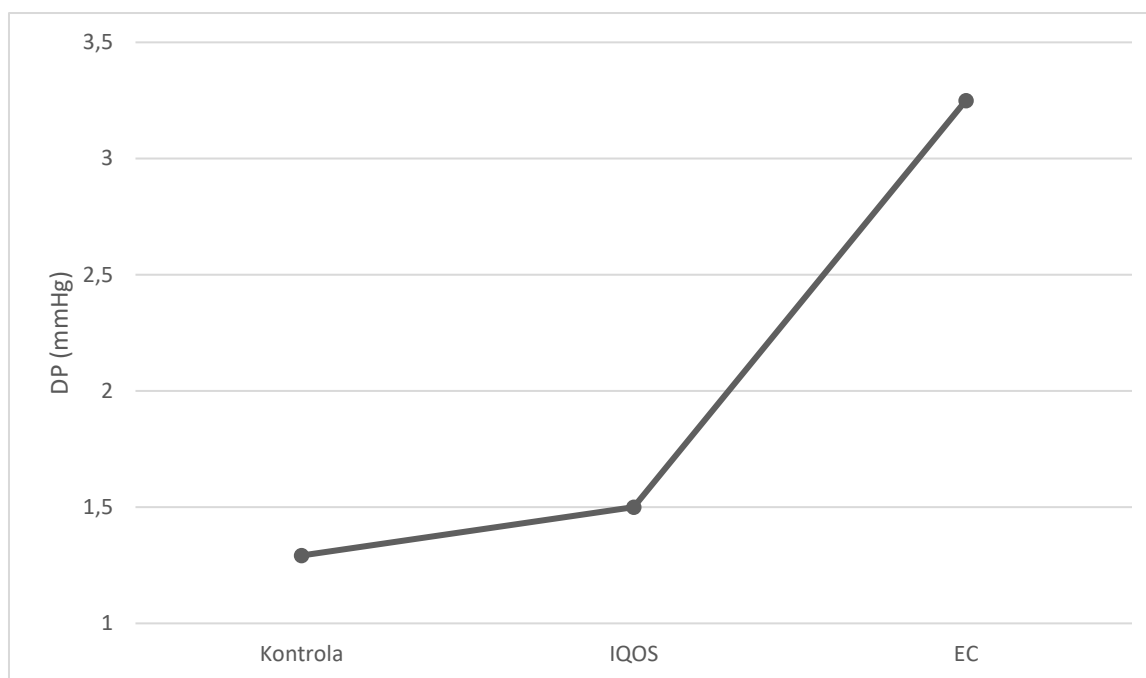
U Tablici 4.32. prikazana je osnovna deskriptivna statistika za razlike dijastoličkog krvnog tlaka izmjerenog prije i po završetku treninga u svim trima trenažnim uvjetima, odnosno za kontrolni trening, trening uz primjenu uređaja IQOS te trening uz primjenu EC-a.

Tablica 4.32. Deskriptivni pokazatelji razlika u dijastoličkom krvnom tlaku (DP) (mmHg) prije i nakon treninga u trima trenažnim protokolima

	N	AS	SD	SE	V
Kontrola	24	1,292	5,287	1,079	4,093
IQOS	24	1,500	5,300	1,082	3,533
EC	24	3,250	6,250	1,276	1,923

Kontrola – trening bez izloženosti nikotinu; *IQOS* – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS; *EC* – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete; *N* – broj ispitanika; *AS* – aritmetička sredina; *SD* – standardna devijacija; *SE* – standardna pogreška aritmetičke sredine ($P < 0,05$); *V* – koeficijent varijacije

Slika 4.11. prikazuje prosječne vrijednosti razlike između vrijednosti DP izmjerenih i prije i po završetku treninga u trima trenažnim uvjetima.



Slika 4.11. Usporedba prosječnih vrijednosti razlika dijastoličkog krvnog tlaka (DP) prije i nakon treninga za kontrolni trening (Kontrola), treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS (IQOS) i treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete (EC)

Da bi se utvrdilo zadovoljava li distribucija rezultata pretpostavku sfericiteta, provedena je analiza Mauchlyevim testom čiji su rezultati prikazani u Tablici 4.33. Test je ukazao na statistički značajnu narušenost sfericiteta ($p = ,040$), što sugerira da ova pretpostavka nije ispunjena.

Tablica 4.33. Test sfericiteta za varijablu DP

Varijabla	Mauchly's W	Approx. X^2	df	p-value	Greenhouse-Geisser ϵ	Huynh-Feldt ϵ	Lower Bound ϵ
DP	0,746	6,456	2	0,040	0,797	0,847	0,500

Mauchly's W – Mauchlyjev test sferičnosti; Approx. X^2 – približna vrijednost Hi-kvadrat testa; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; ϵ – korekcijski faktori za prilagodbu stupnjeva slobode (Greenhouse-Geisser, Huynh-Feldt i donja granica)

S obzirom na narušen sfericitet, umjesto uobičajene ANOVA-a za ponovljena mjerenja primijenjen je neparametrijski Friedmanov test kako bi se procijenile razlike u promjeni dijastoličkog krvnog tlaka između različitih intervencija. U ovom testu nezavisna varijabla bila

je tip intervencije (kontrolni trening, trening uz IQOS i trening uz EC), a dijastolički je krvni tlak tretiran kao zavisna varijabla. Rezultati Friedmanova testa prikazani u Tablici 4.34. pokazali su da nije bilo statistički značajnih razlika u dijastoličkom krvnom tlaku između intervencija ($p = ,798$). Ovaj rezultat sugerira da različiti tipovi intervencija nisu imali značajan utjecaj na promjene u dijastoličkom krvnom tlaku unutar ispitanika.

Tablica 4.34. *Friedmanov test za vrijednosti DP*

Varijabla	X^2	df	p-value	Kendall's W
DP	0,452	2	0,798	0,009

X^2 – Friedmanov Hi-kvadrat test; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; W – Kendallov koeficijent konkordancije

4.3.5. Srednji arterijski tlak (MAP)

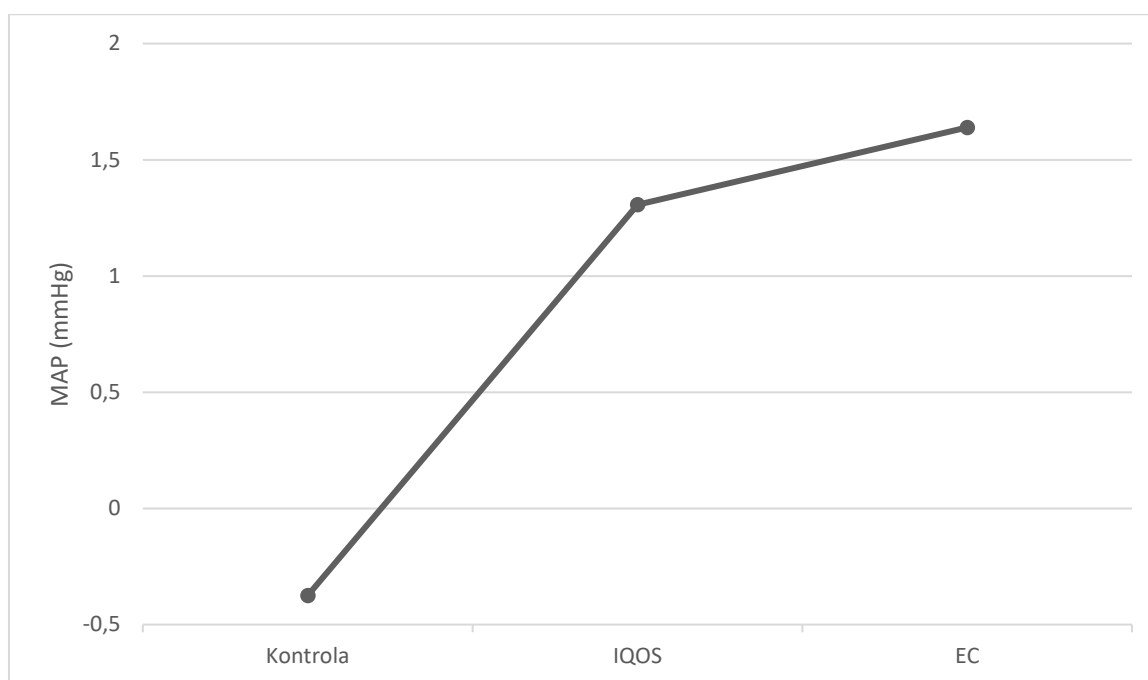
U Tablici 4.35. prikazani su deskriptivni statistički podaci o prosječnoj razlici u srednjem arterijskom tlaku (MAP) izmjenom prije i nakon treninga u trima različitim uvjetima (kontrolnom treningu, treningu s primjenom uređaja IQOS i treningu s primjenom EC-a).

Tablica 4.35. *Deskriptivni pokazatelji razlika u srednjem arterijskom tlaku (MAP) (mmHg) prije i nakon treninga u trima trenažnim protokolima*

	N	AS	SD	SE	V
Kontrola	24	-0,375	5,808	1,185	-15,487
IQOS	24	1,306	5,982	1,221	4,579
EC	24	1,639	6,628	1,353	4,045

Kontrola – trening bez izloženosti nikotinu; IQOS – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS; EC – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete; N – broj ispitanika; AS – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; SE – standardna pogreška aritmetičke sredine ($P < 0,05$); V – koeficijent varijacije

Slika 4.12. prikazuje prosječne vrijednosti razlike između vrijednosti MAP izmjerenih prije i po završetku treninga u trima trenažnim uvjetima.



Slika 4.12. Usporedba prosječnih vrijednosti razlika srednjeg arterijskog tlaka (MAP) prije i nakon treninga za kontrolni trening (Kontrola), treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS (IQOS) i treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete (EC)

Da bi se procijenilo zadovoljava li raspodjela podataka pretpostavku sfericiteta, proveden je Mauchlyev test. Rezultati prikazani u Tablici 4.36. pokazali su statistički značajno odstupanje od sfericiteta ($p = ,014$), što znači da ta pretpostavka nije zadovoljena.

Tablica 4.36. Test sfericiteta za varijablu MAP

Varijabla	Mauchly's W	Approx. X^2	df	p-value	Greenhouse-Geisser ϵ	Huynh-Feldt ϵ	Lower Bound ϵ
MAP	0,678	8,561	2	0,014	0,756	0,798	0,500

Mauchly's W – Mauchlyjev test sferičnosti; Approx. X^2 – približna vrijednost Hi-kvadrat testa; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; ϵ – korekcijski faktori za prilagodbu stupnjeva slobode (Greenhouse-Geisser, Huynh-Feldt i donja granica)

Zbog narušenog sfericiteta umjesto standardne ANOVA-e za ponovljena mjerenja primijenjen je neparametrijski Friedmanov test kako bi se ispitala razlika u promjeni srednjega arterijskog tlaka između triju trenažnih uvjeta. U tom testu tip intervencije (kontrolni trening,

trening uz IQOS i trening uz EC) bio je nezavisna varijabla, a srednji je arterijski tlak služio kao zavisna varijabla. Rezultati Friedmanova testa prikazani u Tablici 4.37. pokazali su da između različitih intervencija nije bilo statistički značajnih razlika u promjeni srednjega arterijskog tlaka ($p = ,380$). Ovi rezultati ukazuju na to da tip intervencije nije imao značajan utjecaj na promjene u srednjem arterijskom tlaku kod ispitanika.

Tablica 4.37. *Friedmanov test za vrijednosti MAP*

Varijabla	X ²	df	p-value	Kendall's W
MAP	1,936	2	0,380	0,040

X² – Friedmanov Hi-kvadrat test; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; W – Kendallov koeficijent konkordancije

4.3.6. Umnožak frekvencije srca i sistoličkog krvnog tlaka (RPP)

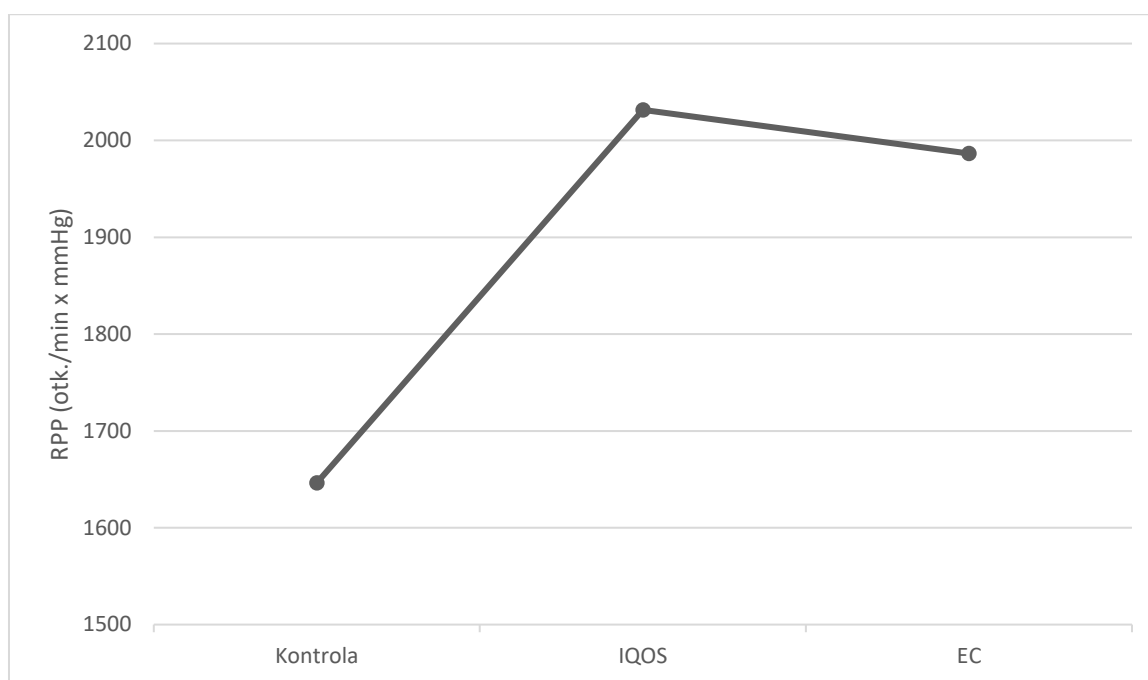
Pregled osnovnih deskriptivnih pokazatelja za razlike umnoška frekvencije srca i sistoličkog krvnog tlaka (RPP) utvrđenih po završetku i prije treninga u trima različitim uvjetima (kontrolnom treningu, treningu uz primjenu uređaja IQOS te treningu uz primjenu EC-a) prikazan je u tablici 4.38.

Tablica 4.38. *Deskriptivni pokazatelji razlika u umnošku frekvencije srca i sistoličkog krvnog tlaka (RPP)(otk./min x mmHg) prije i nakon treninga u trima trenažnim protokolima*

	N	AS	SD	SE	V
Kontrola	24	1646,417	1601,942	326,995	0,973
IQOS	24	2031,500	1409,476	287,708	0,694
EC	24	1986,542	1688,408	344,645	0,850

Kontrola – trening bez izloženosti nikotinu; IQOS – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS; EC – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete; N – broj ispitanika; AS – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; SE – standardna pogreška aritmetičke sredine ($P < 0,05$); V – koeficijent varijacije

Slika 4.13. prikazuje prosječne vrijednosti razlike između umnoška frekvencije srca i sistoličkog krvnog tlaka određenih prije i nakon treninga u trima trenažnim uvjetima.



Slika 4.13. Usporedba prosječnih vrijednosti razlika umnoška frekvencije srca i sistoličkog krvnog tlaka (RPP) prije i nakon treninga za kontrolni trening (Kontrola), treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS (IQOS) i treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete (EC)

U tablici 4.39. prikazani su rezultati Mauchlyeva testa koji ukazuje na to da nije prisutno narušavanje sfericiteta ($p = ,262$).

Tablica 4.39. Test sfericiteta za varijablu umnožak frekvencije srca i sistoličkog krvnog tlaka (RPP)

Varijabla	Mauchly's W	Approx. X^2	df	p-value	Greenhouse-Geisser ϵ	Huynh-Feldt ϵ	Lower Bound ϵ
RPP	0,885	2,680	2	0,262	0,897	0,968	0,500

Mauchly's W – Mauchlyjev test sferičnosti; Approx. X^2 – približna vrijednost Hi-kvadrat testa; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; ϵ – korekcijski faktori za prilagodbu stupnjeva slobode (Greenhouse-Geisser, Huynh-Feldt i donja granica)

Jednosmjerna ANOVA za ponovljena mjerenja, pri čemu je tip intervencije (kontrolni trening, trening s primjenom uređaja IQOS, trening s primjenom EC) bila nezavisna varijabla,

a RPP zavisna varijabla, provedena je kako bi se utvrdile razlike u promjeni ove varijable u trima trenažnim uvjetima. Rezultati ANOVA analize prikazani u tablici 4.40. pokazuju da različite intervencije nisu statistički značajno utjecale na RPP, $F(1,79, 41,27) = 0,54$, $p = ,568$.

Tablica 4.40. ANOVA za ponovljena mjerenja za vrijednosti umnoška frekvencije srca i sistoličkog krvnog tlaka (RPP)

Varijabla	Koeficijent sferičnosti	Zbroj kvadrata	df	Srednji kvadrat	F	p	η^2
RPP	Greenhouse-Geisser	$2,128 \times 10^{+6}$	1,794	$1,186 \times 10^{+6}$	0,539	0,568	0,023

df – stupnjevi slobode; F – F-omjer; p – razina statističke značajnosti; η^2 – eta-kvadrat

4.3.7. Umnožak frekvencije srca i srednjeg arterijskog tlaka (FS x MAP)

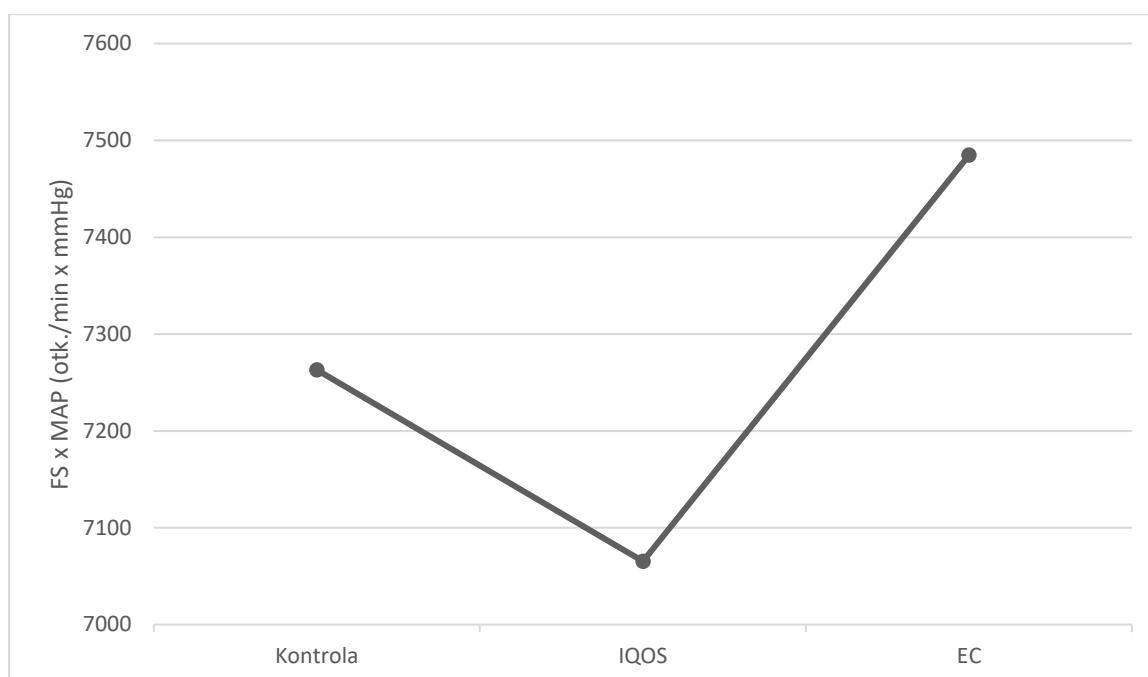
Tablica 4.41. prikazuje osnovne deskriptivne statističke mjere razlika u umnošku frekvencije srca i srednjeg arterijskog tlaka, određenog prije i nakon treninga u svim trima trenažnim uvjetima, odnosno za kontrolni trening, trening uz primjenu uređaja IQOS te za trening uz konzumaciju EC-a.

Tablica 4.41. Deskriptivni pokazatelji razlika u umnošku frekvencije srca i srednjeg arterijskog tlaka (FS x MAP) (otk./min x mmHg) prije i nakon treninga u trima trenažnim protokolima

	N	AS	SD	SE	V
Kontrola	24	7262,987	1848,466	377,317	0,255
IQOS	24	7065,347	1712,224	349,506	0,242
EC	24	7484,666	2199,597	448,991	0,294

Kontrola – trening bez izloženosti nikotinu; IQOS – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS; EC – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete; N – broj ispitanika; AS – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; SE – standardna pogreška aritmetičke sredine ($P < 0,05$); V – koeficijent varijacije

Slika 4.14. prikazuje prosječne vrijednosti razlike između umnoška frekvencije srca i srednjeg arterijskog tlaka određenih prije i nakon treninga u trima trenažnim uvjetima.



Slika 4.14. Usporedba prosječnih vrijednosti razlika umnoška frekvencije srca i srednjeg arterijskog tlaka ($FS \times MAP$) prije i nakon treninga za kontrolni trening (Kontrola), treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS (IQOS) i treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete (EC)

Mauchlyev test pokazao je da sfericitet nije narušen ($p = ,063$), što je vidljivo iz tablice 4.42.

Tablica 4.42. Test sfericiteta za varijablu umnožak frekvencije srca i srednjeg arterijskog tlaka ($FS \times MAP$)

Varijabla	Mauchly's W	Approx. X^2	df	p-value	Greenhouse-Geisser ϵ	Huynh-Feldt ϵ	Lower Bound ϵ
FS x MAP	0,778	5,529	2	0,063	0,818	0,872	0,500

Mauchly's W – Mauchlyjev test sferičnosti; Approx. X^2 – približna vrijednost Hi-kvadrat testa; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; ϵ – korekcijski faktori za prilagodbu stupnjeva slobode (Greenhouse-Geisser, Huynh-Feldt i donja granica)

Jednosmjerna ANOVA za ponovljena mjerenja provedena je s tipom intervencije kao nezavisnom varijablom (kontrolni trening, trening uz primjenu uređaja IQOS, trening uz

primjenu EC-a), a umnožak frekvencije srca i srednjeg arterijskog tlaka bio je zavisna varijabla. Rezultati ANOVA unutar ispitanika vidljivi u tablici 4.43. pokazali su da tip intervencije nije imao statistički značajan utjecaj na umnožak frekvencije srca i srednjeg arterijskog tlaka, $F(1,67, 37,64) = 0,82, p = ,426$.

Tablica 4.43. ANOVA za ponovljena mjerenja za vrijednosti umnoška frekvencije srca i srednjeg arterijskog tlaka (FS x MAP)

Varijabla	Koeficijent sferičnosti	Zbroj kvadrata	df	Srednji kvadrat	F	p	η^2
FS x MAP	Greenhouse-Geisser	$2,112 \times 10^{+6}$	1,636	$1,291 \times 10^{+6}$	0,822	0,426	0,035

df – stupnjevi slobode; F – F-omjer; p – razina statističke značajnosti; η^2 – eta-kvadrat

4.3.8. Tlak pulsa (PP)

Tablica 4.44. prikazuje osnovne deskriptivne statističke pokazatelje razlika u tlaku pulsa prije i nakon treninga u svim trima istraživačkim situacijama, odnosno za kontrolni trening, trening uz primjenu uređaja IQOS te trening uz primjenu EC-a.

Tablica 4.44. Deskriptivni pokazatelji razlika u tlaku pulsa (PP) (mmHg) prije i nakon treninga u trima trenažnim protokolima

	N	AS	SD	SE	V
Kontrola	24	-5,000	11,096	2,265	-2,219
IQOS	24	-0,583	12,911	2,635	-22,133
EC	24	-4,833	12,139	2,478	-2,512

Kontrola – trening bez izloženosti nikotinu; IQOS – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS; EC – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete; N – broj ispitanika; AS – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; SE – standardna pogreška aritmetičke sredine ($P < 0,05$); V – koeficijent varijacije

Slika 4.15. prikazuje prosječne vrijednosti razlike između tlaka pulsa određenog prije i nakon treninga u trima trenažnim uvjetima.



Slika 4.15. Usporedba prosječnih vrijednosti razlika u tlaku pulsa prije i nakon treninga za kontrolni trening (Kontrola), treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS (IQOS) i treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete (EC)

Mauchlyev test ukazuje na to da sfericitet nije narušen ($p = ,276$), što je prikazano u tablici 4.45.

Tablica 4.45. Test sfericiteta za varijablu tlak pulsa (PP)

Varijabla	Mauchly's W	Approx. X^2	df	p-value	Greenhouse-Geisser ϵ	Huynh-Feldt ϵ	Lower Bound ϵ
PP	0,890	2,574	2	0,276	0,901	0,972	0,500

Mauchly's W – Mauchlyjev test sferičnosti; Approx. X^2 – približna vrijednost Hi-kvadrat testa; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; ϵ – korekcijski faktori za prilagodbu stupnjeva slobode (Greenhouse-Geisser, Huynh-Feldt i donja granica)

Jednosmjerna ANOVA za ponovljena mjerenja u kojoj je tip intervencije (kontrolni trening, trening uz primjenu uređaja IQOS, trening uz primjenu EC-a) bio nezavisna varijabla, a tlak pulsa zavisna varijabla, pokazala je da različite intervencije nisu imale statistički značajan utjecaj na promjenu tlaka pulsa nakon treninga, $F(1,80, 41,43) = 1,55$, $p = ,225$ (tablica 4.46.).

Tablica 4.46. ANOVA za ponovljena mjerenja za vrijednosti tlaka pulsa (PP)

Varijabla	Koeficijent sferičnosti	Zbroj kvadrata	df	Srednji kvadrat	F	p	η^2
PP	Greenhouse-Geisser	300,778	1,801	166,992	1,549	0,225	0,063

df – stupnjevi slobode; *F* – *F*-omjer; *p* – razina statističke značajnosti; η^2 – eta-kvadrat

4.4. Razlike u razini kortizola prije i nakon aerobnog treninga u različitim uvjetima

4.4.1. Kortizol u slini

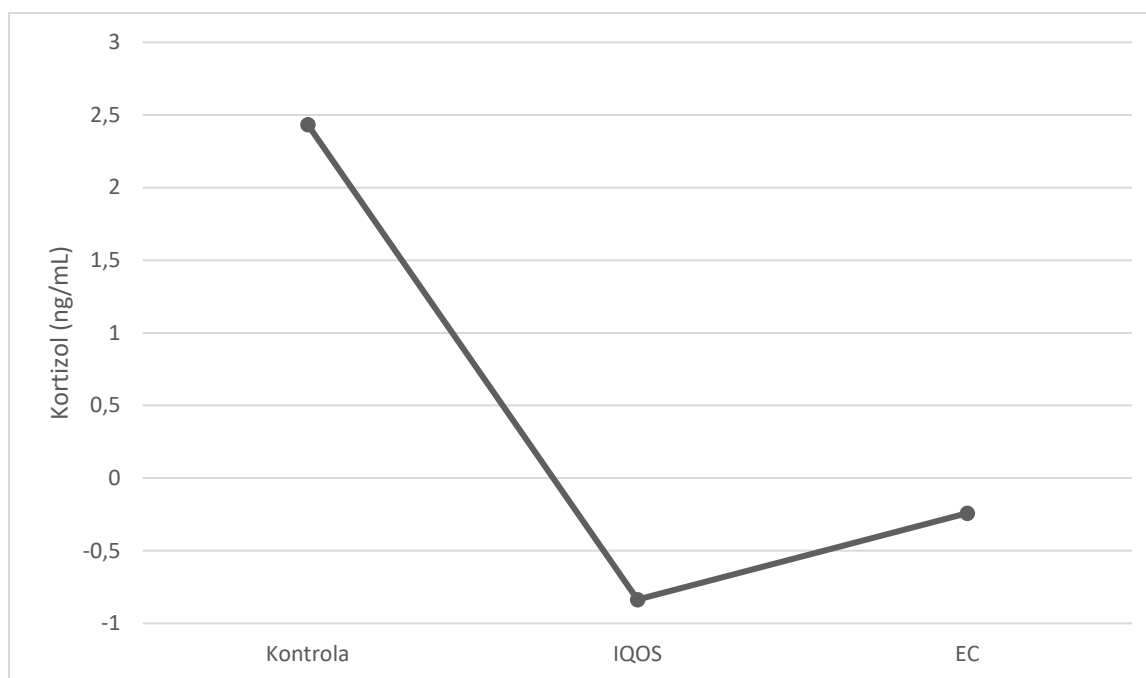
Tablica 4.47. prikazuje osnovne deskriptivne pokazatelje za razlike u koncentracijama kortizola u slini mjerenim prije i po završetku treninga u svim trima trenažnim uvjetima (kontrolnom treningu, treningu uz primjenu uređaja IQOS te treningu uz primjenu EC-a).

Tablica 4.47. Deskriptivni pokazatelji razlika u koncentraciji kortizola u slini (ng/ml) prije i nakon treninga u trima trenažnim protokolima

	N	S	SD	SE	V
Kontrola	24	2,434	1,385	0,283	1,917
IQOS	24	-0,836	2,227	0,473	5,152
EC	24	-0,241	1,315	0,274	1,731

Kontrola – trening bez izloženosti nikotinu; IQOS – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS; EC – trening uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete; N – broj ispitanika; AS – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; SE – standardna pogreška aritmetičke sredine ($P < 0,05$); V – koeficijent varijacije

Slika 4.16. prikazuje prosječne vrijednosti razlike između koncentracije kortizola u slini izmjerene prije i po završetku treninga u trima trenažnim uvjetima.



Slika 4.16. Usporedba prosječnih vrijednosti razlika u koncentraciji kortizola u slini prije i nakon treninga za kontrolni trening (Kontrola), treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz uređaja IQOS (IQOS) i treninga uz prethodnu inhalaciju aerosola iz elektroničke cigarete (EC)

Prema Mauchlyevu testu, pretpostavka sfericiteta nije narušena ($p = ,237$), što je prikazano u tablici 4.48.

Tablica 4.48. Test sfericiteta za varijablu kortizol u slini

Varijabla	Mauchly's W	Approx. X^2	df	p-value	Greenhouse-Geisser ϵ	Huynh-Feldt ϵ	Lower Bound ϵ
Kortizol	0,877	2,878	2	0,237	0,891	0,960	0,500

Mauchly's W – Mauchlyjev test sferičnosti; Approx. X^2 – približna vrijednost Hi-kvadrat testa; df – stupnjevi slobode; p – razina statističke značajnosti; ϵ – korekcijski faktori za prilagodbu stupnjeva slobode (Greenhouse-Geisser, Huynh-Feldt i donja granica)

Za analizu razlika u promjeni koncentracije kortizola u slini u trima uvjetima treninga, korištena je jednosmjerna ANOVA za ponovljena mjerenja, pri čemu je tip intervencije postavljen kao nezavisna varijabla (kontrolni trening, trening uz IQOS i trening uz EC), a zavisna varijabla bili su rezultati koncentracije kortizola u slini. Rezultati ove analize prikazani

u tablici 4.49. ukazuju na to da različite intervencije nisu imale statistički značajan učinak na koncentraciju kortizola u slini, $F(1,78, 40,98) = 0,76, p = ,461$.

Tablica 4.49. ANOVA za ponovljena mjerenja za vrijednosti kortizola u slini

Varijabla	Koeficijent sferičnosti	Zbroj kvadrata	df	Srednji kvadrat	F	p	η^2
Kortizol	Greenhouse-Geisser	4,282	1,782	2,403	0,757	0,461	0,032

df – stupnjevi slobode; *F* – *F*-omjer; *p* – razina statističke značajnosti; η^2 – eta-kvadrat

5. RASPRAVA

Sve veća prisutnost alternativnih nikotinskih proizvoda, poput IQOS-a i EC-a, otvara brojna pitanja o njihovim mogućim učincima na zdravlje. Upotreba alternativnih sustava za isporuku nikotina naglo je porasla tijekom posljednjih nekoliko godina, a posebnu zabrinutost izaziva njihova privlačnost među mladima (132, 133). Premda se ovi proizvodi često predstavljaju kao sigurnija zamjena za klasične cigarete, sve je više dokaza koji ukazuju na potrebu za pažljivom procjenom njihovih fizioloških učinaka. Iako proizvođači ovih proizvoda sustavno prikazuju smanjenje izloženosti štetnim tvarima u odnosu na TC (134), sve je više neovisnih podataka koji ukazuju na to da učinci na zdravlje, osobito pri kroničnoj ili ponavljajućoj upotrebi, mogu biti značajni i daleko od neutralnih (56, 135). Znanstvena literatura pokazuje da IQOS i EC proizvodi mogu uzrokovati promjene u kardiovaskularnim, respiratornim, metaboličkim i imunološkim sustavima, pri čemu su rezultati često proturječni, ovisno o metodologiji i izvoru financiranja studije (134). Poseban izazov predstavlja činjenica da većina istraživanja procjenjuje relativni, a ne apsolutni rizik (56) te da postoji manjak dugoročnih i neovisnih podataka, osobito za populaciju korisnika koji na ove sustave prelaze s TC-a, ali i za nove korisnike koji prethodno nisu koristili proizvode koji sadrže nikotin (134).

Cilj ove doktorske disertacije bio je ispitati akutne učinke korištenja alternativnih sustava isporuke nikotina (EC i IQOS) na metaboličke pokazatelje, pokazatelje kardiovaskularne i respiratorne funkcije te razinu kortizola u slini neposredno nakon aerobnog treninga umjerenog intenziteta. Svaki ispitanik sudjelovao je u trima različitim intervencijama koje su uključivale provođenje četrdesetominutne aerobne aktivnosti na biciklergometru s konstantnim opterećenjem pri 50 % vršnog VO_2 . Intervencije su se provodile nasumičnim redoslijedom, a neposredno prije svake intervencije ispitanici su, ovisno o protokolu, inhalirali sadržaj iz EC-a, IQOS-a ili su aktivnost provodili bez nikotinske izloženosti kad je bila riječ o kontrolnom protokolu. Postavljene hipoteze pretpostavljale su da će primjena EC-a i IQOS-a prije aerobne aktivnosti, u usporedbi s kontrolnim protokolom, dovesti do statistički značajnog porasta koncentracije laktata u krvi i RER, kao i do značajnijeg pada razine glukoze u krvi. Nadalje, očekivalo se da će primjena IQOS-a i EC-a rezultirati većim porastom arterijskoga krvnog tlaka i PP, uz manje izraženo sniženje vrijednosti RPP te FS x MAP kao parametara arterijske krutosti, u odnosu na kontrolni trening. Posljednja hipoteza pretpostavila je da će EC i IQOS, u usporedbi s kontrolnim uvjetima, izazvati višu razinu kortizola u slini nakon tjelesne

aktivnosti. Dobiveni rezultati pokazali su da većina promatranih fizioloških pokazatelja nije pokazala statistički značajne razlike između dvaju intervencijskih i kontrolnog uvjeta. Prva hipoteza djelomično je potvrđena jer je utvrđena statistički značajna razlika u razini glukoze između kontrolnog treninga i intervencije koja je uključivala primjenu IQOS uređaja. S druge strane, razlike između kontrolnog uvjeta i intervencije inhalacijom EC-a, kao i između intervencije inhalacijom IQOS-a i EC-a, nisu bile statistički značajne. Preostale dvije hipoteze nisu potvrđene, iako su uočeni trendovi upućivali na određene razlike među intervencijama koje su bile u skladu s očekivanim smjerom promjena, ali nisu dosegle razinu statističke značajnosti.

5.1. Metabolički pokazatelji

Metabolički pokazatelji obuhvaćeni u ovoj doktorskoj disertaciji uključuju koncentraciju glukoze i razinu laktata u krvi te RER. Navedene varijable odabrane su zbog njihove relevantnosti u procjeni osnovnih metaboličkih odgovora organizma na tjelesnu aktivnost, a s obzirom na cilj istraživanja, poseban naglasak stavljen je na njihovu promjenu u uvjetima prethodne izloženosti nikotinu. S obzirom na poznate učinke nikotina na simpatički živčani sustav i energetske potrošnje, pretpostavljeno je da će primjena EC i IQOS uređaja rezultirati promjenama u razinama laktata i glukoze, kao i porastom RER u odnosu na kontrolni protokol bez nikotinske stimulacije. U skladu s time, u ovom su istraživanju utvrđene statistički značajne razlike u koncentraciji glukoze i to isključivo između treninga uz korištenje IQOS uređaja i kontrolnoga treninga, a promjene u razinama laktata i vrijednostima RER nisu dosegle prag statističke značajnosti.

5.1.1. Laktati

Laktat je metabolit koji nastaje tijekom anaerobne glikolize kao dio sinteze adenozintrifosfata, a njegova se produkcija povećava u uvjetima hipoksije i mišićne kontrakcije (67). Koncentracija laktata u krvi stoga se često koristi kao jedan od ključnih pokazatelja metaboličkog odgovora tijekom tjelesne aktivnosti te odražava ravnotežu između njegove produkcije i uklanjanja u aktivnim mišićima. Tijekom submaksimalnog aerobnog opterećenja očekuje se postupno povećanje koncentracije laktata, ovisno o intenzitetu i individualnoj razini treniranosti (136). S obzirom na poznati stimulativni učinak nikotina na simpatički živčani

sustav i potencijalni utjecaj na metaboličku reaktivnost (137), pretpostavljeno je da bi akutna inhalacija aerosola iz EC-a i IQOS-a neposredno prije treninga mogla dovesti do povišenih koncentracija laktata u odnosu na kontrolni uvjet.

Međutim, u ovom istraživanju nisu utvrđene statistički značajne razlike u razinama laktata između triju trenažnih uvjeta. Suprotno početnoj hipotezi, prosječne vrijednosti razlike koncentracije laktata prije i nakon treninga pokazivale su tendenciju nižih vrijednosti nakon primjene EC-a i IQOS-a u usporedbi s kontrolnim uvjetom (tablica 4.1.), no te razlike nisu dosegnule razinu statističke značajnosti. Navedeni rezultati upućuju na to da akutna izloženost navedenim nikotinskim proizvodima nema mjerljiv učinak na koncentraciju laktata tijekom submaksimalnog aerobnog umjerenog opterećenja kod zdravih nepušača.

Navedeni rezultati djelomično su u skladu s prijašnjim nalazima koji upućuju na to da kronični pušači u uvjetima bez akutne konzumacije TC-a mogu imati niže koncentracije laktata u usporedbi s nepušačima tijekom submaksimalnog aerobnog opterećenja. Međutim, nakon akutne konzumacije TC-a neposredno prije tjelesne aktivnosti, koncentracije laktata nisu se značajno razlikovale u odnosu na nepušače, iako su zabilježene promjene u dinamici laktata, koje upućuju na ubranu produkciju i uklanjanje (138). Sličan obrazac zabilježen je nakon maksimalnog tjelesnog opterećenja, odnosno nakon progresivnog testa trčanja na 20 metara (eng. *Maximal Multistage 20 m Shuttle Run Test*) (67) u kojem su izostale razlike u koncentraciji laktata nakon akutne izloženosti TC-u, EC-u s nikotinom i EC-u bez nikotina. Ovo sugerira da jednokratna izloženost ne dovodi do akutnih promjena u razinama laktata bez obzira na intenzitet vježbe ili kroničnu naviku pušenja.

Nasuprot tome, u uvjetima bez akutne konzumacije nikotina kronična izloženost EC-u i TC-u povezana je s višim koncentracijama laktata tijekom submaksimalnog opterećenja u usporedbi s nepušačima (139), što može upućivati na smanjenu metaboličku učinkovitost i ranije uključivanje anaerobnih energetske puteva.

Mogući razlozi za izostanak značajnih razlika uključuju relativno nisku razinu opterećenja (50 % vršnog VO_2), razinu treniranosti ispitanika te individualne razlike u metabolizmu nikotina. Pri intenzitetima opterećenja ispod laktatnog praga, koncentracija laktata u krvi raste postupno i često ostaje blizu bazalnih vrijednosti jer se održava ravnoteža između njegove produkcije i uklanjanja (136). S obzirom na primijenjeni intenzitet od 50 %

vršnog VO_2 , moguće je da se opterećenje nalazilo ispod laktatnog praga kod većine ispitanika, što je ograničilo eksponencijalni porast koncentracije laktata i omogućilo uravnotežen odnos njegove produkcije i uklanjanja. Dobiveni rezultati upućuju na to da koncentracija laktata tijekom submaksimalnog aerobnog opterećenja kod zdravih nepušača predstavlja relativno stabilan metabolički pokazatelj, osjetljiv prvenstveno na intenzitet i trajanje tjelesne aktivnosti, a u manjoj mjeri na akutnu nikotinsku stimulaciju. Stoga se može zaključiti da akutna izloženost nikotinu ne dovodi do promjena koncentracije laktata kod zdravih nepušača tijekom submaksimalnog opterećenja, točnije opterećenja primijenjenog u protokolu ove disertacije.

5.1.2. Glukoza

Glukoza predstavlja značajan izvor energije za skeletne mišiće tijekom tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta, a njezin doprinos energetskeg metabolizmu dodatno raste pri visokim intenzitetima. Pri tjelesnom opterećenju dolazi do povećanog iskorištavanja glukoze u aktivnim mišićima, što je vidljivo već pri nižim intenzitetima opterećenja (140). Održavanje optimalne razine glukoze u krvi ključno je za izdržljivost i ukupnu izvedbu tijekom tjelesnog napora (141, 142). Njezina koncentracija u krvi pritom je regulirana složenom hormonskom interakcijom, s ciljem osiguravanja dovoljne opskrbe energijom tijekom tjelesnog opterećenja (143).

Prethodna istraživanja pokazala su da izloženost duhanskom dimu neposredno prije tjelesne aktivnosti može dovesti do viših stopa pojavljivanja i iskorištavanja glukoze, što ukazuje na povećanu ovisnost o glukozu kao izvoru energije kod pušača u usporedbi s nepušačima (138, 144). Stoga je pretpostavljeno da bi primjena EC-a i IQOS-a neposredno prije treninga mogla uzrokovati pad koncentracije glukoze u krvi u odnosu na kontrolni protokol bez nikotinske izloženosti.

U ovom istraživanju utvrđena je statistički značajna razlika u koncentracijama glukoze u krvi između različitih trenažnih uvjeta. Rezultati su pokazali da je nakon korištenja IQOS uređaja zabilježena statistički značajna veća redukcija razine glukoze uslijed treninga u odnosu na kontrolnu situaciju bez nikotinske izloženosti ($p = 0,039$), pri čemu razlike između EC-a i kontrolnog protokola, kao i između IQOS i EC protokola, nisu bile statistički značajne (tablica 4.7.). Treba napomenuti da unos hrane prije testiranja nije bio strogo kontroliran, već su

ispitanici dobili upute o konzumaciji standardiziranog doručka jednakog po sastavu s ciljem smanjenja varijabilnosti bazalnih koncentracija glukoze. Zbog toga nije moguće u potpunosti isključiti utjecaj prethodnog unosa hrane na dobivene rezultate jer sastav i vrijeme unosa ugljikohidrata prije vježbanja mogu značajno utjecati na regulaciju glukoze tijekom tjelesne aktivnosti (136).

Naše rezultate djelomično podupiru nalazi prethodnog istraživanja (67) provedenog na 15 mladih zdravih pušača u kojem su ispitanici bili izloženi konzumaciji TC-a, EC-a s nikotinom i EC-a bez nikotina, nakon čega je mjerena koncentracije glukoze u krvi u mirovanju te nakon maksimalnog progresivnog testa trčanja na 20 m. Rezultati navedenog istraživanja pokazali su statistički značajno smanjenje koncentracije glukoze u krvi nakon inhalacije u svim intervencijskim uvjetima, neovisno o prisutnosti nikotina. Također, nakon tjelesne aktivnosti koncentracija glukoze dodatno se smanjila u odnosu na početne vrijednosti, pri čemu nisu utvrđene statistički značajne razlike između pojedinih intervencijskih uvjeta. Smanjenje koncentracije glukoze nakon progresivnog testa bilo je slično u svim uvjetima, što upućuje na to da, uz učinak tjelesne aktivnosti, inhalacija aerosola također može doprinijeti promjenama u regulaciji glukoze u krvi, neovisno o sadržaju nikotina. U skladu s tim, smanjenje koncentracije glukoze zabilježeno je i u istraživanju (145) provedenom na aktivnim korisnicima EC-a u uvjetima mirovanja, u kojem je koncentracija glukoze mjerena prije i jedan sat nakon izloženosti aerosolu EC-a. Međutim, rezultati studija provedenih u uvjetima mirovanja nisu ujednačeni jer neka istraživanja (146) nisu zabilježila statistički značajne promjene u koncentraciji glukoze nakon akutne uporabe EC-a, što upućuje na složenost metaboličkog odgovora na akutnu izloženost aerosolu.

Rezultati jednog istraživanja pokazali su kako IQOS omogućuje brži porast koncentracije nikotina u krvi u usporedbi s EC-om (147). Brža apsorpcija nikotina povezana je s izraženijom aktivacijom simpatičkog živčanog sustava i s povećanjem metaboličke aktivnosti, što može dovesti do smanjenja koncentracije glukoze u krvi. Navedeno može djelomično objasniti rezultate našeg istraživanja u kojem je nakon konzumacije IQOS-a zabilježeno statistički značajno sniženje koncentracije glukoze u odnosu na ostala dva protokola. Uzimajući u obzir navedene rezultate, može se zaključiti kako konzumacija alternativnih sustava isporuke nikotina može biti povezana s akutnim promjenama u koncentraciji glukoze. S obzirom na ograničen broj dosadašnjih studija, osobito onih koja ispituju učinak alternativnih sustava

isporuke nikotina neposredno nakon tjelesne aktivnosti, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se jasnije utvrdio njihov akutni utjecaj na koncentraciju glukoze u krvi.

5.1.3. Omjer respiracijske izmjene (RER)

Omjer respiracijske izmjene definira se kao omjer proizvedenog ugljičnog dioksida i potrošnje kisika, a raste proporcionalno s intenzitetom tjelesne aktivnosti. Kad se mjeri u uvjetima stabilnog opterećenja (eng. *steady-state*), RER se često koristi kao neizravni pokazatelj za procjenu relativnog doprinosa ugljikohidrata i lipida ukupnoj energetskej potrošnji. Povišene RER vrijednosti ukazuju na dominantnu oksidaciju ugljikohidrata, a niže vrijednosti sugeriraju veću upotrebu lipida (148, 149).

U ovom istraživanju, RER vrijednosti nisu pokazale statistički značajne razlike između intervencija s EC-om, IQOS-om i kontrolnim protokolom. Ipak, zabilježeni su blagi trendovi povećanja RER vrijednosti nakon konzumacije nikotinskih proizvoda, što je u skladu s pretpostavkom o pojačanom metabolizmu ugljikohidrata pod utjecajem nikotina. Ovaj fiziološki odgovor može se pripisati stimulativnom djelovanju nikotina na simpatički živčani sustav, što je povezano s povećanom ovisnošću organizma o ugljikohidratima kao izvoru energije i njihovom povećanom oksidacijom tijekom tjelesne aktivnosti, što može doprinijeti povećanju RER vrijednosti (150). Razlike u RER vrijednostima između pušača i nepušača opisane su ponajprije pri opterećenjima oko anaerobnog praga, a pri submaksimalnim razinama nižeg opterećenja takve razlike često izostaju. U tom je kontekstu dokazano da kod kroničnih pušača TC-a u uvjetima bez akutne konzumacije prije vježbanja RER ne pokazuje značajne razlike u odnosu na nepušače pri umjerenim intenzitetima opterećenja, a pri opterećenju od oko 75 % VO_{2max} bilježi se porast RER vrijednosti u odnosu na nepušače. Međutim, pri maksimalnom opterećenju razlike u RER vrijednostima ponovno izostaju, što sugerira da pri ekstremnim intenzitetima metabolički odgovor postaje dominantno određen zahtjevima samog opterećenja, neovisno o statusu pušenja (151). S obzirom na to da je opterećenje u ovom istraživanju bilo submaksimalno i umjereno, moguće je da primijenjeni intenzitet nije bio dostatan za izraženije očitovanje metaboličkih razlika između protokola jer je oksidacija masti i ugljikohidrata tijekom i nakon tjelesne aktivnosti primarno određena energetskeim zahtjevima organizma, što može smanjiti akutni utjecaj alternativnih sustava isporuke nikotina na vrijednosti RER.

5.2. Respiratorni pokazatelji

Respiratorni pokazatelji obuhvaćeni u ovoj doktorskoj disertaciji uključuju forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV_1), forsirani vitalni kapacitet (FVC), minutni volumen disanja (MVD) te udio ugljičnog dioksida (CO_2) u izdahnutom zraku. Mjerenje navedenih respiratornih pokazatelja omogućuje praćenje fizioloških prilagodbi dišnog sustava na tjelesno opterećenje, osobito u uvjetima akutne izloženosti nikotinskim proizvodima. Na taj se način mogu procijeniti potencijalne promjene ventilacijske učinkovitosti uzrokovane različitim oblicima nikotinske inhalacije. Budući da nikotin može utjecati na bronhokonstrikciju, ventilacijsku učinkovitost i respiratornu kontrolu (152, 153), pretpostavljeno je da će inhalacija putem EC i IQOS uređaja rezultirati mjerljivim promjenama u navedenim respiratornim parametrima u usporedbi s kontrolnim protokolom bez nikotinske stimulacije. Ipak, rezultati nisu pokazali statistički značajne razlike u promjeni niti jednog od navedenih pokazatelja respiratorne funkcije između triju trenažnih uvjeta.

5.2.1. Forsirani vitalni kapacitet (FVC) i forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV_1)

Funkcija pluća procjenjuje se spirometrijom koja uključuje mjerenje forsiranog vitalnog kapaciteta pluća (FVC), forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (FEV_1) i drugih parametara kojima se može dobiti uvid u stanje plućne funkcije. FVC predstavlja najveći volumen zraka koji se može izdahnuti tijekom brzog, forsiranog izdisaja započetog nakon maksimalnog udisaja (154), a prikazuje ukupni volumen zraka koji se izmijeni tijekom jednog respiracijskog ciklusa, od maksimalnog udisaja do maksimalnog izdisaja ili obrnuto. FEV_1 označava volumen zraka koji osoba može izdahnuti maksimalnim naporom tijekom prve sekunde forsiranog izdisaja izvedenog neposredno nakon maksimalnog udisaja. Navedeni parametri smatraju se pouzdanim pokazateljima plućne funkcije i često se koriste u procjeni respiratornog zdravlja, čije se vrijednosti smanjuju uslijed pretilosti i sjedilačkog načina života (155, 156), a njihova redukcija predstavlja snažan čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti i smrtnost (157). Međutim, treba istaknuti kako spirometrija daje samo djelomičan prikaz plućne funkcije jer ne omogućuje detaljnu procjenu restriktivnih poremećaja niti poremećaja u izmjeni plinova, a dobiveni rezultati mogu biti podložni promjenama uzrokovanim tjelesnom

aktivnosti ili drugim vanjskim čimbenicima. Na primjer, prolazna kontrakcija glatkih mišića dišnih putova koja se može javiti tijekom fizičkog napora, može biti zabilježena spirometrijom, ali se obično spontano povlači u roku od nekoliko minuta do sati (98). Konzumacija duhanskih proizvoda jedan je od čimbenika koji dovode do smanjenja FVC i FEV₁, pri čemu je poznato da pušenje dugoročno negativno utječe na plućnu funkciju (158). Udisanje dima cigareta ima trenutni učinak na respiratorni sustav, pri čemu dolazi do povećanja otpora dišnih putova (159, 160). Istodobno, razine ugljikova monoksida u krvi značajno rastu nakon pušenja (161, 162). Kombinacija povećanog otpora dišnih putova i povišene koncentracije ugljikova monoksida doprinose smanjenoj učinkovitosti prijenosa kisika u organizam (163). Uzročna povezanost između uporabe duhanskih proizvoda i smanjene plućne funkcije jasno je potvrđena, pri čemu su i akutna i kumulativna izloženost duhanu povezane s nižim vrijednostima FVC i FEV₁ (164).

Premda rezultati nekih istraživanja dokazuju negativan akutni utjecaj nikotinskih proizvoda na funkciju pluća (37, 117, 165, 166), u ovoj doktorskoj disertaciji nije utvrđena statistički značajna razlika u promjeni ispitivanih spirometrijskih parametara između intervencije uz primjenu EC-a, intervencije uz primjenu IQOS uređaja i kontrolnog treninga bez konzumacije nikotina. Iako nisu utvrđene statistički značajne razlike, uočeni su blagi trendovi smanjenja vrijednosti FEV₁ nakon konzumacije nikotinskih proizvoda u usporedbi s kontrolnim treningom (tablica 4.11.). Prosječna vrijednost razlike FEV₁ nakon intervencije s EC-om bila je niža u odnosu na kontrolnu intervenciju, a intervencija s IQOS-om rezultirala je još izraženijim smanjenjem FEV₁ u usporedbi s kontrolnim treningom. Iako razlike nisu bile statistički značajne, rezultati pokazuju da je intervencija s EC-om rezultirala blagim smanjenjem vrijednosti FVC u usporedbi s kontrolnom intervencijom (tablica 4.14.). Zanimljivo, za razliku od FEV₁ kod kojeg je konzumacija nikotinskih proizvoda dovela do redukcije vrijednosti rezultata, intervencija s IQOS-om pokazala je blagi porast vrijednosti FVC u odnosu na kontrolni trening. Blagi porast FVC nakon protokola s IQOS-om vjerojatno ne predstavlja specifičan akutni učinak intervencije, već odražava uobičajene varijacije spirometrijskih mjerenja u uvjetima u kojima nisu prisutne jasne promjene plućne funkcije. Zabilježene razlike upućuju na potencijalno različito djelovanje EC-a i IQOS-a na plućnu funkciju.

U zdravoj populaciji kratkotrajna izloženost alternativnim sustavima isporuke nikotina često ne dovodi do značajnih promjena u FVC i FEV₁ vrijednostima, što potvrđuju istraživanja u kojima nakon konzumacije IQOS-a nisu zabilježene promjene navedenih pokazatelja, niti u

pušača niti u nepušača (91, 167). Također, kratkotrajna uporaba EC-a u većini istraživanja, prema preglednoj studiji (168), nije povezana sa značajnim promjenama u FVC i FEV₁ vrijednostima, a pojedini se akutni učinci mogu očitovati promjenama u otporu dišnih putova. Nadalje, odsutnost promjena u FVC i FEV₁ ne isključuje postojanje blažih akutnih respiratornih učinaka koji se mogu očitovati u osjetljivijim pokazateljima plućne funkcije. Tako su zabilježena smanjenja vršnog ekspiracijskog protoka i forsiranih ekspiracijskih protoka pri 25 % i 50 % vitalnog kapaciteta (FEF25–50%), uz istodobno povećanje otpora dišnih putova i porast izdahnutog ugljikova monoksida (91, 167). Pojedina istraživanja također upućuju na mogućnost prolaznog iritativnog učinka aerosola EC-a, primjerice zbog prisutnosti propilenglikola, koji se može očitovati u kratkotrajnim promjenama u prohodnosti dišnih putova (96). Osim toga, FEF25–75% može biti osjetljiviji pokazatelj akutnih promjena u protoku zraka, čak i kada FEV₁ ostaje nepromijenjen. Takvi nalazi upućuju na to da inhalacija aerosola može izazvati akutne učinke na dišne putove koji se ne moraju nužno odraziti u promjenama u vrijednostima FVC i FEV₁, ali mogu biti važni u procjeni mogućih štetnih učinaka pri dugotrajnijoj izloženosti. Pri tome valja imati na umu da bi ovakvi učinci mogli biti izraženiji u osoba s postojećim respiratornim ograničenjima.

S druge strane, akutna izloženost TC-u može imati izraženiji učinak na spirometrijske parametre mjerene u ovoj doktorskoj disertaciji u usporedbi s alternativnim sustavima isporuke nikotina. U istraživanju koje je uključivalo pušenje TC-a, a nakon čega je uslijedio progresivni test opterećenja na ergometru do iscrpljenja za gornje (eng. *arm cranking*) i donje ekstremitete (eng. *leg cycling*), zabilježena je statistički značajna redukcija vrijednosti FVC i FEV₁ (163). Sličan obrazac zabilježen je i u uvjetima mirovanja u kojima je nakon pušenja TC-a utvrđeno smanjenje vrijednosti FEV₁ i omjera FEV₁/FVC, osobito u nepušača (169). Ovakvi nalazi sugeriraju da se akutni učinci proizvoda izgaranja mogu jasnije očitovati na plućnu funkciju nego što je to slučaj kod aerosola EC-a ili IQOS-a.

Izostanak statistički značajnih promjena u FEV₁ i FVC vrijednostima može se barem djelomično objasniti karakteristikama primijenjenog protokola. Spirometrijska mjerenja provedena su nakon aerobnog opterećenja, pri čemu fiziološki odgovor na tjelesnu aktivnost, uključujući povećanu ventilaciju i moguće promjene u regulaciji dišnih puteva, može umanjiti ili prikriti blage akutne promjene izazvane inhalacijom aerosola. Nadalje, s obzirom na to da se iritativni učinci aerosola i prolazne promjene u otporu dišnih putova često povlače unutar

kratkog vremenskog razdoblja, moguće je da se potencijalni učinci EC-a i IQOS-a nisu u potpunosti očitovali u ispitivanim parametrima u trenutku mjerenja.

5.2.2. Minutni volumen disanja (MVD) i ugljični dioksid u izdahnutom zraku (CO₂)

Minutni volumen disanja (MVD) predstavlja ukupnu količinu zraka koju osoba udahne i izdahne u jednoj minuti te je važan parametar za procjenu ventilacijske i kardiorespiratorne funkcije, osobito tijekom tjelesne aktivnosti. Povećanjem MVD obično se smanjuje koncentracija ugljičnog dioksida (CO₂) u izdahnutom zraku, kao i njegova razina u krvi, a smanjenjem se MVD koncentracije vrijednosti CO₂ povećavaju.

U ovoj doktorskoj disertaciji nije utvrđena statistički značajna razlika u promjeni vrijednosti minutnog volumena disanja (MVD) između kontrolnog treninga, treninga uz primjenu IQOS uređaja i treninga uz primjenu EC-a. Iako razlike nisu bile značajne, uočen je blagi trend smanjenja prosječnih vrijednosti razlike u MVD kod intervencija koje uključuju konzumaciju nikotinskih proizvoda u odnosu na kontrolni trening (tablica 7.17.). Prosječna vrijednost razlike MVD nakon primjene IQOS uređaja bila je nešto niža u odnosu na kontrolnu vrijednost, a najniža je prosječna vrijednost razlike zabilježena nakon primjene EC-a. Ovi rezultati upućuju na potencijalni negativan učinak akutne konzumacije alternativnog sustava isporuke nikotina na ventilacijsku funkciju tijekom tjelesne aktivnosti. Sličan obrazac uočen je i kod mjerenja koncentracije ugljikovog dioksida (CO₂) u izdahnutom zraku. Provedenom analizom nije utvrđena statistički značajna razlika između promjena u trima trenažnim uvjetima, što sugerira da vrsta intervencije nije imala značajan učinak na promjene koncentracije CO₂ u izdahnutom zraku. Unatoč izostanku statistički značajnih razlika, rezultati pokazuju različit smjer promjena srednjih vrijednosti CO₂ između promatranih uvjeta. Najviše vrijednosti zabilježene su nakon primjene IQOS-a, a najniže su vrijednosti zabilježene nakon primjene EC-a. Uočeni trendovi sugeriraju mogućnost različitog fiziološkog učinka EC-a i IQOS-a na koncentraciju CO₂ u izdahnutom zraku.

Prema dostupnoj literaturi, do sada nisu objavljene studije koje su ispitivale utjecaj EC-a i IQOS-a na akutne promjene MVD ili CO₂ u izdahnutom zraku nakon aerobne tjelesne aktivnosti, stoga se usporedba rezultata može provesti uglavnom s istraživanjima koja su analizirala akutne učinke TC-a. Dosadašnja istraživanja akutne konzumacije TC-a neposredno prije tjelesne aktivnosti ukazuju na neujednačene rezultate. Neka istraživanja nisu pokazala

značajne promjene u vrijednostima MVD tijekom progresivnog testa opterećenja na biciklergometru, unatoč zabilježenom smanjenju vrijednosti maksimalnog primitka kisika i anaerobnog praga (27). što sugerira da akutno pušenje može ograničiti aerobni kapacitet prvenstveno putem smanjene isporuke i iskorištavanja kisika, a ne izravnim utjecajem na ventilaciju. Suprotno tome, druga istraživanja (163) upućuju na značajnu redukciju MVD tijekom opterećenja donjih ekstremiteta na biciklergometru, osobito pri većim opterećenjima, pri čemu tijekom vježbanja gornjih ekstremiteta na ručnom ergometru takav učinak izostaje. Uočeni pad MVD tijekom opterećenja donjih ekstremiteta bio je povezan s ranijom pojavom umora i nižim ventilacijskim pragom, što upućuje na ograničenu kardiorespiratornu prilagodbu pri većim intenzitetima opterećenja. Navedeni rezultati mogu se objasniti većim ukupnim metaboličkim i ventilacijskim zahtjevima tijekom opterećenja donjih ekstremiteta, pri čemu ventilacijski odgovor u većoj mjeri postaje ograničavajući čimbenik izvedbe. U takvim okolnostima akutni učinci pušenja postaju izraženiji, a tijekom opterećenja gornjih ekstremiteta njihov se učinak može prikriti ranijim razvojem lokalnog mišićnog zamora. Ovakva interpretacija u skladu je s fiziološkim razlikama između rada gornjih i donjih ekstremiteta, pri čemu se pri istoj razini primitka kisika bilježe veće vrijednosti srčane frekvencije i arterijskog tlaka tijekom rada gornjih ekstremiteta u odnosu na rad donjih ekstremiteta, što ukazuje na različita ograničenja prilikom maksimalne izvedbe (170).

Dodatnu potporu mogućem akutnom ventilacijskom učinku EC-a pružaju i eksperimentalna istraživanja na životinjama, odnosno štakorima, u kojima je pokazano da čak i kratkotrajna izloženost aerosolu EC-a može dovesti do značajnog smanjenja vrijednosti MVD. Iako se takvi nalazi ne mogu izravno prenijeti na ljudsku populaciju, oni potvrđuju osjetljivost respiratornog sustava nakon akutne izloženosti aerosolu iz EC-a (171).

Blagi trendovi smanjenja vrijednosti MVD i promjena CO₂ u izdahnutom zraku zabilježeni u ovom istraživanju mogu predstavljati rane ventilacijske promjene koje u ovom uzorku nisu dosegnule razinu statističke značajnosti, ali bi potencijalno mogle biti izraženije pri višim opterećenjima ili kod osoba s nižom razinom treniranosti. Naime, poznato je da se nikotin apsorbira brže i u većoj mjeri iz TC-a nego iz IQOS-a i EC-a, što može rezultirati izraženijim akutnim fiziološkim učincima (147). U tom kontekstu, moguće je da je akutni unos nikotina putem EC-a i IQOS-a u ovom istraživanju bio nedostatan da bi u relativno dobro treniranoj populaciji izazvao mjerljive promjene u navedenim parametrima tijekom submaksimalne aerobne aktivnosti.

5.3. Kardiovaskularni pokazatelji

Kardiovaskularni pokazatelji mjereni u ovoj doktorskoj disertaciji uključuju frekvenciju srca (FS), frekvenciju srca pet minuta nakon treninga (FS 5 min), sistolički krvni tlak (SP), dijastolički krvni tlak (DP), srednji arterijski tlak (MAP) te indekse povezane s arterijskom krutosti, odnosno, tlak pulsa (PP), umnožak frekvencije srca i sistoličkog krvnog tlaka (RPP) te umnožak frekvencije srca i srednjeg arterijskog tlaka ($FS \times MAP$). Navedeni parametri omogućuju uvid u akutni kardiovaskularni odgovor na tjelesno opterećenje u uvjetima izloženosti alternativnim sustavima isporuke nikotina. Budući da nikotin posjeduje poznate učinke na povećanje srčane frekvencije i periferni vaskularni otpor putem stimulacije autonomnog živčanog sustava (172), pretpostavljeno je da će akutna inhalacija putem EC i IQOS uređaja izazvati mjerljive promjene u navedenim kardiovaskularnim varijablama u usporedbi s kontrolnom intervencijom bez nikotinske stimulacije. Međutim, rezultati analize nisu pokazali statistički značajne razlike u promjeni nijedne od navedenih kardiovaskularnih varijabli u trima eksperimentalnim uvjetima. Ovi rezultati upućuju na to da jednokratna inhalacija nikotinskih proizvoda neposredno prije umjereno intenzivne aerobne aktivnosti kod zdravih mladih osoba ne izaziva akutne promjene u navedenim pokazateljima kardiovaskularne funkcije, uključujući i one povezane s arterijskom krutosti.

5.3.1. Frekvencija srca (FS) i frekvencija srca 5 minuta nakon treninga (FS 5 min)

Frekvencija srca (FS) predstavlja broj otkucaja srca u jednoj minuti i jedan je od ključnih pokazatelja kardiovaskularnog odgovora na tjelesno opterećenje. Tijekom aerobne aktivnosti povećanje FS omogućuje adekvatnu isporuku kisika mišićima, a nakon prestanka treninga brži povratak FS na bazalne vrijednosti smatra se pokazateljem dobrog kardiorespiratornog oporavka.

U ovom istraživanju nije utvrđena statistički značajna razlika u promjeni vrijednosti FS između kontrolnog treninga, treninga uz primjenu IQOS uređaja i treninga uz konzumaciju EC-a kod zdravih nepušača. Prosječne vrijednosti razlika FS bile su slične u svim intervencijama uz blagi, ali statistički neznačajan porast tijekom treninga nakon izloženosti IQOS-u i EC-u u odnosu na kontrolni trening (tablica 4.23.). Ovi rezultati upućuju na to da akutna konzumacija navedenih nikotinskih proizvoda nije imala izražen kronotropni učinak tijekom aerobne

aktivnosti. Nadalje, analiza promjene frekvencija srca 5 minuta nakon treninga (FS 5 min) nije pokazala statistički značajne razlike između intervencija (tablica 4.28., $p = 0.804$) pri čemu su prosječne vrijednosti razlika bile gotovo identične u svim uvjetima. Ovakav obrazac rezultata sugerira da akutna konzumacija IQOS-a ili EC-a ne utječe negativno na rani kardiovaskularni oporavak nakon aerobnog umjerenog opterećenja kod zdravih nepušača.

Iako je poznato da nikotin djeluje stimulatивно na simpatički živčani sustav (41, 173) i može dovesti do porasta FS, osobito u uvjetima mirovanja, u ovom istraživanju takav učinak nije bio jasno izražen. Moguće je da je tijekom aerobnog treninga već prisutna izražena aktivacija simpatikusa, čime je smanjena mogućnost detekcije dodatnog kronotropnog učinka nikotina. U tom kontekstu, blagi porast FS zabilježen tijekom intervencija s IQOS-om i EC-om može odražavati minimalne hemodinamske promjene poput prolaznog povećanja periferne vaskularne rezistencije (173), no bez statistički značajnog utjecaja na ukupni kardiovaskularni odgovor. Nadalje, odsutnost razlika u FS tijekom faze oporavka dodatno upućuje na očuvanu autonomnu regulaciju srčanog ritma i učinkovitu homeostatsku prilagodbu nakon opterećenja. Akutni učinci IQOS-a i EC-a na FS u ovom su istraživanju bili manje izraženi od onih opisanih nakon konzumacije TC-a (103), što može biti povezano s različitim obrascima isporuke nikotina i potencijalno manjim udjelom štetnih tvari aerosola u odnosu na duhanski dim (174, 175).

Slične rezultate potvrđuje istraživanje provedeno na nepušačima u kojem su praćeni kardiovaskularni parametri u mirovanju i tijekom inkrementalnog testa opterećenja na biciklergometru. Ispitanici su u dva odvojena navrata inhalirali aerosol EC-a s nikotinom (18 mg) ili bez nikotina. Unatoč izloženosti nikotinu zabilježene vrijednosti FS ostale su nepromijenjene tijekom cijelog ispitivanja, uključujući mjerenja u mirovanju i tijekom inkrementalnog opterećenja na biciklergometru (130). Nadalje, u studiji provedenoj na zdravim odraslim pušačima u kojoj su se uspoređivali učinci EC-a bez nikotina, EC-a s nikotinom te TC-a, zabilježen je statistički značajan porast FS u mirovanju nakon konzumacije TC-a. EC s nikotinom pokazale su tek blagi, statistički neznačajan trend porasta FS u usporedbi s EC-om bez nikotina. Međutim, nakon završetka maksimalnog progresivnog testa trčanja na 20 metara (eng. *20 m Shuttle Run Test*), razlike u FS između ispitivanih uvjeta više nisu bile prisutne.

Ipak, rezultati dosadašnjih istraživanja nisu u potpunosti ujednačeni. Suprotno navedenim rezultatima, pojedine studije provedene u uvjetima mirovanja bilježe prolazni porast

FS nakon akutne konzumacije EC-a i IQOS-a kod povremenih korisnika duhanskih i nikotinskih proizvoda. U tim je istraživanjima zabilježen statistički značajan porast FS neposredno nakon izlaganja EC-u s nikotinom i IQOS-u, kao i nakon konzumacije TC-a, pri čemu su povišene vrijednosti bile kratkotrajne i normalizirale se unutar 15 do 30 minuta (99, 176, 177). Treba naglasiti da je porast FS izraženiji nakon konzumacije TC-a u odnosu na alternativne sustave isporuke nikotina (96) što se djelomično može pripisati bržoj apsorpciji nikotina iz duhanskog dima (178, 179, 180).

Međutim, dostupna literatura pokazuje da ni svi protokoli provedeni u uvjetima mirovanja ne rezultiraju mjerljivim promjenama FS nakon akutne izloženosti nikotinskim proizvodima. U istraživanjima provedenima na mlađim, zdravim nepušačima, kratkotrajna i kontrolirana izloženost EC-u s ili bez nikotina nije bila povezana sa statistički značajnim promjenama FS neposredno nakon izlaganja, niti u kasnijim vremenskim točkama mjerenja (181).

Uzimajući u obzir navedeno, može se zaključiti da akutni učinci nikotinskih proizvoda na FS nisu ujednačeni, već ovise o eksperimentalnom protokolu, uključujući karakteristike ispitanika, količinu i način unosa nikotina, trajanje izloženosti te vremenski okvir mjerenja. U tom kontekstu, izostanak značajnih promjena FS u ovom istraživanju može se barem djelomično objasniti primijenjenim protokolom koji je uključivao desetominutni period odmora nakon izloženosti, nakon čega je uslijedio četrdesetominutni aerobni trening. S obzirom na to da dostupna literatura ukazuje na prolaznost nikotinom induciranog porasta FS, koji se u većini slučajeva normalizira unutar 15 do 30 minuta, moguće je da su se akutni učinci nikotina na FS u velikoj mjeri povukli prije početka tjelesnog opterećenja. Nadalje, tijekom intenzivne tjelesne aktivnosti regulacija FS u velikoj je mjeri određena samim opterećenjem i metaboličkim zahtjevima vježbanja, što može predstavljati jedan od mogućih mehanizama kojim se potencijalni učinci nikotina na FS tijekom vježbanja dodatno umanjuju ili se u potpunosti ne očituju.

5.3.2. Sistolički krvni tlak (SP), dijastolički krvni tlak (DP) i srednji arterijski tlak (MAP)

Sistolički krvni tlak (SP) predstavlja tlak u arterijama tijekom sistole, odnosno kada srce izbacuje krv, dijastolički krvni tlak (DP) predstavlja tlak tijekom dijastole, odnosno kada se srce opušta i puni krvlju dok je srednji arterijski tlak (MAP) prosječni krvni tlak u arterijama tijekom jednog srčanog ciklusa i važan pokazatelj perfuzije organskih sustava, a izračunava se formulom $DP + 1/3(SP-DP)$ (170). Tijekom tjelesnog opterećenja vrijednosti SP rastu kao posljedica povećanog srčanog minutnog volumena, DP ostaje relativno stabilan, a MAP se prilagođava kako bi se održala adekvatna perfuzija organskih sustava (170). Istodobno, izloženost nikotinu može dodatno povisiti krvni tlak i MAP kod pušača i kod nepušača, prvenstveno putem aktivacije simpatičkog živčanog sustava i vazokonstrikcije (71, 72, 73). Stoga je pretpostavljeno da će izloženost nikotinu putem EC-a i IQOS-a neposredno prije treninga uzrokovati promjene u vrijednostima krvnog tlaka u usporedbi s kontrolnim protokolom.

Ipak, u ovoj doktorskoj disertaciji nisu utvrđene statistički značajne razlike u promjeni krvnog tlaka između dvaju intervencijskih i kontrolnog uvjeta. Iako razlike u promjeni vrijednosti krvnog tlaka između triju uvjeta nisu dosegnule razinu statističke značajnosti, uočeno je da su prosječne vrijednosti razlika SP, DP i MAP tijekom intervencija koje su uključivale izloženost nikotinu bile više u odnosu na kontrolni protokol. Najviše prosječne vrijednosti razlika SP zabilježene su nakon konzumacije uređaja IQOS (tablica 4.29.), a kod DP izraženiji je porast uočen nakon konzumacije EC-a (tablica 4.32.). Nadalje, sličan obrazac zabilježen je i u vrijednostima promjene MAP (tablica 4.35.), koje su tijekom nikotinskih intervencija također bile više u usporedbi s kontrolnim protokolom, što upućuje na potencijalan nepovoljan akutni učinak alternativnih sustava isporuke nikotina na regulaciju krvnog tlaka neposredno nakon tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta.

Navedene rezultate ovog istraživanja podupiru i nalazi studije (182) provedene na 24 zdrava pušača u kojoj su ispitanici bili izloženi duhanskom dimu, aerosolu EC-a s nikotinom i aerosolu EC-a bez nikotina, nakon čega su proveli maksimalni progresivni test trčanja na 20 m (engl. *20 m Shuttle Run Test*). Analiza vrijednosti SP i DP neposredno nakon opterećenja nije pokazala statistički značajne razlike između intervencija. U istom istraživanju, pri mjerenju krvnog tlaka u mirovanju neposredno nakon izloženosti TC-u, EC-u s nikotinom i EC-u bez nikotina, nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima SP. Međutim, vrijednosti DP bile su statistički značajno više nakon konzumacije TC-a, što upućuje na izraženiji akutni učinak TC-a na regulaciju krvnog tlaka u stanju mirovanja. Valja napomenuti kako IQOS i EC

ne isporučuju nikotin jednako učinkovito kao TC (147), što može objasniti izraženije promjene krvnog tlaka zabilježene u uvjetima mirovanja nakon konzumacije TC-a. Slični nalazi zabilježeni su i u istraživanju provedenom u uvjetima mirovanja na populaciji nepušača u kojem akutna konzumacija EC-a, neovisno o prisutnosti nikotina, nije rezultirala značajnim promjenama u vrijednostima krvnog tlaka u usporedbi s kontrolnim uvjetima, što dodatno potvrđuje prethodno navedene rezultate (181).

Iako rezultati našeg istraživanja nisu pokazali značajne promjene krvnog tlaka nakon intervencija, dostupne studije ukazuju na određenu varijabilnost akutnog odgovora različitih nikotinskih proizvoda na krvni tlak. Naime, čini se kako su promjene krvnog tlaka češće uočljive u fazi mirovanja, a tijekom tjelesnog opterećenja dominantnu ulogu najčešće preuzima fiziološki odgovor na vježbanje, čime se potencijalni dodatni učinci nikotina mogu djelomično prikriti. U jednoj studiji provedenoj na zdravim nepušačima zabilježene su promjene krvnog tlaka nakon inhalacije EC-a s nikotinom u fazi mirovanja, a nakon inkrementalnog maksimalnog testa na biciklergometru statistički značajan porast bio je vidljiv samo u vrijednostima DP. Navedeni rezultati mogu biti posljedica povećanja perifernog vaskularnog otpora, vjerojatno posredovanog simpatičkom aktivacijom i porastom katekolamina u plazmi. Sličan izostanak značajnijih razlika u vrijednostima SP zabilježen je i u našem istraživanju. Nadalje, u uvjetima produljene izloženosti nikotinu u mirovanju, učinci na krvni tlak mogu biti izraženiji. Tako su u nekim studijama zabilježeni prolazni porasti krvnog tlaka nakon konzumacije EC-a s nikotinom, pri čemu DP često ostaje povišen duži period (99). Takvi rezultati sugeriraju da trajanje izloženosti ima važnu ulogu u detekciji akutnih promjena krvnog tlaka. Osim toga, istraživanja koja uspoređuju različite nikotinske proizvode pokazuju da porast arterijskog tlaka nije ograničen isključivo na konvencionalne cigarete, već se može javiti i nakon primjene IQOS-a te EC-a (176). Zanimljivo je da se u nekim slučajevima značajnije promjene bilježe čak i nakon inhalacije aerosola bez nikotina, što upućuje na mogućnost kako i same komponente e-tekućina, poput propilen-glikola i glicerina, mogu doprinijeti akutnim vazokonstriktornim učincima (183, 184). Sličan obrazac opažen je i pri analizi MAP, pri čemu je zabilježen akutni porast MAP nakon inhalacije nikotinskih proizvoda, odnosno TC-a i EC-a, uz istodobnu simpatičku aktivaciju i perifernu vazokonstrikciju (15, 101). Takav učinak na krvni tlak dodatno potvrđuje kako alternativni sustavi isporuke nikotina ne moraju nužno biti hemodinamski neutralni, osobito u uvjetima mirovanja, budući da nikotinom posredovana simpatička aktivacija može imati važnu ulogu u akutnom porastu krvnog tlaka.

Budući da su nikotinom inducirane promjene krvnog tlaka uglavnom prolazne i često se normaliziraju unutar 15 do 30 minuta nakon izlaganja, akutni učinci alternativnih sustava za isporuku nikotina na krvni tlak u našem su se istraživanju vjerojatno u značajnoj mjeri reducirali do trenutka mjerenja, odnosno neposredno nakon tjelesne aktivnosti. Nadalje, izostanak značajnih razlika u vrijednostima krvnog tlaka između intervencija može upućivati na to da je tijekom i nakon opterećenja regulacija krvnog tlaka primarno određena fiziološkim zahtjevima vježbanja, osobito u slučaju SP, čime se potencijalni učinci nikotina i drugih štetnih sastavnica mogu dodatno umanjiti.

5.3.3. Indeksi povezani s arterijskom krutosti (umnožak frekvencije srca i sistoličkog krvnog tlaka (RPP), umnožak frekvencije srca i srednjeg arterijskog tlaka (FS x MAP) i tlak pulsa (PP))

Arterijska krutost predstavlja važno biomehaničko svojstvo arterijske stijenke koje opisuje odnos između promjene krvnog tlaka i promjene volumena, odnosno sposobnost arterije da se rasteže pri porastu tlaka (185). Povećana arterijska krutost smatra se značajnim pokazateljem narušenog kardiovaskularnog zdravlja te neovisnim prediktorom kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (186). Iako se može procjenjivati invazivnim metodama, u kliničkoj i istraživačkoj praksi češće se koriste neinvazivne, reproducibilne i relativno jednostavne metode od kojih se mjerenje brzine širenja pulsno vala kroz aortu smatra zlatnim standardom za procjenu arterijske krutosti (186). U ovom istraživanju korištene su neinvazivne metode, odnosno jednostavni indeksi povezani s arterijskom krutosti, uključujući umnožak frekvencije srca i sistoličkog krvnog tlaka (RPP), umnožak frekvencije srca i srednjeg arterijskog tlaka (FS × MAP) te tlak pulsa (PP) koji je definiran kao razlika između sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Veće vrijednosti RPP i FS × MAP povezane su s povećanom arterijskom krutosti, neovisno o drugim kardiovaskularnim čimbenicima rizika (186). Krutost arterija prirodno raste s dobi, a njezin razvoj ovisi o prisutnosti rizičnih čimbenika za nastanak ateroskleroze, poput pušenja, hipertenzije, dijabetesa i hiperlipidemije (187, 188). Akutna izloženost duhanskom dimu može uzrokovati brzi porast krutosti arterija, pri čemu se povišene vrijednosti mogu zadržati i do 15 minuta nakon konzumacije samo jedne tradicionalne cigarete (19, 189). Nadalje, nikotin uzrokuje akutno povećanje arterijske krutosti, čak i u odsutnosti drugih komponenti duhanskog dima, što može predstavljati jedan od važnih mehanizama putem kojih pušenje povećava kardiovaskularni rizik. Međutim, čini se kako nikotin nije jedini

čimbenik odgovoran za ove promjene jer je dokazano kako i aerosoli EC-a bez nikotina mogu uzrokovati oštećenje endotelne funkcije, što može doprinijeti povećanju krutosti arterija (190). Na temelju opaženih akutnih hemodinamskih i vaskularnih odgovora, ovi nalazi upućuju na to da kronična uporaba EC-a može biti povezana s povećanim rizikom razvoja arterijske krutosti i posljedično nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda (65).

Temeljem navedenog, pretpostavljeno je kako će izloženost EC-u i IQOS-u neposredno prije aerobnog treninga uzrokovati promjene u vrijednostima indeksa povezanih s arterijskom krutosti u odnosu na kontrolni protokol bez nikotinske izloženosti. Međutim, rezultati ovog istraživanja nisu pokazali statistički značajan utjecaj intervencija na RPP. Iako su prosječne vrijednosti razlika RPP nakon intervencija s IQOS-om i EC-om bile blago povišene u odnosu na kontrolni trening, te razlike nisu dosegnule razinu statističke značajnosti (tablica 4.38.). Sličan obrazac zabilježen je i za FS \times MAP, pri čemu su vrijednosti nakon intervencije s EC-om bile nešto više, a nakon intervencije s IQOS-om bile su blago niže u odnosu na kontrolni protokol (tablica 4.41.). Također, analiza PP nije pokazala statistički značajne razlike između intervencijskih uvjeta. Unatoč manjim varijacijama između uvjeta, rezultati upućuju na to kako akutna konzumacija EC-a i IQOS-a neposredno prije treninga nije dovela do značajnih promjena u navedenim pokazateljima arterijske krutosti u usporedbi s kontrolnim protokolom bez nikotinske izloženosti.

Naše rezultate podupire istraživanje (181) provedeno na 16 mladih zdravih nepušača u kojem su ispitivani akutni vaskularni učinci jednokratne uporabe EC-a s nikotinom i bez nikotina u usporedbi s kontrolnim uvjetima. Ispitivanje je provedeno u uvjetima mirovanja, a arterijska krutost procijenjena je srčano-gležanjskim vaskularnim indeksom (engl. *cardio-ankle vascular index, CAVI*). Rezultati nisu pokazali statistički značajne promjene u vrijednostima CAVI nakon primjene EC-a, neovisno o prisutnosti nikotina, a također nisu zabilježene značajne promjene u krvnom tlaku niti u FS tijekom dvosatnog praćenja. Nadalje, slični rezultati zabilježeni su i u studiji (191) provedenoj na aktivnim pušačima, odnosno na 15 mladih zdravih žena koje su svakodnevno konzumirale duhanske proizvode. Arterijska krutost mjerena je metodom fotopletizmografije koja se provodila prije i 10 minuta nakon izloženosti EC-u s nikotinom i TC-u. Statistički značajne razlike u arterijskoj krutosti potvrđene su isključivo nakon izloženosti TC-u, dok inhalacija sadržaja EC-a nije značajno utjecala na krutost arterija.

Suprotno navedenim nalazima, pojedina istraživanja pokazala su kako akutna izloženost nikotinskim proizvodima može dovesti do značajnog povećanja arterijske krutosti, osobito kada se procjenjuje metodama poput brzine širenja pulsno vala i indeksa augmentacije. Kod mladih zdravih ispitanika zabilježeno je akutno povećanje brzine pulsno vala i indeksa augmentacije nakon inhalacije aerosola EC-a s nikotinom, što upućuje na smanjenje elastičnosti arterijske stijenke i povećanje vaskularnog tonusa (192). Ove promjene nisu zabilježene pri primjeni EC-a bez nikotina, što upućuje na ključnu ulogu nikotina u posredovanju akutnih promjena arterijske funkcije (99, 192). Istodobno, zabilježen je i porast FS i SP, što dodatno potvrđuje prisutnost akutne simpatičke aktivacije i povećanog hemodinamskog opterećenja kardiovaskularnog sustava. Zanimljivo je kako PP, kao neizravni pokazatelj arterijske krutosti, nije pokazao statistički značajne promjene unatoč jasnim promjenama izravnih mjera arterijske krutosti, iako je uočen trend povećanja nakon izloženosti nikotinu (192). Sličan obrazac opažen je i nakon akutne primjene IQOS-a, pri čemu je zabilježeno značajno povećanje brzine pulsno vala i indeksa augmentacije unutar 20 minuta nakon izlaganja, što upućuje na akutno povećanje arterijske krutosti i perifernog vaskularnog otpora. Istodobno su zabilježene promjene u FS i DP, što dodatno potvrđuje prisutnost akutnog hemodinamskog odgovora posredovanog simpatičkom aktivacijom. Međutim, navedene promjene bile su prolazne, budući da su se sve vrijednosti vratile na početne razine unutar 90 minuta nakon izlaganja (71). Ovakav prolazni porast arterijske krutosti vjerojatno je posljedica promjena u vaskularnom tonusu, a ne strukturnih promjena arterijske stijenke, što može biti povezano s povećanom simpatičkom aktivnošću i vazokonstrikcijom nakon izloženosti nikotinu.

Nadalje, u studiji koju potpisuju Goebel i sur. (176) uočeno je značajno povećanje PP nakon uporabe IQOS-a i TC-a, pri čemu su povišene vrijednosti ostale prisutne više od 20 minuta nakon izloženosti, što upućuje na akutno povećanje opterećenja arterijske stijenke. Iako je inhalacija aerosola EC-a bez nikotina također dovela do prolaznog povećanja PP, navedene promjene bile su kratkotrajne te su se vrijednosti vratile na početne razine unutar deset minuta, što sugerira manji i prolazni učinak u usporedbi s proizvodima koji sadrže nikotin. Zanimljivo je da je i simulirano pušenje dovelo do privremenog povećanja PP, što upućuje na to da sam proces inhalacije može izazvati određeni stupanj hemodinamskog odgovora. U skladu s navedenim, dokazano je i značajno povećanje indeksa augmentacije nakon uporabe različitih nikotinskih proizvoda, uključujući TC, EC i IQOS, pri čemu su se povišene vrijednosti zadržale 15 do 20 minuta nakon inhalacije, što potvrđuje prisutnost akutnog povećanja arterijske krutosti (176). Slični rezultati zabilježeni su i pri analizi perifernog i središnjeg krvnog tlaka u kojoj je

nakon izloženosti nikotinskim proizvodima došlo do značajnog povećanja PP i SP, uz istodobno povećanje indeksa augmentacije, što dodatno potvrđuje akutno povećanje vaskularnog tonusa i smanjenje elastičnosti arterijske stijenke. Navedene promjene pripisuju se primarno djelovanju nikotina, koji putem aktivacije simpatičkog živčanog sustava, povećanja koncentracije katekolamina i smanjenja proizvodnje dušikovog oksida doprinosi vazokonstrikciji i povećanju arterijske krutosti (193). Takav fiziološki odgovor dovodi do povećanog opterećenja arterijske stijenke i miokarda, što predstavlja jedan od potencijalnih mehanizama povećanog kardiovaskularnog rizika povezanog s uporabom nikotinskih proizvoda. Važno je istaknuti kako su navedene promjene prolazne te se vrijednosti pokazatelja arterijske krutosti vraćaju na početne razine unutar relativno kratkog vremenskog razdoblja nakon izloženosti. Međutim, ponavljana ili kronična izloženost nikotinu povezuje se s trajnim promjenama vaskularne funkcije i progresivnog povećanja arterijske krutosti, što dugoročno može doprinijeti povećanom riziku razvoja kardiovaskularnih bolesti.

Izostanak značajnih promjena arterijske krutosti u ovom istraživanju može se djelomično objasniti fiziološkim odgovorom organizma na tjelesno opterećenje. Naime, tijekom aerobne aktivnosti dolazi do povećanja protoka krvi, vazodilatacije u aktivnim mišićima i smanjenja perifernog vaskularnog otpora (194), što može privremeno poboljšati arterijsku elastičnost i prikriti potencijalne učinke nikotina na suženje krvnih žila. Osim toga, poznato je da su akutni hemodinamski učinci nikotina često prolazni te se mogu djelomično normalizirati unutar relativno kratkog vremenskog razdoblja nakon izloženosti. Stoga je moguće da su potencijalne promjene arterijske krutosti bile reducirane ili privremeno kompenzirane fiziološkim mehanizmima povezanim s tjelesnom aktivnosti, što je moglo doprinijeti izostanku statistički značajnih razlika između intervencija. Uz to, u ovom istraživanju korišteni su indeksi povezani s arterijskom krutosti koji odražavaju opterećenje kardiovaskularnog sustava i vaskularni tonus, ali ne predstavljaju specifične mjere elastičnih svojstava arterijske stijenke. Nasuprot tome, istraživanja koja su zabilježila statistički značajne promjene arterijske krutosti najčešće su koristila preciznije metode i pokazatelje krutosti arterija, poput brzine širenja pulsno vala i indeksa augmentacije, koje omogućuju osjetljiviju procjenu promjena vaskularne funkcije i arterijskog tonusa. Slijedom toga, moguće je da akutna izloženost nikotinu u ovom istraživanju nije dovela do dovoljno izraženih promjena pokazatelja povezanih s arterijskom krutosti da bi dosegnule razinu statističke značajnosti, osobito s obzirom na korištenje neizravnih pokazatelja poput RPP, $FS \times MAP$ i PP, iako su uočene manje varijacije u srednjim vrijednostima između protokola. Nadalje, važno je uzeti u obzir i vrijeme

provedbe mjerenja u odnosu na izloženost nikotinu i tjelesno opterećenje. U ovom istraživanju mjerenja su provedena nakon aerobne aktivnosti, pri čemu fiziološki odgovor na tjelesnu aktivnost može utjecati na hemodinamske pokazatelje i potencijalno ublažiti akutne učinke nikotina. Prethodna istraživanja pokazuju da se promjene arterijske krutosti nakon izloženosti nikotinu najčešće javljaju unutar prvih nekoliko minuta, uz postupnu normalizaciju vrijednosti unutar 30 do 90 minuta. Stoga je moguće da su ovom istraživanju potencijalne akutne promjene arterijske krutosti bile vremenski ograničene te nisu bile prisutne ili dovoljno izražene u trenutku provedbe mjerenja. Uzimajući u obzir navedeno, izostanak statistički značajnih promjena u vrijednostima indeksa povezanih s arterijskom krutosti u ovoj doktorskoj disertaciji ne isključuje mogućnost akutnih vaskularnih učinaka nikotina, već ukazuje na važnu ulogu metoda procjene, vremena mjerenja i karakteristika ispitanika u uočavanju takvih promjena.

5.4. Kortizol u slini

Kortizol je ključni glukokortikoidni hormon kojeg proizvode nadbubrežne žlijezde, a ima važnu ulogu u brojnim fiziološkim procesima (195) te se luči kao odgovor na fiziološki stres, uključujući tjelesnu aktivnost, tijekom koje povećana aktivacija simpatičkog živčanog sustava potiče oslobađanje adrenokortikotropnog hormona, što dovodi do povećanja koncentracije kortizola u krvi, pri čemu povećanje razine kortizola ovisi o intenzitetu tjelesne aktivnosti (196). Nadalje, konzumacija nikotina također može dovesti do povećanja koncentracije kortizola. Smatra se da je ovaj učinak posredovan aktivacijom hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osi, pri čemu dolazi do povećanog lučenja adrenokortikotropnog hormona zbog čega dolazi do povećanja koncentracije kortizola (197, 198). Ovaj odgovor povezan je s djelovanjem nikotina na središnji živčani sustav i s aktivacijom simpatičkog živčanog sustava. Stoga je pretpostavljeno kako će akutna konzumacija EC-a i IQOS-a neposredno prije tjelesne aktivnosti utjecati na povećanje koncentracije kortizola u usporedbi s kontrolnim protokolom.

Međutim, rezultati ovog istraživanja nisu pokazali statistički značajan utjecaj intervencija na koncentraciju kortizola. Iako su uočene manje varijacije u prosječnim vrijednostima razlika između protokola, pri čemu je u kontrolnim uvjetima zabilježeno povećanje koncentracije kortizola, a nakon konzumacije IQOS-a i EC-a zabilježene su niže vrijednosti u odnosu na mjerenja prije treninga, navedene razlike nisu dosegnule razinu

statističke značajnosti (tablica 4.47.). Dobiveni rezultati upućuju na to da akutna izloženost nikotinu putem EC i IQOS uređaja neposredno prije submaksimalnog aerobnog treninga umjerenog intenziteta nije imala mjerljiv učinak na koncentraciju kortizola kod zdravih ispitanika.

Rezultati našeg istraživanja u suprotnosti su s prethodnim istraživanjima (199, 200) koja su pokazala da akutna uporaba različitih nikotinskih proizvoda može dovesti do povećanja koncentracije kortizola. Studija (199) koja je uključivala konzumaciju različitih nikotinskih proizvoda, uključujući EC, IQOS i kontrolni proizvod bez nikotina, a koncentracija kortizola mjerena je prije i u više vremenskih točaka nakon uporabe proizvoda, zabilježila je povećanje razine kortizola nakon izloženosti nikotinu. Zanimljivo je kako je inhalacija aerosola iz uređaja IQOS dovela do izraženijeg povećanja koncentracije kortizola u usporedbi s EC-om. Ove razlike u rezultatima mogu se djelomično objasniti razlikama u eksperimentalnom protokolu, osobito s obzirom na to da su u ovoj doktorskoj disertaciji mjerenja provedena nakon aerobne tjelesne aktivnosti, a u spomenutom istraživanju hormonske su promjene procijenjene u uvjetima mirovanja.

Isto tako, izostanak statistički značajnih promjena koncentracije kortizola u našem istraživanju može se djelomično objasniti i utjecajem tjelesne aktivnosti na hormonski odgovor organizma. Poznato je da je kortizol hormon osjetljiv na fiziološki stres, uključujući tjelesnu aktivnost, pri čemu njegov odgovor ovisi o intenzitetu i trajanju opterećenja. Tijekom aerobne aktivnosti umjerenog intenziteta, poput onoga primijenjenog u našem istraživanju, promjene koncentracije kortizola često su ograničene ili prolazne, osobito kod zdravih i fizički aktivnih ispitanika. U skladu s time, istraživanja provedena na pušačima tijekom apstinencije pokazala su kako aerobna aktivnost umjerenog intenziteta ne dovodi do statistički značajnih promjena koncentracije kortizola (201, 202). U takvim uvjetima, fiziološki odgovor organizma može biti primarno određen zahtjevima tjelesne aktivnosti, a dodatni učinci nikotina na koncentraciju kortizola mogu biti manje izraženi ili djelomično kompenzirani.

Uzimajući u obzir navedeno, izostanak statistički značajnih promjena koncentracije kortizola u ovoj doktorskoj disertaciji ne isključuje mogućnost akutnih učinaka alternativnih sustava isporuke nikotina na razinu kortizola, već ukazuje na važnu ulogu odabranog intenziteta tjelesne aktivnosti, eksperimentalnog protokola i karakteristika ispitanika u procjeni hormonskog odgovora na akutnu izloženost nikotinu. Dobiveni rezultati upućuju na to da

koncentracija kortizola ostaje relativno stabilna tijekom submaksimalnog aerobnog treninga kod zdravih ispitanika, bez statistički značajnog akutnog utjecaja izloženosti različitim nikotinskih proizvoda. Međutim, potrebno je istaknuti kako je usporedba dobivenih rezultata s postojećom literaturom djelomično ograničena jer prema našim saznanjima ne postoje istraživanja koja su ispitivala akutne učinke alternativnih sustava isporuke nikotina na koncentraciju kortizola u kombinaciji s tjelesnom aktivnosti. Većina dostupnih istraživanja procjenjivala je hormonski odgovor u uvjetima mirovanja ili je uključivala različite eksperimentalne protokole, ispitanike i oblike nikotinske izloženosti, što otežava izravnu usporedbu rezultata. Stoga su potrebna daljnja istraživanja koja će koristiti slične eksperimentalne uvjete kako bi se omogućila preciznija procjena akutnih učinaka alternativnih sustava isporuke nikotina na razinu kortizola neposredno nakon tjelesne aktivnosti.

6. ZAKLJUČAK

Rezultati ove doktorske disertacije ukazuju na to da akutna primjena alternativnih sustava za isporuku nikotina ne dovodi do značajnih promjena u većini analiziranih fizioloških pokazatelja nakon aerobnog treninga umjerenoga intenziteta. Dobiveni nalazi sugeriraju da kratkotrajna izloženost nikotinu putem uporabe EC i IQOS uređaja ne utječe značajno na metaboličke, respiratorne i kardiovaskularne pokazatelje te na razinu kortizola u organizmu nakon aerobne tjelesne aktivnosti umjerenog opterećenja, zbog čega većina hipoteza nije potvrđena. Djelomično potvrđena hipoteza o metaboličkim promjenama odnosi se na utvrđenu razliku u koncentraciji glukoze nakon primjene uređaja IQOS, što upućuje na specifičan učinak navedenog proizvoda na ovaj metabolički pokazatelj, vjerojatno zbog brže apsorpcije nikotina i simpatičke aktivacije. Izostanak značajnih razlika u ostalim parametrima sugerira ograničeni akutni utjecaj EC-a i IQOS-a nakon aerobnog treninga umjerenog intenziteta.

Iako su u pojedinim varijablama uočene promjene koje su u skladu s očekivanim fiziološkim učincima nikotina, razlike između protokola nisu dosegnule razinu statističke značajnosti. Takav rezultat moguće je djelomično objasniti odabranim opterećenjem treninga, kratkotrajnom izloženosti nikotinu te dobrom treniranosti ispitanika.

Ova disertacija nadopunjuje postojeću literaturu o akutnim učincima EC-a i IQOS-a nakon aerobnog treninga. Dobiveni nalazi sugeriraju da ovi proizvodi nisu potpuno fiziološki neutralni, ali njihovi akutni učinci na zdrave nepušače nakon tjelesnog opterećenja ostaju relativno blagi i prolazni u usporedbi s TC-om. Stoga pri interpretaciji mogućih zdravstvenih rizika treba pristupiti s oprezom jer izostanak značajnih akutnih promjena ne znači nužno i potpunu sigurnost njihove uporabe, osobito u slučaju dugotrajne ili kronične izloženosti te u osjetljivijim skupinama.

Pri interpretaciji dobivenih rezultata potrebno je uzeti u obzir određena ograničenja istraživanja. Primijenjeni submaksimalni intenzitet aerobnog treninga (50 % vršnog VO_2) možda nije bio dovoljan za identifikaciju izraženijih fizioloških promjena. Također, nedostatak izravnog mjerenja brzine pulsno vala, koja se smatra zlatnim standardom za procjenu arterijske krutosti, predstavlja dodatno ograničenje istraživanja. Nedovoljna kontrola prethodnog unosa hrane mogla je dodatno utjecati na varijabilnost koncentracije glukoze u krvi.

Dodatno, većina ispitanika nije imala prethodno iskustvo s inhaliranjem dima ili aerosola u pluća, što je moglo utjecati na apsorpciju nikotina. Stoga se dobiveni rezultati prvenstveno odnose na zdravu populaciju, a njihova primjenjivost na druge populacijske skupine zahtijeva dodatna istraživanja.

Buduća istraživanja trebala bi uključiti veći broj ispitanika, različite razine tjelesnog opterećenja te izravna mjerenja arterijske krutosti putem brzine pulsno vala. Također, poželjno je istražiti učinke ovih proizvoda u različitim populacijama, primjerice kod aktivnih pušača ili sportaša, kao i njihove moguće implikacije na sportske izvedbe, oporavak nakon tjelesnog napora te dugoročne zdravstvene učinke.

7. LITERATURA

1. Gonçalves RB, Coletta RD, Silvério KG, Benevides L, Casati MZ, da Silva JS, Nociti FH Jr. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm Res*. 2011 May;60(5):409-24. doi: 10.1007/s00011-011-0308-7. Epub 2011 Feb 5. PMID: 21298317.
2. De Jong TC, Parrott T, Retzlaff M. Acute Effects of Non-Nicotine Vaping on Vo2max, Blood Pressure, Heart Rate, and Lung Volume (2016). *Kinesiology and Allied Health Senior Research Projects*.
3. Benowitz NL. The role of nicotine in smoking-related cardiovascular disease. *Prev Med*. 1997 Jul-Aug;26(4):412-7. doi: 10.1006/pmed.1997.0175. PMID: 9245658.
4. Callahan-Lyon P. Electronic cigarettes: human health effects. *Tob Control*. 2014 May;23 Suppl 2(Suppl 2):ii36-40. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2013-051470. PMID: 24732161; PMCID: PMC3995250.
5. Bressan RA, Crippa JA. The role of dopamine in reward and pleasure behaviour--review of data from preclinical research. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2005;(427):14-21. doi: 10.1111/j.1600-0447.2005.00540.x. PMID: 15877719.
6. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2295-303. doi: 10.1056/NEJMra0809890. PMID: 20554984; PMCID: PMC2928221.
7. Hoyt GL. Cigarette smoking: nicotine, carbon monoxide, and the physiological effects on exercise responses. *Sport Sci Rev*. 2013;22(1-2):5-24. doi:10.2478/ssr-2013-0001
8. Fagard RH, Nilsson PM. Smoking and diabetes--the double health hazard! *Prim Care Diabetes*. 2009 Nov;3(4):205-9. doi: 10.1016/j.pcd.2009.09.003. Epub 2009 Oct 28. PMID: 19875348.
9. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control*. 1999 Summer;8(2):156-60. doi: 10.1136/tc.8.2.156. PMID: 10478399; PMCID: PMC1759715.
10. Swan GE, Lessov-Schlaggar CN. The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. *Neuropsychol Rev*. 2007 Sep;17(3):259-73. doi: 10.1007/s11065-007-9035-9. Epub 2007 Aug 10. PMID: 17690985.
11. Institute for Health Metrics and Evaluation. *Tobacco visualization* [Internet]. Seattle (WA): IHME, University of Washington; [cited 2021 Jan 10]. Available from: <http://www.healthdata.org/data-visualization/tobacco>

12. *World No Tobacco Day 2018: Tobacco breaks hearts – choose health, not tobacco.* Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/NMH/PND/18.4). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. Gropelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens.* 1992 May;10(5):495-9. doi: 10.1097/00004872-199205000-00014. PMID: 1317911.
14. Campisi R, Czernin J, Schöder H, Sayre JW, Marengo FD, Phelps ME, Schelbert HR. Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion, and vasodilator capacity. *Circulation.* 1998 Jul 14;98(2):119-25. doi: 10.1161/01.cir.98.2.119. PMID: 9679717.
15. Gonzalez JE, Cooke WH. Acute effects of electronic cigarettes on arterial pressure and peripheral sympathetic activity in young nonsmokers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021 Jan 1;320(1):H248-H255. doi: 10.1152/ajpheart.00448.2020. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33164580.
16. Niiranen TJ, Kalesan B, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasani RS. Relative Contributions of Arterial Stiffness and Hypertension to Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2016 Oct 26;5(11):e004271. doi: 10.1161/JAHA.116.004271. PMID: 27912210; PMCID: PMC5210358.
17. Viridis A, Giannarelli C, Neves MF, Taddei S, Ghiadoni L. Cigarette smoking and hypertension. *Curr Pharm Des.* 2010;16(23):2518-25. doi: 10.2174/138161210792062920. PMID: 20550499.
18. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasani RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010 Feb 2;121(4):505-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655. Epub 2010 Jan 18. PMID: 20083680; PMCID: PMC2836717.
19. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, Hamasaki S, Kusano K, Kubozono O, Tei C. Acute and chronic effects of smoking on arterial stiffness. *Circ J.* 2011;75(3):698-702. doi: 10.1253/circj.cj-10-0552. Epub 2010 Dec 24. PMID: 21187657.
20. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population. *Am J Hypertens.* 1997 Jan;10(1):77-83. doi: 10.1016/s0895-7061(96)00303-2. PMID: 9008251.

21. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation*. 1994 Jul;90(1):248-53. doi: 10.1161/01.cir.90.1.248. PMID: 8026005.
22. Esler M, Straznicki N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension*. 2006 Nov;48(5):787-96. doi: 10.1161/01.HYP.0000242642.42177.49. Epub 2006 Sep 25. PMID: 17000932.
23. Colberg SR, Casazza GA, Horning MA, Brooks GA. Increased dependence on blood glucose in smokers during rest and sustained exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1994 Jan;76(1):26-32. doi: 10.1152/jappl.1994.76.1.26. PMID: 8175515.
24. Šaranović SĐ, Vičić J, Pešić I, Tomović M, Batinić Đ, Antić M, Tadić M, Mazić S. The Influence of Tobacco Use on Pulmonary Function in Elite Athletes. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Sep 20;16(19):3515. doi: 10.3390/ijerph16193515. PMID: 31547175; PMCID: PMC6802005.
25. Prokhorov AV, Emmons KM, Pallonen UE, Tsoh JY. Respiratory response to cigarette smoking among adolescent smokers: a pilot study. *Prev Med*. 1996 Sep-Oct;25(5):633-40. doi: 10.1006/pmed.1996.0099. PMID: 8888333.
26. Taito S, Domen S, Sekikawa K, Kamikawa N, Oura K, Kimura T, Takahashi M, Hamada H. Cigarette Smoking does not Induce Plasma or Pulmonary Oxidative Stress after Moderate-intensity Exercise. *J Phys Ther Sci*. 2014 Mar;26(3):413-5. doi: 10.1589/jpts.26.413. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24707095; PMCID: PMC3976014.
27. Hirsch GL, Sue DY, Wasserman K, Robinson TE, Hansen JE. Immediate effects of cigarette smoking on cardiorespiratory responses to exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1985 Jun;58(6):1975-81. doi: 10.1152/jappl.1985.58.6.1975. PMID: 4008417.
28. Etter JF, Bullen C, Flouris AD, Laugesen M, Eissenberg T. Electronic nicotine delivery systems: a research agenda. *Tob Control*. 2011 May;20(3):243-8. doi: 10.1136/tc.2010.042168. Epub 2011 Mar 17. PMID: 21415064; PMCID: PMC3215262.
29. Bhat TA, Kalathil SG, Leigh N, Hutson A, Goniewicz ML, Thanavala YM. Do alternative tobacco products induce less adverse respiratory risk than cigarettes? *Respir Res*. 2023 Oct 31;24(1):261. doi: 10.1186/s12931-023-02568-2. PMID: 37907902; PMCID: PMC10617138.

30. Izquierdo-Condoy JS, Naranjo-Lara P, Morales-Lapo E, Hidalgo MR, Tello-De-la-Torre A, Vásconez-González E, Salazar-Santoliva C, Loaiza-Guevara V, Rincón Hernández W, Becerra DA, González MBD, López-Cortés A, Ortiz-Prado E. Direct health implications of e-cigarette use: a systematic scoping review with evidence assessment. *Front Public Health*. 2024 Jul 29;12:1427752. doi: 10.3389/fpubh.2024.1427752. PMID: 39135931; PMCID: PMC11317248.
31. Tsai M, Byun MK, Shin J, Crotty Alexander LE. Effects of e-cigarettes and vaping devices on cardiac and pulmonary physiology. *J Physiol*. 2020 Nov;598(22):5039-5062. doi: 10.1113/JP279754. Epub 2020 Oct 12. PMID: 32975834; PMCID: PMC10506663.
32. Westenberger BJ. *Evaluation of e-cigarettes*. St Louis: Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Division of Pharmaceutical Analysis; 2009
33. Cobb NK, Abrams DB. The FDA, e-cigarettes, and the demise of combusted tobacco. *N Engl J Med*. 2014 Oct 16;371(16):1469-71. doi: 10.1056/NEJMp1408448. PMID: 25317866.
34. Trtchounian A, Williams M, Talbot P. Conventional and electronic cigarettes (e-cigarettes) have different smoking characteristics. *Nicotine Tob Res*. 2010 Sep;12(9):905-12. doi: 10.1093/ntr/ntq114. Epub 2010 Jul 19. PMID: 20644205.
35. Williams M, Talbot P. Variability among electronic cigarettes in the pressure drop, airflow rate, and aerosol production. *Nicotine Tob Res*. 2011 Dec;13(12):1276-83. doi: 10.1093/ntr/ntr164. Epub 2011 Oct 12. PMID: 21994335.
36. Padon AA, Maloney EK, Cappella JN. Youth-Targeted E-cigarette Marketing in the US. *Tob Regul Sci*. 2017 Jan;3(1):95-101. doi: 10.18001/TRS.3.1.9. PMID: 28083545; PMCID: PMC5221880.
37. Palamidas A, Tsikrika S, Katsaounou PA, Vakali S, Gennimata SA, Kaltsakas G, Gratziou C, Koulouris N. Acute effects of short term use of ecigarettes on Airways Physiology and Respiratory Symptoms in Smokers with and without Airway Obstructive Diseases and in Healthy non smokers. *Tob Prev Cessat*. 2017 Mar 1;3:5. doi: 10.18332/tpc/67799. PMID: 32432180; PMCID: PMC7232825.
38. Lerner CA, Rutagarama P, Ahmad T, Sundar IK, Elder A, Rahman I. Electronic cigarette aerosols and copper nanoparticles induce mitochondrial stress and promote DNA fragmentation in lung fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Sep

- 2;477(4):620-625. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.06.109. *Epub* 2016 Jun 23. PMID: 27343559; PMCID: PMC4967027.
39. Feeney S, Rossetti V, Terrien J. E-Cigarettes-a review of the evidence-harm versus harm reduction. *Tob Use Insights*. 2022 Mar 29;15:1179173X221087524. doi: 10.1177/1179173X221087524. PMID: 35370428; PMCID: PMC8968985.
40. Reasoner JJ, Regier BA, Beckendorf R, McAllister RK. Update on the Risks of Electronic Cigarettes-Vaping. *Ochsner J*. 2020 Spring;20(1):2-4. doi: 10.31486/toj.20.0012. PMID: 32284674; PMCID: PMC7122267.
41. Moheimani RS, Bhetraratana M, Peters KM, Yang BK, Yin F, Gornbein J, Araujo JA, Middlekauff HR. Sympathomimetic Effects of Acute E-Cigarette Use: Role of Nicotine and Non-Nicotine Constituents. *J Am Heart Assoc*. 2017 Sep 20;6(9):e006579. doi: 10.1161/JAHA.117.006579. PMID: 28931527; PMCID: PMC5634299.
42. Wieslander G, Norbäck D, Lindgren T. Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. *Occup Environ Med*. 2001 Oct;58(10):649-55. doi: 10.1136/oem.58.10.649. PMID: 11555686; PMCID: PMC1740047.
43. Choi H, Schmidbauer N, Sundell J, Hasselgren M, Spengler J, Bornehag CG. Common household chemicals and the allergy risks in pre-school age children. *PLoS One*. 2010 Oct 18;5(10):e13423. doi: 10.1371/journal.pone.0013423. Erratum in: *PLoS One*. 2011;6(6). doi:10.1371/annotation/4288210e-9577-4510-9374-6c16037a2224. Erratum in: *PLoS One*. 2011;6(6). doi:10.1371/annotation/d452fac2-f6e6-4aec-88f6-51535b27c9da. PMID: 20976153; PMCID: PMC2956675.
44. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, Gerloff J, Ossip DJ, McIntosh S, Robinson R, Rahman I. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One*. 2015 Feb 6;10(2):e0116732. doi: 10.1371/journal.pone.0116732. PMID: 25658421; PMCID: PMC4319729.
45. Brieger K, Schiavone S, Miller FJ Jr, Krause KH. Reactive oxygen species: from health to disease. *Swiss Med Wkly*. 2012 Aug 17;142:w13659. doi: 10.4414/smw.2012.13659. PMID: 22903797.
46. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, Prokopowicz A, Jablonska-Czapla M, Rosik-Dulewska C, Havel C, Jacob P 3rd, Benowitz N. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control*.

- 2014 Mar;23(2):133-9. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050859. Epub 2013 Mar 6. PMID: 23467656; PMCID: PMC4154473.
47. Rankin GD, Wingfors H, Uski O, Hedman L, Ekstrand-Hammarström B, Bosson J, Lundbäck M. The toxic potential of a fourth-generation E-cigarette on human lung cell lines and tissue explants. *J Appl Toxicol*. 2019 Aug;39(8):1143-1154. doi: 10.1002/jat.3799. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30957912.
48. Harber P, Saechao K, Boomus C. Diacetyl-induced lung disease. *Toxicol Rev*. 2006;25(4):261-72. doi: 10.2165/00139709-200625040-00006. PMID: 17288497.
49. Kim SA, Smith S, Beauchamp C, Song Y, Chiang M, Giuseppetti A, Frukhtbeyn S, Shaffer I, Wilhide J, Routkevitch D, Ondov JM, Kim JJ. Cariogenic potential of sweet flavors in electronic-cigarette liquids. *PLoS One*. 2018 Sep 7;13(9):e0203717. doi: 10.1371/journal.pone.0203717. PMID: 30192874; PMCID: PMC6128655.
50. Talhout R, Schulz T, Florek E, van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health*. 2011 Feb;8(2):613-28. doi: 10.3390/ijerph8020613. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21556207; PMCID: PMC3084482.
51. Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, Talbot P. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLoS One*. 2013;8(3):e57987. doi: 10.1371/journal.pone.0057987. Epub 2013 Mar 20. PMID: 23526962; PMCID: PMC3603976.
52. Schraufnagel DE, Blasi F, Drummond MB, Lam DC, Latif E, Rosen MJ, Sansores R, Van Zyl-Smit R; Forum of International Respiratory Societies. Electronic cigarettes. A position statement of the forum of international respiratory societies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Sep 15;190(6):611-8. doi: 10.1164/rccm.201407-1198PP. PMID: 25006874.
53. Kuehn B. Vaping and Pregnancy. *JAMA*. 2019 Apr 9;321(14):1344. doi: 10.1001/jama.2019.3424. PMID: 30964535.
54. Korfei M. The underestimated danger of E-cigarettes - also in the absence of nicotine. *Respir Res*. 2018 Aug 29;19(1):159. doi: 10.1186/s12931-018-0870-4. PMID: 30157845; PMCID: PMC6114529.
55. Alzahrani T, Pena I, Temesgen N, Glantz SA. Association Between Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction. *Am J Prev Med*. 2018 Oct;55(4):455-461. doi: 10.1016/j.amepre.2018.05.004. Epub 2018 Aug 22. Erratum in: *Am J Prev Med*. 2019

- Oct;57(4):579-584. doi: 10.1016/j.amepre.2019.08.003. PMID: 30166079; PMCID: PMC6208321.
56. Glantz SA, Bareham DW. E-Cigarettes: Use, Effects on Smoking, Risks, and Policy Implications. *Annu Rev Public Health*. 2018 Apr 1;39:215-235. doi: 10.1146/annurev-publhealth-040617-013757. *Epub* 2018 Jan 11. PMID: 29323609; PMCID: PMC6251310.
57. Hwang JH, Lyes M, Sladewski K, Enany S, McEachern E, Mathew DP, Das S, Moshensky A, Bapat S, Pride DT, Ongkeko WM, Crotty Alexander LE. Electronic cigarette inhalation alters innate immunity and airway cytokines while increasing the virulence of colonizing bacteria. *J Mol Med (Berl)*. 2016 Jun;94(6):667-79. doi: 10.1007/s00109-016-1378-3. *Epub* 2016 Jan 25. PMID: 26804311.
58. **Centers for Disease Control and Prevention**. New CDC study finds dramatic increase in e-cigarette-related calls to poison centers [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2014 [cited 2021 Feb 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0403-e-cigarette-poison.html>
59. Eltorai AE, Choi AR, Eltorai AS. Impact of Electronic Cigarettes on Various Organ Systems. *Respir Care*. 2019 Mar;64(3):328-336. doi: 10.4187/respcare.06300. *Epub* 2018 Nov 6. PMID: 30401756.
60. Hua M, Alfi M, Talbot P. Health-related effects reported by electronic cigarette users in online forums. *J Med Internet Res*. 2013 Apr 8;15(4):e59. doi: 10.2196/jmir.2324. PMID: 23567935; PMCID: PMC3636314.
61. Lanza HI, Pittman P, Batshoun J. Obesity and Cigarette Smoking: Extending the Link to E-cigarette/Vaping Use. *Am J Health Behav*. 2017 May 1;41(3):338-347. doi: 10.5993/AJHB.41.3.13. PMID: 28376978; PMCID: PMC5506838.
62. Qasim H, Karim ZA, Silva-Espinoza JC, Khasawneh FT, Rivera JO, Ellis CC, Bauer SL, Almeida IC, Alshbool FZ. Short-Term E-Cigarette Exposure Increases the Risk of Thrombogenesis and Enhances Platelet Function in Mice. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jul 18;7(15):e009264. doi: 10.1161/JAHA.118.009264. PMID: 30021806; PMCID: PMC6201451.
63. Ween M, Hodge G, Reynolds P, Hodge S. The New Kid on the Block: E-cigarettes Can Cause Damage to Airway Cells and Cause Airway Macrophage Dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:A1194.
64. Cao Y, Wu D, Ma Y, Ma X, Wang S, Li F, Li M, Zhang T. Toxicity of electronic cigarettes: A general review of the origins, health hazards, and toxicity mechanisms. *Sci*

- Total Environ.* 2021 Jun 10;772:145475. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.145475. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33770885.
65. Darabseh MZ, Selfe J, Morse CI, Degens H. Is vaping better than smoking for cardiorespiratory and muscle function? *Multidiscip Respir Med.* 2020 Jul 3;15(1):674. doi: 10.4081/mrm.2020.674. PMID: 32670575; PMCID: PMC7348661.
66. Klonizakis M, Gumber A, McIntosh E, Brose LS. Short-Term Cardiovascular Effects of E-Cigarettes in Adults Making a Stop-Smoking Attempt: A Randomized Controlled Trial. *Biology (Basel).* 2021 Nov 19;10(11):1208. doi: 10.3390/biology10111208. PMID: 34827200; PMCID: PMC8614829.
67. Sumartiningsih S, Rahayu S, Handoyo E, Lin JC, Lim CL, Starczewski M, Fuchs PX, Kuo CH. Systemic Lactate Elevation Induced by Tobacco Smoking during Rest and Exercise Is Not Associated with Nicotine. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Mar 2;19(5):2902. doi: 10.3390/ijerph19052902. PMID: 35270595; PMCID: PMC8909988.
68. Goniewicz ML, Gawron M, Smith DM, Peng M, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Exposure to Nicotine and Selected Toxicants in Cigarette Smokers Who Switched to Electronic Cigarettes: A Longitudinal Within-Subjects Observational Study. *Nicotine Tob Res.* 2017 Feb;19(2):160-167. doi: 10.1093/ntr/ntw160. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27613896; PMCID: PMC5234360.
69. O'Connell G, Graff DW, D'Ruiz CD. Reductions in biomarkers of exposure (BoE) to harmful or potentially harmful constituents (HPHCs) following partial or complete substitution of cigarettes with electronic cigarettes in adult smokers. *Toxicol Mech Methods.* 2016 Jul;26(6):443-54. doi: 10.1080/15376516.2016.1196282. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27401591; PMCID: PMC5309871.
70. McNeil A, Brose L, Calder R, Bauld L, Robson D. *Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018.* A report commissioned by Public Health England [Internet]. 2018. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/e-cigarettes-and-heated-tobacco-products-evidence-review/evidence-review-of-e-cigarettes-and-heated-tobacco-products-2018-executive-summary>.
71. Lyytinen G, Melnikov G, Brynedal A, Anesäter E, Antoniewicz L, Blomberg A, Wallén H, Bosson JA, Hedman L, Tehrani S, Lundbäck M. Use of heated tobacco products (IQOS) causes an acute increase in arterial stiffness and platelet thrombus formation. *Atherosclerosis.* 2024 Mar;390:117335. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117335. Epub 2023 Oct 14. PMID: 37872010.

72. Smith MR, Clark B, Lüdicke F, Schaller JP, Vanscheeuwijck P, Hoeng J, Peitsch MC. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 1: Description of the system and the scientific assessment program. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016 Nov 30;81 Suppl 2:S17-S26. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.07.006. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27450400.
73. Heated Tobacco Products. *Tobacco Tactics* [Internet]. Updated 08 April 2024 [accessed 04 April 2025]. Available from: <https://tobaccotactics.org/wiki/heated-tobacco-products/>
74. Başaran R, Güven NM, Eke BC. An Overview of iQOS[®] as a New Heat-Not-Burn Tobacco Product and Its Potential Effects on Human Health and the Environment. *Turk J Pharm Sci*. 2019 Sep;16(3):371-374. doi: 10.4274/tjps.galenos.2018.79095. Epub 2019 Jul 10. PMID: 32454738; PMCID: PMC7227951.
75. Tattan-Birch H, Jackson SE, Dockrell M, Brown J. Tobacco-free Nicotine Pouch Use in Great Britain: A Representative Population Survey 2020-2021. *Nicotine Tob Res*. 2022 Aug 6;24(9):1509-1512. doi: 10.1093/ntr/ntac099. PMID: 35417551; PMCID: PMC9356773.
76. Pieper E, Mallock N, Henkler-Stephani F, Luch A. Tabakerhitzer als neues Produkt der Tabakindustrie: Gesundheitliche Risiken ["Heat not burn" tobacco devices as new tobacco industry products: health risks]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018 Nov;61(11):1422-1428. German. doi: 10.1007/s00103-018-2823-y. PMID: 30284624.
77. Dautzenberg B, Dautzenberg MD. Le tabac chauffé : revue systématique de la littérature [Systematic analysis of the scientific literature on heated tobacco]. *Rev Mal Respir*. 2019 Jan;36(1):82-103. French. doi: 10.1016/j.rmr.2018.10.010. Epub 2018 Nov 11. PMID: 30429092.
78. Schaller K, Kahnert D-BS, Mons U. *E-Zigaretten und Tabakerhitzer—Ein Überblick*. Heidelberg: Deutsches Krebsforschungszentrum; 2020.
79. Dusautoir R, Zarcone G, Verrielle M, Garçon G, Fronval I, Beauval N, Allorge D, Riffault V, Locoge N, Lo-Guidice JM, Anthérieu S. Comparison of the chemical composition of aerosols from heated tobacco products, electronic cigarettes and tobacco cigarettes and their toxic impacts on the human bronchial epithelial BEAS-2B cells. *J Hazard Mater*. 2021 Jan 5;401:123417. doi: 10.1016/j.jhazmat.2020.123417. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32763707.
80. Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, Cornuz J, Berthet A. Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes: Smoke by Any Other Name. *JAMA Intern Med*. 2017 Jul

- 1;177(7):1050-1052. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.1419. PMID: 28531246; PMCID: PMC5543320.
81. Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N. Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes. *J UOEH*. 2017;39(3):201-207. doi: 10.7888/juoeh.39.201. PMID: 28904270.
82. Mitova MI, Campelos PB, Goujon-Ginglinger CG, Maeder S, Mottier N, Rouget EG, Tharin M, Tricker AR. Comparison of the impact of the Tobacco Heating System 2.2 and a cigarette on indoor air quality. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016 Oct;80:91-101. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.06.005. Epub 2016 Jun 14. PMID: 27311683.
83. Jankowski M, Brożek GM, Lawson J, Skoczyński S, Majek P, Zejda JE. New ideas, old problems? Heated tobacco products - a systematic review. *Int J Occup Med Environ Health*. 2019 Oct 16;32(5):595-634. doi: 10.13075/ijomeh.1896.01433. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31584041.
84. Chun LF, Moazed F, Calfee CS, Matthay MA, Gotts JE. Pulmonary toxicity of e-cigarettes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017 Aug 1;313(2):L193-L206. doi: 10.1152/ajplung.00071.2017. Epub 2017 May 18. PMID: 28522559; PMCID: PMC5582932.
85. Cao DJ, Aldy K, Hsu S, McGetrick M, Verbeck G, De Silva I, Feng SY. Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. *J Med Toxicol*. 2020 Jul;16(3):295-310. doi: 10.1007/s13181-020-00772-w. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32301069; PMCID: PMC7320089.
86. Majek P, Jankowski M, Brożek GM. Acute health effects of heated tobacco products: comparative analysis with traditional cigarettes and electronic cigarettes in young adults. *ERJ Open Res*. 2023 May 30;9(3):00595-2022. doi: 10.1183/23120541.00595-2022. PMID: 37260463; PMCID: PMC10227633.
87. Znyk M, Jurewicz J, Kaleta D. Exposure to Heated Tobacco Products and Adverse Health Effects, a Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jun 21;18(12):6651. doi: 10.3390/ijerph18126651. PMID: 34205612; PMCID: PMC8296358.
88. Vivarelli F, Canistro D, Cirillo S, Elias RJ, Granata S, Mussoni M, Burattini S, Falcieri E, Turrini E, Fimognari C, Buschini A, Lazzaretti M, Beghi S, Girotti S, Sangiorgi S, Bolelli L, Ghini S, Ferri EN, Fagiolino I, Franchi P, Lucarini M, Mercatante D, Rodriguez-Estrada MT, Lorenzini A, Marchionni S, Gabriele M, Longo V, Paolini M.

- Unburned Tobacco Cigarette Smoke Alters Rat Ultrastructural Lung Airways and DNA. *Nicotine Tob Res.* 2021 Nov 5;23(12):2127-2134. doi: 10.1093/ntr/ntab108. PMID: 34036368.
89. Nitta NA, Sato T, Komura M, Yoshikawa H, Suzuki Y, Mitsui A, Kuwasaki E, Takahashi F, Kodama Y, Seyama K, Takahashi K. Exposure to the heated tobacco product IQOS generates apoptosis-mediated pulmonary emphysema in murine lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2022 May 1;322(5):L699-L711. doi: 10.1152/ajplung.00215.2021. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35380471.
90. Bhat TA, Kalathil SG, Leigh N, Muthumalage T, Rahman I, Goniewicz ML, Thanavala YM. Acute Effects of Heated Tobacco Product (IQOS) Aerosol Inhalation on Lung Tissue Damage and Inflammatory Changes in the Lungs. *Nicotine Tob Res.* 2021 Jun 8;23(7):1160-1167. doi: 10.1093/ntr/ntaa267. PMID: 33346355; PMCID: PMC8186425.
91. Pataka A, Kotoulas S, Chatzopoulos E, Grigoriou I, Sapalidis K, Kosmidis C, Vagionas A, Perdikouri EI, Drevelegas K, Zarogoulidis P, Argyropoulou P. Acute Effects of a Heat-Not-Burn Tobacco Product on Pulmonary Function. *Medicina (Kaunas).* 2020 Jun 12;56(6):292. doi: 10.3390/medicina56060292. PMID: 32545573; PMCID: PMC7353844.
92. Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Voudris V. Evaluating nicotine levels selection and patterns of electronic cigarette use in a group of "vapers" who had achieved complete substitution of smoking. *Subst Abuse.* 2013 Sep 3;7:139-46. doi: 10.4137/SART.S12756. PMID: 24049448; PMCID: PMC3772898.
93. Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, Papale G, Campagna D, Russo C. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. *BMC Public Health.* 2011 Oct 11;11:786. doi: 10.1186/1471-2458-11-786. PMID: 21989407; PMCID: PMC3203079.
94. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, Campagna D, Russo C, Alamo A, Amaradio M, Fisichella A. Effectiveness and tolerability of electronic cigarette in real-life: a 24-month prospective observational study. *Intern Emerg Med.* 2014 Aug;9(5):537-46. doi: 10.1007/s11739-013-0977-z. Epub 2013 Jul 20. PMID: 23873169.
95. Cooke WH, Pokhrel A, Dowling C, Fogt DL, Rickards CA. Acute inhalation of vaporized nicotine increases arterial pressure in young non-smokers: a pilot study. *Clin Auton Res.* 2015 Aug;25(4):267-70. doi: 10.1007/s10286-015-0304-z. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26264837.

96. Kerr DMI, Brooksbank KJM, Taylor RG, Pinel K, Rios FJ, Touyz RM, Delles C. Acute effects of electronic and tobacco cigarettes on vascular and respiratory function in healthy volunteers: a cross-over study. *J Hypertens*. 2019 Jan;37(1):154-166. doi: 10.1097/HJH.0000000000001890. PMID: 30063637.
97. Chaumont M, Tagliatti V, Channan EM, Colet JM, Bernard A, Morra S, Deprez G, Van Muylem A, Debbas N, Schaefer T, Faoro V, van de Borne P. Short halt in vaping modifies cardiorespiratory parameters and urine metabolome: a randomized trial. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020 Feb 1;318(2):L331-L344. doi: 10.1152/ajplung.00268.2019. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31721596; PMCID: PMC7052663.
98. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ*. 2019 Sep 30;366:l5275. doi: 10.1136/bmj.l5275. Erratum in: *BMJ*. 2019 Oct 15;367:l5980. doi: 10.1136/bmj.l5980. PMID: 31570493; PMCID: PMC7850161.
99. Antoniewicz L, Brynedal A, Hedman L, Lundbäck M, Bosson JA. Acute Effects of Electronic Cigarette Inhalation on the Vasculature and the Conducting Airways. *Cardiovasc Toxicol*. 2019 Oct;19(5):441-450. doi: 10.1007/s12012-019-09516-x. PMID: 30963443; PMCID: PMC6746878.
100. Yan XS, D'Ruiz C. Effects of using electronic cigarettes on nicotine delivery and cardiovascular function in comparison with regular cigarettes. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015 Feb;71(1):24-34. doi: 10.1016/j.yrtph.2014.11.004. Epub 2014 Nov 22. PMID: 25460033.
101. Dimitriadis K, Narkiewicz K, Leontsinis I, Konstantinidis D, Mihas C, Andrikou I, Thomopoulos C, Tousoulis D, Tsioufis K. Acute Effects of Electronic and Tobacco Cigarette Smoking on Sympathetic Nerve Activity and Blood Pressure in Humans. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 9;19(6):3237. doi: 10.3390/ijerph19063237. PMID: 35328926; PMCID: PMC8952787.
102. Spindle TR, Talih S, Hiler MM, Karaoghlanian N, Halquist MS, Breland AB, Shihadeh A, Eissenberg T. Effects of electronic cigarette liquid solvents propylene glycol and vegetable glycerin on user nicotine delivery, heart rate, subjective effects, and puff topography. *Drug Alcohol Depend*. 2018 Jul 1;188:193-199. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.03.042. Epub 2018 May 1. PMID: 29778773; PMCID: PMC7193252.

103. Chaumont M, de Becker B, Zaher W, Culié A, Deprez G, Mélot C, Reyé F, Van Antwerpen P, Delporte C, Debbas N, Boudjeltia KZ, van de Borne P. Differential Effects of E-Cigarette on Microvascular Endothelial Function, Arterial Stiffness and Oxidative Stress: A Randomized Crossover Trial. *Sci Rep*. 2018 Jul 10;8(1):10378. doi: 10.1038/s41598-018-28723-0. PMID: 29991814; PMCID: PMC6039507.
104. Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, Bullen C, Nocella C, Violi F, Loffredo L, Pignatelli P, Perri L, Peruzzi M, Marullo AGM, De Falco E, Chimenti I, Cammisotto V, Valenti V, Coluzzi F, Cavarretta E, Carrizzo A, Prati F, Carnevale R, Frati G. Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR - VAPES) 2 Randomized Trial. *J Am Heart Assoc*. 2019 Mar 19;8(6):e010455. doi: 10.1161/JAHA.118.010455. PMID: 30879375; PMCID: PMC6475061.
105. D'Ruiz CD, O'Connell G, Graff DW, Yan XS. Measurement of cardiovascular and pulmonary function endpoints and other physiological effects following partial or complete substitution of cigarettes with electronic cigarettes in adult smokers. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017 Jul;87:36-53. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.05.002. Epub 2017 May 3. PMID: 28476553.
106. George J, Hussain M, Vadiveloo T, Ireland S, Hopkinson P, Struthers AD, Donnan PT, Khan F, Lang CC. Cardiovascular Effects of Switching From Tobacco Cigarettes to Electronic Cigarettes. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Dec 24;74(25):3112-3120. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.067. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31740017; PMCID: PMC6928567.
107. Farsalinos KE, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Savvopoulou M, Voudris V. Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014 Jun 23;14:78. doi: 10.1186/1471-2261-14-78. PMID: 24958250; PMCID: PMC4077146.
108. Farsalinos K, Cibella F, Caponnetto P, Campagna D, Morjaria JB, Battaglia E, Caruso M, Russo C, Polosa R. Effect of continuous smoking reduction and abstinence on blood pressure and heart rate in smokers switching to electronic cigarettes. *Intern Emerg Med*. 2016 Feb;11(1):85-94. doi: 10.1007/s11739-015-1361-y. Epub 2016 Jan 9. PMID: 26749533; PMCID: PMC4747988.

109. Yaman B, Akpınar O, Kemal HS, Cerit L, Yüksek Ü, Söylemez N, Duygu H. Comparison of IQOS (heated tobacco) and cigarette smoking on cardiac functions by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2021 Jul 15;423:115575. doi: 10.1016/j.taap.2021.115575. Epub 2021 May 14. PMID: 34000265.
110. Olfert IM, DeVallance E, Hoskinson H, Branyan KW, Clayton S, Pitzer CR, Sullivan DP, Breit MJ, Wu Z, Klinkhachorn P, Mandler WK, Erdreich BH, Ducatman BS, Bryner RW, Dasgupta P, Chantler PD. Chronic exposure to electronic cigarettes results in impaired cardiovascular function in mice. *J Appl Physiol* (1985). 2018 Mar 1;124(3):573-582. doi: 10.1152/jappphysiol.00713.2017. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29097631; PMCID: PMC5899271.
111. Fetterman JL, Keith RJ, Palmisano JN, McGlasson KL, Weisbrod RM, Majid S, Bastin R, Stathos MM, Stokes AC, Robertson RM, Bhatnagar A, Hamburg NM. Alterations in Vascular Function Associated With the Use of Combustible and Electronic Cigarettes. *J Am Heart Assoc*. 2020 May 5;9(9):e014570. doi: 10.1161/JAHA.119.014570. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32345096; PMCID: PMC7428567.
112. Cibella F, Campagna D, Caponnetto P, Amaradio MD, Caruso M, Russo C, Cockcroft DW, Polosa R. Lung function and respiratory symptoms in a randomized smoking cessation trial of electronic cigarettes. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Nov 1;130(21):1929-37. doi: 10.1042/CS20160268. Epub 2016 Aug 19. PMID: 27543458.
113. Polosa R, Cibella F, Caponnetto P, Maglia M, Prosperini U, Russo C, Tashkin D. Health impact of E-cigarettes: a prospective 3.5-year study of regular daily users who have never smoked. *Sci Rep*. 2017 Nov 17;7:13825. doi: 10.1038/s41598-017-14043-2. PMID: 29150612; PMCID: PMC5695152.
114. Glynos C, Bibli SI, Katsaounou P, Pavlidou A, Magkou C, Karavana V, Topouzis S, Kalomenidis I, Zakyntinos S, Papapetropoulos A. Comparison of the effects of e-cigarette vapor with cigarette smoke on lung function and inflammation in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018 Nov 1;315(5):L662-L672. doi: 10.1152/ajplung.00389.2017. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30091379.
115. Flouris AD, Chorti MS, Poulianiti KP, Jamurtas AZ, Kostikas K, Tzatzarakis MN, Wallace Hayes A, Tsatsakis AM, Koutedakis Y. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol*. 2013 Feb;25(2):91-101. doi: 10.3109/08958378.2012.758197. PMID: 23363041. 112

116. Callahan-Lyon P. Electronic cigarettes: human health effects. *Tob Control*. 2014 May;23 Suppl 2(Suppl 2):ii36-40. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2013-051470. PMID: 24732161; PMCID: PMC3995250. 113
117. Meo SA, Ansary MA, Barayan FR, Almusallam AS, Almehaid AM, Alarifi NS, Alsohaibani TA, Zia I. Electronic Cigarettes: Impact on Lung Function and Fractional Exhaled Nitric Oxide Among Healthy Adults. *Am J Mens Health*. 2019 Jan-Feb;13(1):1557988318806073. doi: 10.1177/1557988318806073. *Epub* 2018 Oct 15. PMID: 30318975; PMCID: PMC6771130.
118. Ahmed NB, Salem AE, AbdulGawad EA, Ahmed HH, Mohamed Abdel Gawad MH. Acute effects of heated tobacco smoking: a single-center study. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2025 Mar 17. doi: 10.4081/monaldi.2025.3316. *Epub* ahead of print. PMID: 40099401.
119. Moazed F, Chun L, Matthay MA, Calfee CS, Gotts J. Assessment of industry data on pulmonary and immunosuppressive effects of IQOS. *Tob Control*. 2018 Nov;27(Suppl 1):s20-s25. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054296. *Epub* 2018 Aug 29. PMID: 30158203; PMCID: PMC6252496.
120. Morton AR, Holmik EV. The effects of cigarette smoking on maximal oxygen consumption and selected physiological responses of elite team sportsmen. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1985;53(4):348-52. doi: 10.1007/BF00422852. PMID: 4039263.
121. Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003 Jul-Aug;46(1):91-111. doi: 10.1016/s0033-0620(03)00087-2. PMID: 12920702.
122. Hashizume K, Kusaka Y, Kawahara K. Effects of cigarette smoking on endurance performance levels of 16- to 19-year-old males. *Environ Health Prev Med*. 1999 Jul;4(2):75-80. doi: 10.1007/BF02931998. PMID: 21432176; PMCID: PMC2723428.
123. Mündel T, Machal M, Cochrane DJ, Barnes MJ. A Randomised, Placebo-Controlled, Crossover Study Investigating the Effects of Nicotine Gum on Strength, Power and Anaerobic Performance in Nicotine-Naïve, Active Males. *Sports Med Open*. 2017 Dec;3(1):5. doi: 10.1186/s40798-016-0074-8. *Epub* 2017 Jan 13. PMID: 28092056; PMCID: PMC5236038.
124. Huie MJ. The effects of smoking on exercise performance. *Sports Med*. 1996 Dec;22(6):355-9. doi: 10.2165/00007256-199622060-00003. PMID: 8969013.

125. Park KS, Lee Y. Lymphocyte Apoptosis in Smokers and Non-Smokers Following Different Intensity of Exercises and Relation with Lactate. *Int J Exerc Sci*. 2011 Jul 15;4(3):204–216. doi: 10.70252/PRLF3377. PMID: 27182363; PMCID: PMC4738908.
126. Van Duser BL, Raven PB. The effects of oral smokeless tobacco on the cardiorespiratory response to exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1992 Mar;24(3):389-95. Erratum in: *Med Sci Sports Exerc* 1992 Apr;24(4):501. PMID: 1549035.
127. Mündel T, Houltham SD, Barnes MJ, Stannard SR. Nicotine Supplementation Does Not Influence Performance of a 1h Cycling Time-Trial in Trained Males. *Front Physiol*. 2019 Mar 26;10:292. doi: 10.3389/fphys.2019.00292. PMID: 30971941; PMCID: PMC6444171.
128. Ipekoglu G, Taskin H, Senel O. Examination of Exercise-Induced Skeletal and Cardiac Muscle Damage in Terms of Smoking. *Monten J Sports Sci Med*. 2019;8(2):5–12. doi: 10.26773/mjssm.190901.
129. Kastelein TE, Donges CE, Mendham AE, Duffield R. The Acute Exercise-Induced Inflammatory Response: A Comparison of Young-Adult Smokers and Nonsmokers. *Res Q Exerc Sport*. 2017 Mar;88(1):15-25. doi: 10.1080/02701367.2016.1239012. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27805476.
130. Fogt DL, Levi MA, Rickards CA, Stelly SP, Cooke WH. Effects of Acute Vaporized Nicotine in Non-Tobacco Users at Rest and during Exercise. *Int J Exerc Sci*. 2016 Nov 1;9(5):607–615. doi: 10.70252/FOPH3992. PMID: 27990223; PMCID: PMC5154719.
131. Thomas S, Reading J, Shephard RJ. Revision of the Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q). *Can J Sport Sci*. 1992;17(4):338-345.
132. Regan AK, Promoff G, Dube SR, Arrazola R. Electronic nicotine delivery systems: adult use and awareness of the 'e-cigarette' in the USA. *Tob Control*. 2013 Jan;22(1):19-23. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2011-050044. Epub 2011 Oct 27. PMID: 22034071.
133. Abroms L, Levine H, Romm K, Wysota C, Broniatowski D, Bar-Zeev Y, Berg C. Anticipating IQOS market expansion in the United States. *Tob Prev Cessat*. 2022 Jan 27;8:04. doi: 10.18332/tpc/144650. PMID: 35174298; PMCID: PMC8792994.
134. Ghazi S, Song MA, El-Hellani A. A scoping review of the toxicity and health impact of IQOS. *Tob Induc Dis*. 2024 Jun 3;22. doi: 10.18332/tid/188867. PMID: 38832049; PMCID: PMC11145630.
135. Nabavizadeh P, Liu J, Havel CM, Ibrahim S, Derakhshandeh R, Jacob Iii P, Springer ML. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke. *Tob Control*. 2018 Nov;27(Suppl 1):s13-s19.

- doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054325. *Epub* 2018 Sep 11. PMID: 30206183; PMCID: PMC6202192.
136. Goodwin ML, Harris JE, Hernández A, Gladden LB. Blood lactate measurements and analysis during exercise: a guide for clinicians. *J Diabetes Sci Technol*. 2007 Jul;1(4):558-69. doi: 10.1177/193229680700100414. PMID: 19885119; PMCID: PMC2769631.
137. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009;49:57-71. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742. PMID: 18834313; PMCID: PMC2946180.
138. Huie MJ, Casazza GA, Horning MA, Brooks GA. Smoking increases conversion of lactate to glucose during submaximal exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1996 May;80(5):1554-9. doi: 10.1152/jappl.1996.80.5.1554. PMID: 8727539.
139. Faisal A, Giles A, Jones S, Phillips OL, Vadher J, Junejo R. Detrimental effects of electronic cigarettes on vascular function and ventilatory efficiency during exercise. *Eur Respir J*. 2024;64(Suppl 68):OA1954.
140. Ahlborg G, Jensen-Urstad M. Metabolism in exercising arm vs. leg muscle. *Clin Physiol*. 1991 Sep;11(5):459-68. doi: 10.1111/j.1475-097x.1991.tb00818.x. Erratum in: *Clin Physiol* 1991 Nov;11(6):603. PMID: 1934942.
141. Howlett K, Angus D, Proietto J, Hargreaves M. Effect of increased blood glucose availability on glucose kinetics during exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1998 Apr;84(4):1413-7. doi: 10.1152/jappl.1998.84.4.1413. PMID: 9516211.
142. Adams OP. The impact of brief high-intensity exercise on blood glucose levels. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:113-22. doi: 10.2147/DMSO.S29222. *Epub* 2013 Feb 27. PMID: 23467903; PMCID: PMC3587394.
143. Munan M, Oliveira CLP, Marcotte-Chénard A, Rees JL, Prado CM, Riesco E, Boulé NG. Acute and chronic effects of exercise on continuous glucose monitoring outcomes in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:495. doi:10.3389/fendo.2020.00495
144. Colberg SR, Casazza GA, Horning MA, Brooks GA. Increased dependence on blood glucose in smokers during rest and sustained exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1994 Jan;76(1):26-32. doi: 10.1152/jappl.1994.76.1.26. PMID: 8175515.
145. Smith CE. *New e-cigarettes and metabolic outcomes* [dissertation]. Stillwater (OK): Oklahoma State University; 2021.

146. McClelland ML, Sesoko CS, MacDonald DA, Davis LM, McClelland SC. The Immediate Physiological Effects of E-Cigarette Use and Exposure to Secondhand E-Cigarette Vapor. *Respir Care*. 2021 Jun;66(6):943-950. doi: 10.4187/respcare.08596. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33785550; PMCID: PMC10027181.
147. Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Smith KM, Hajek P. Nicotine Delivery and User Ratings of IQOS Heated Tobacco System Compared With Cigarettes, Juul, and Refillable E-Cigarettes. *Nicotine Tob Res*. 2021 Oct 7;23(11):1889-1894. doi: 10.1093/ntr/ntab094. PMID: 33983450; PMCID: PMC8496472.
148. Simonson DC, DeFronzo RA. Indirect calorimetry: methodological and interpretative problems. *Am J Physiol*. 1990 Mar;258(3 Pt 1):E399-412. doi: 10.1152/ajpendo.1990.258.3.E399. PMID: 2180312.
149. Pendergast DR, Leddy JJ, Venkatraman JT. A perspective on fat intake in athletes. *J Am Coll Nutr*. 2000 Jun;19(3):345-50. doi: 10.1080/07315724.2000.10718930. PMID: 10872896.
150. Colberg SR, Casazza GA, Horning MA, Brooks GA. Increased dependence on blood glucose in smokers during rest and sustained exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1994 Jan;76(1):26-32. doi: 10.1152/jappl.1994.76.1.26. PMID: 8175515.
151. Kobayashi Y, Takeuchi T, Hosoi T, Loeppky JA. Effects of habitual smoking on cardiorespiratory responses to sub-maximal exercise. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*. 2004;23(5):163–169
152. Brożek GM, Jankowski M, Zejda JE. Acute respiratory responses to the use of e-cigarette: an intervention study. *Sci Rep*. 2019;9:6844
153. Shao XM, Feldman JL. Mechanisms underlying regulation of respiratory pattern by nicotine in preBötzing complex. *J Neurophysiol*. 2001 Jun;85(6):2461-7. doi: 10.1152/jn.2001.85.6.2461. PMID: 11387392; PMCID: PMC4346250.
154. Huang G, Osness WH. Changes in pulmonary function response to a 10-week controlled exercise program in sedentary elderly adults. *Percept Mot Skills*. 2005 Apr;100(2):394-402. doi: 10.2466/pms.100.2.394-402. PMID: 15974350.
155. Inselma LS, Milanese A, Deurloo A. Effect of obesity on pulmonary function in children. *Pediatr Pulmonol*. 1993 Aug;16(2):130-7. doi: 10.1002/ppul.1950160209. PMID: 8367219.
156. Jakes RW, Day NE, Patel B, Khaw KT, Oakes S, Luben R, Welch A, Bingham S, Wareham NJ. Physical inactivity is associated with lower forced expiratory volume in 1 second : European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk Prospective

- Population Study. *Am J Epidemiol.* 2002 Jul 15;156(2):139-47. doi: 10.1093/aje/kwf021. PMID: 12117705.
157. Rydell A, Janson C, Lisspers K, Lin YT, Ärnlöv J. FEV₁ and FVC as robust risk factors for cardiovascular disease and mortality: Insights from a large population study. *Respir Med.* 2024 Jun;227:107614. doi: 10.1016/j.rmed.2024.107614. Epub 2024 Apr 25. PMID: 38670319.
158. Kougias M, Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Matsunaga Y, Tzwrzi A, Lymberi M, Connolly GN, Behrakis PK. The acute effect of cigarette smoking on the respiratory function and FENO production among young smokers. *Exp Lung Res.* 2013 Oct;39(8):359-64. doi: 10.3109/01902148.2013.830654. PMID: 24070263.
159. Sobol BJ, Van Voorhies L, Emirgil C. Detection of acute effects of cigarette smoking on airway dynamics: A critical and comparative study of pulmonary function tests. *Thorax.* 1977 Jun;32(3):312-6. doi: 10.1136/thx.32.3.312. PMID: 882945; PMCID: PMC470607.
160. Iyawe VI, Ejindu CN, Ebomoyi MI, Oboh HA. The effect of a single cigarette puff on air flow in the lungs. *J Med Biomed Res.* 2007;6:4–12. doi:10.4314/jmbr.v6i1.10698
161. Seppänen A. Physical work capacity in relations to carbon monoxide inhalation and tobacco smoking. *Ann Clin Res.* 1977 Oct;9(5):269-74. PMID: 616212.
162. Hawari FI, Obeidat NA, Ayub H, Ghonimat I, Eissenberg T, Dawahrah S, Beano H. The acute effects of waterpipe smoking on lung function and exercise capacity in a pilot study of healthy participants. *Inhal Toxicol.* 2013 Aug;25(9):492-7. doi: 10.3109/08958378.2013.806613. PMID: 23905967.
163. Chen CL, Tang JS, Li PC, Chou PL. Immediate Effects of Smoking on Cardiorespiratory Responses During Dynamic Exercise: Arm Vs. Leg Ergometry. *Front Physiol.* 2015 Dec 10;6:376. doi: 10.3389/fphys.2015.00376. PMID: 26696905; PMCID: PMC4674552.
164. Pletcher MJ, Vittinghoff E, Kalhan R, Richman J, Safford M, Sidney S, Lin F, Kertesz S. Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA.* 2012 Jan 11;307(2):173-81. doi: 10.1001/jama.2011.1961. PMID: 22235088; PMCID: PMC3840897.
165. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest.* 2012

- Jun;141(6):1400-1406. doi: 10.1378/chest.11-2443. *Epub* 2011 Dec 22. PMID: 22194587.
166. Coppeta L, Magrini A, Pietroiusti A, Perrone S, Grana M. Effects of smoking electronic cigarettes on pulmonary function and environmental parameters. *Open Public Health J.* 2018;11:360–368. doi:10.2174/1874944501811010360
167. Kotoulas SC, Pataka A, Domvri K, Spyrtatos D, Katsaounou P, Porpodis K, Fouka E, Markopoulou A, Passa-Fekete K, Grigoriou I, Kontakiotis T, Argyropoulou P, Papakosta D. Acute effects of e-cigarette vaping on pulmonary function and airway inflammation in healthy individuals and in patients with asthma. *Respirology.* 2020 Oct;25(10):1037-1045. doi: 10.1111/resp.13806. *Epub* 2020 Apr 2. PMID: 32239706.
168. Honeycutt L, Huerne K, Miller A, Wennberg E, Filion KB, Grad R, Gershon AS, Ells C, Gore G, Benedetti A, Thombs B, Eisenberg MJ. A systematic review of the effects of e-cigarette use on lung function. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2022 Oct 22;32(1):45. doi: 10.1038/s41533-022-00311-w. PMID: 36273009; PMCID: PMC9588082.
169. Ferrari M, Zanasi A, Nardi E, Morselli Labate AM, Ceriana P, Balestrino A, Pisani L, Corcione N, Nava S. Short-term effects of a nicotine-free e-cigarette compared to a traditional cigarette in smokers and non-smokers. *BMC Pulm Med.* 2015 Oct 12;15:120. doi: 10.1186/s12890-015-0106-z. PMID: 26459355; PMCID: PMC4603923.
170. Powers SK, Howley ET. *Exercise physiology: theory and application to fitness and performance.* 10th ed. New York (NY): McGraw-Hill Education; 2018.
171. Stokes JA, Fisher MJ. A Single 10-Minute E-cigarette Vapor Exposure Reduces Tidal Volume and Minute Ventilation in Normoxia and Normobaric Hypoxia in Adult Rats. *Cureus.* 2023 Oct 9;15(10):e46735. doi: 10.7759/cureus.46735. PMID: 38022335; PMCID: PMC10631467.
172. Middlekauff HR, Park J, Moheimani RS. Adverse effects of cigarette and noncigarette smoke exposure on the autonomic nervous system: mechanisms and implications for cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Oct 21;64(16):1740-50. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1201. PMID: 25323263.
173. Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc Med.* 2016 Aug;26(6):515-23. doi: 10.1016/j.tcm.2016.03.001. *Epub* 2016 Mar 10. PMID: 27079891; PMCID: PMC4958544.
174. Hutzler C, Paschke M, Kruschinski S, Henkler F, Hahn J, Luch A. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Arch Toxicol.* 2014

- Jul;88(7):1295-308. doi: 10.1007/s00204-014-1294-7. *Epub* 2014 Jun 11. PMID: 24958024.
175. Goniewicz ML, Smith DM, Edwards KC, Blount BC, Caldwell KL, Feng J, Wang L, Christensen C, Ambrose B, Borek N, van Bommel D, Konkel K, Erives G, Stanton CA, Lambert E, Kimmel HL, Hatsukami D, Hecht SS, Niaura RS, Travers M, Lawrence C, Hyland AJ. Comparison of Nicotine and Toxicant Exposure in Users of Electronic Cigarettes and Combustible Cigarettes. *JAMA Netw Open*. 2018 Dec 7;1(8):e185937. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5937. PMID: 30646298; PMCID: PMC6324349.
176. Goebel I, Mohr T, Axt PN, Watz H, Trinkmann F, Weckmann M, Drömann D, Franzen KF. Impact of Heated Tobacco Products, E-Cigarettes, and Combustible Cigarettes on Small Airways and Arterial Stiffness. *Toxics*. 2023 Sep 6;11(9):758. doi: 10.3390/toxics11090758. PMID: 37755768; PMCID: PMC10535653.
177. Nguyen R, Ruedisueli I, Lakhani K, Ma J, Middlekauff HR. Acute cardiovascular effects of 4th generation electronic cigarettes and combusted cigarettes: implications for harm reduction. *J Appl Physiol* (1985). 2024 Feb 1;136(2):440-449. doi: 10.1152/jappphysiol.00067.2023. *Epub* 2024 Jan 11. PMID: 38205548; PMCID: PMC11219004.
178. Farsalinos KE, Spyrou A, Tsimopoulou K, Stefopoulos C, Romagna G, Voudris V. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Sci Rep*. 2014 Feb 26;4:4133. doi: 10.1038/srep04133. PMID: 24569565; PMCID: PMC3935206.
179. Farsalinos KE, Spyrou A, Stefopoulos C, Tsimopoulou K, Kourkouveli P, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Poulas K, Voudris V. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between experienced consumers (vapers) and naïve users (smokers). *Sci Rep*. 2015 Jun 17;5:11269. doi: 10.1038/srep11269. Erratum in: *Sci Rep*. 2015 Sep 04;5:13506. doi: 10.1038/srep13506. PMID: 26082330; PMCID: PMC4469966.
180. Vansickel AR, Cobb CO, Weaver MF, Eissenberg TE. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic "cigarettes": nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Aug;19(8):1945-53. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0288. *Epub* 2010 Jul 20. PMID: 20647410; PMCID: PMC2919621.
181. Cossio R, Cerra ZA, Tanaka H. Vascular effects of a single bout of electronic cigarette use. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020 Jan;47(1):3-6. doi: 10.1111/1440-1681.13180. *Epub* 2019 Oct 7. PMID: 31531991.

182. Sumartiningsih S, Lin HF, Lin JC. Cigarette Smoking Blunts Exercise-Induced Heart Rate Response among Young Adult Male Smokers. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Mar 21;16(6):1032. doi: 10.3390/ijerph16061032. PMID: 30901920; PMCID: PMC6466384.
183. Madison MC, Landers CT, Gu BH, Chang CY, Tung HY, You R, Hong MJ, Baghaei N, Song LZ, Porter P, Putluri N, Salas R, Gilbert BE, Levental I, Campen MJ, Corry DB, Kheradmand F. Electronic cigarettes disrupt lung lipid homeostasis and innate immunity independent of nicotine. *J Clin Invest*. 2019 Oct 1;129(10):4290-4304. doi: 10.1172/JCI128531. PMID: 31483291; PMCID: PMC6763255.
184. Szafran BN, Pinkston R, Perveen Z, Ross MK, Morgan T, Paulsen DB, Penn AL, Kaplan BLF, Noël A. Electronic-Cigarette Vehicles and Flavoring Affect Lung Function and Immune Responses in a Murine Model. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 21;21(17):6022. doi: 10.3390/ijms21176022. PMID: 32825651; PMCID: PMC7504509.
185. Quinn U, Tomlinson LA, Cockcroft JR. Arterial stiffness. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2012 Sep 30;1(6):cvd.2012.012024. doi: 10.1258/cvd.2012.012024. PMID: 24175072; PMCID: PMC3738364.
186. 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 Mar 30;55(13):1318-27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061. PMID: 20338492.
187. Herzog MJ, Müller P, Lechner K, Stiebler M, Arndt P, Kunz M, Ahrens D, Schmeißer A, Schreiber S, Braun-Dullaeus RC. Arterial stiffness and vascular aging: mechanisms, prevention, and therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2025 Sep 1;10(1):282. doi: 10.1038/s41392-025-02346-0. PMID: 40887468; PMCID: PMC12399776.
188. Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, Safar M. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens*. 2002 Dec;15(12):1101-8. doi: 10.1016/s0895-7061(02)03029-7. PMID: 12460708.
189. Rhee MY, Na SH, Kim YK, Lee MM, Kim HY. Acute effects of cigarette smoking on arterial stiffness and blood pressure in male smokers with hypertension. *Am J Hypertens*. 2007 Jun;20(6):637-41. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.12.017. PMID: 17531920.

190. Caporale A, Langham MC, Guo W, Johncola A, Chatterjee S, Wehrli FW. Acute Effects of Electronic Cigarette Aerosol Inhalation on Vascular Function Detected at Quantitative MRI. *Radiology*. 2019 Oct;293(1):97-106. doi: 10.1148/radiol.2019190562. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31429679; PMCID: PMC6776371.
191. Szoltysek-Bołdys I, Sobczak A, Zielińska-Danch W, Bartoń A, Koszowski B, Kośmider L. Influence of inhaled nicotine source on arterial stiffness. *Przegl Lek*. 2014;71(11):572-5. PMID: 25799846.
192. Franzen KF, Willig J, Cayo Talavera S, Meusel M, Sayk F, Reppel M, Dalhoff K, Mortensen K, Droemann D. E-cigarettes and cigarettes worsen peripheral and central hemodynamics as well as arterial stiffness: A randomized, double-blinded pilot study. *Vasc Med*. 2018 Oct;23(5):419-425. doi: 10.1177/1358863X18779694. Epub 2018 Jul 9. PMID: 29985113.
193. Gernun S, Franzen KF, Mallock N, Benthien J, Luch A, Mortensen K, Drömann D, Pogarell O, Rütther T, Rabenstein A. Cardiovascular functions and arterial stiffness after JUUL use. *Tob Induc Dis*. 2022 Apr 1;20:34. doi: 10.18332/tid/144317. PMID: 35431721; PMCID: PMC8973023.
194. Joyner MJ, Casey DP. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs. *Physiol Rev*. 2015 Apr;95(2):549-601. doi: 10.1152/physrev.00035.2013. PMID: 25834232; PMCID: PMC4551211.
195. Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells*. 2023 Nov 29;12(23):2726. doi: 10.3390/cells12232726. PMID: 38067154; PMCID: PMC10706127.
196. Torres R, Koutakis P, Forsse JS. The effects of different exercise intensities and modalities on cortisol production in healthy individuals: a review. *J Exerc Nutr*. 2021;4(4):19
197. Rohleder N, Kirschbaum C. The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in habitual smokers. *Int J Psychophysiol*. 2006 Mar;59(3):236-43. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2005.10.012. Epub 2005 Dec 2. PMID: 16325948.
198. Tweed JO, Hsia SH, Lutfy K, Friedman TC. The endocrine effects of nicotine and cigarette smoke. *Trends Endocrinol Metab*. 2012 Jul;23(7):334-42. doi:

- 10.1016/j.tem.2012.03.006. *Epub* 2012 May 2. PMID: 22561025; PMCID: PMC3389568.
199. Menshov VA, Trofimov AV, Zagurskaya AV, Berdnikova NG, Yablonskaya OI, Platonova AG. Influence of Nicotine from Diverse Delivery Tools on the Autonomic Nervous and Hormonal Systems. *Biomedicines*. 2022 Jan 6;10(1):121. doi: 10.3390/biomedicines10010121. PMID: 35052800; PMCID: PMC8773565.
200. Haak T, Jungmann E, Raab C, Usadel KH. Elevated endothelin-1 levels after cigarette smoking. *Metabolism*. 1994 Mar;43(3):267-9. doi: 10.1016/0026-0495(94)90091-4. PMID: 8139472.
201. De Jesus S, Prapavessis H. Affect and cortisol mechanisms through which acute exercise attenuates cigarette cravings during a temporary quit attempt. *Addict Behav*. 2018 May;80:82-88. doi: 10.1016/j.addbeh.2018.01.007. *Epub* 2018 Jan 11. PMID: 29407689.
202. Ruslan NH, Yasin SM, Mohd Nasir N, Isa MR. The Impacts of Supervised Exercise Intervention on Tobacco Withdrawal Symptoms. *Tob Use Insights*. 2023 May 27;16:1179173X231179811. doi: 10.1177/1179173X231179811. PMID: 37255578; PMCID: PMC10226328.

8. PRILOZI

Prilog 1. Pristanak odrasle osobe za sudjelovanje u istraživanju

Molimo Vaš pristanak za sudjelovanje u istraživačkoj studiji. Ono je u potpunosti dobrovoljno i možete se povući iz studije u bilo kojem trenutku bez ikakvih posljedica.

NAZIV ISTRAŽIVANJA: Utjecaj primjene alternativnih sustava isporuke nikotina na akutni fiziološki odgovor nakon aerobne tjelesne aktivnosti

Voditelj istraživanja: prof. dr. sc. Marija Rakovac i Bruno Lazinica, mag. cin.

Izvor financiranja (MZOS, Fakultet , osobno ili sl.): Fakultet

Što će točno ispitanik raditi, na koji način će biti angažiran:

TESTIRANJE:

Nakon intervjua u kojem će se ispitati osnovni podaci, ispitanici će ispuniti upitnik o zdravstvenom statusu (eng. *PAR-Q test*), anketu o povijesti bolesti te anketu o konzumiranju duhanskih proizvoda. Tjedan dana prije početka provedbe triju aerobnih treninga provest će se testiranje maksimalnog primitka kisika, odnosno inkrementalni protokol na biciklergometru. Početni intenzitet za žene bit će 50 W, a za muškarce 100 W, pri čemu će brzina pedaliranja iznositi 50 okretaja u minuti. Trajanje inicijalnog opterećenja bit će 2 minute nakon čega će se opterećenje povećavati za 25 W za žene i 50 W za muškarce svake 2 – 3 minute. Testiranje prestaje zbog iscrpljenosti ili kad ispitanik više ne uspijeva održati brzinu pedaliranja od 50 okretaja u minuti. Ispitanici će apstinirati od bilo kakve tjelesne aktivnosti i konzumacije alkohola, kave, lijekova i suplemenata 12 sati prije testiranja. Ispitanicima će se u jasno definiranom protokolu odrediti maksimalni primitak kisika u koji će ih uputiti i kroz koji će ih voditi i nadgledati kineziolog. Testiranje je potrebno da bi se na temelju dobivenih rezultata adekvatno moglo odrediti opterećenje za svaki od triju planiranih aerobnih treninga.

INTERVENCIJA:

Nakon provedenog testiranja, ispitanici će tri tjedna zaredom provesti po jedan aerobni trening tjedno u prijednevnom satima. Svaki ispitanik treninge će provoditi nasumičnim redoslijedom. U svakom od triju treninga ispitanici će provoditi kontinuiranu aerobnu aktivnosti na biciklometru u trajanju od 40 minuta s konstantnim opterećenjem zabilježenim u testiranju maksimalnog primitka kisika pri 50 % vršnog VO_2 . Uvjeti provođenja treninga i uputa za pripremu ispitanika bit će jednaki za sva tri treninga, osim što će u slučaju prvog treninga ispitanici prije provođenja treninga 20 puta inhalirati sadržaj EC ujednačene koncentracije nikotina (svakih 30 s tijekom 10 min), a zatim mirovati još 10 minuta prije početka treninga. U slučaju drugog treninga ispitanici će prije provođenja treninga 20 puta inhalirati sadržaj ICOS cigarete (svakih 30 s tijekom 10 min) te mirovati još 10 minuta prije početka treninga. Treći trening provest će se bez konzumacije nikotina. Ispitanike će tijekom čitavog procesa voditi i nadgledati kineziolog, vodeći se smjernicama za sigurno provođenje vježbanja.

Neposredno prije i nakon provedbe aerobnih treninga ispitanicima će se izmjeriti koncentracija laktata, koncentracija glukoze, razina kortizola u slini, arterijski krvni tlak, omjer respiratorne izmjene (RER), forsirani ekspiracijski volumen u 1. sekundi, forsirani vitalni kapacitet, minutni volumen disanja, CO_2 u izdahnutom zraku i arterijska krutost.

Pozitivni učinci za ispitanika: svaki pojedini ispitanik dobit će podatke o svojem aerobnom kapacitetu i moći će se s istraživačem savjetovati o tjelesnoj aktivnosti.

Procijenjeni rizici za ispitanika ako postoje: uobičajen rizik tijekom provedbe maksimalnog testa kao što su umor, bol u mišićima, bol u prsima, nepravilan rad srca i iznenadni srčani udar. Upravo zbog navedenih rizika, testiranje će se provoditi uz nadzor istraživača i u sigurnim uvjetima. Nadalje, ispitanici mogu osjetiti negativan učinak akutne konzumacije e-cigareta i IQOS-a koji mogu izazvati akutni kašalj, suha usta, iritaciju očiju, grlobolju, nepravilan rad srca i mučninu. Ispitanici također mogu osjetiti i zadovoljstvo odnosno uživanje u konzumaciji e-cigareta ili IQOS-a.

Tajnost podataka (tj. za što će podaci biti korišteni): podaci prikupljeni u istraživanju bit će skupno prikazani u disertaciji Bruna Lazinice, mag. cin. te objavljeni u znanstvenim publikacijama, uz strogo poštivanje tajnosti identiteta ispitanika. Formulari s rezultatima bit će

označeni brojem/šifrom umjesto imenom ispitanika. Samo će glavni istraživači imati pristup šiframa ispitanika.

Ja, niže potpisani _____ (IME I PREZIME) potpisivanjem ovog obrasca potvrđujem da sam na meni prihvatljiv i zadovoljavajući način upoznat sa sadržajem i potencijalnim koristima i rizicima istraživanja. Također sam upoznat sa sadržajem i potencijalnim koristima i rizicima svih metoda koje će se primijeniti u okviru istraživanja. Na moja je pitanja zadovoljavajuće odgovoreno i sve su nejasnoće razjašnjene. Razumijem da mogu uskratiti ili naknadno povući svoj pristanak u bilo kojem trenutku istraživanja, bez navođenja razloga i bez ikakvih posljedica po zdravstvenom ili pravnom pitanju. Mogu dobiti uvid u sve informacije prikupljene u svrhu istraživanja i biti izvješten o njegovom tijeku. Ponuđena mi je kopija ovog obrasca. Razumijem da mojoj dokumentaciji imaju pristup odgovorni pojedinci (istraživač, mentor i suradnici u istraživanju), članovi Etičkog povjerenstva ustanove u kojoj se istraživanje obavlja te članovi Etičkog povjerenstva koje je odobrilo ovo znanstveno istraživanje. Dajem dozvolu tim pojedincima za pristup dokumentaciji i odobravam da se moji podaci objave u sklopu objave rezultata istraživanja u znanstvenoj literaturi.

Vjerujem da mi nisu potrebne dodatne informacije o navedenom istraživanju te stoga svojim potpisom dajem pristanak za sudjelovanje u istraživanju: „**UTJECAJ PRIMJENE ALTERNATIVNIH SUSTAVA ISPORUKE NIKOTINA NA AKUTNI FIZIOLOŠKI ODGOVOR NAKON AEROBNE TJELESNE AKTIVNOSTI**“.

Prilog 2. Upitnik o zdravstvenom statusu (eng. *PAR-Q – Physical Activity Readiness Questionnaire*)

PITANJA O OPĆEM ZDRAVLJU		
Molimo pažljivo pročitajte svih 7 pitanja i iskreno odgovorite na svako s DA ili NE	DA	NE
1) Je li vam liječnik ikada rekao da imate problema sa srcem <input type="checkbox"/> ili visokim krvnim tlakom <input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) Osjećate li bol u prsima u mirovanju, tijekom aktivnosti svakodnevnog života ili tijekom tjelesne aktivnosti?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Gubite li ravnotežu zbog vrtoglavica ili ste izgubili svijest u proteklih 12 mjeseci? Molimo odgovorite NE ako su vrtoglavice povezane s prekomjernih disanjem (uključujući vrtoglavice tijekom aktivnosti vrlo visokog intenziteta).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Je li vam liječnik ikada dijagnosticirao neki drugi kronični zdravstveni problem (ne uključujući srčane bolesti ili visoki krvni tlak)? <i>Ako je odgovor DA, molimo navedite ovdje:</i> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Uzimate li trenutno propisane lijekove za određeni kronični zdravstveni problem? <i>Molimo navedite kronična zdravstvena stanja i lijekove ovdje:</i> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) Imate li trenutno problema (ili u posljednjih 12 mjeseci) s kostima, zglobovima ili mekim tkivom (mišići, ligamenti ili tetive) koji se mogu pogoršati s povećanjem tjelesne aktivnosti? Molimo odgovorite NE ako ste imali takve problemi u prošlosti, ali trenutno ne predstavljaju ograničenja za povećanje razine tjelesne aktivnosti. <i>Molimo navedite probleme s kostima, zglobovima ili mekim tkivom ovdje:</i> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) Je li vam doktor ikada rekao da biste trebali provoditi tjelesnu aktivnost isključivo pod medicinskim nadzorom?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Prilog 3. Upitnik o povijesti bolesti

Spol: M Ž (zaokružite odgovor)

Dob: _____

Datum rođenja: _____

Visina: _____ cm

Tjelesna težina: _____ kg

Molimo pažljivo pročitajte sva pitanja i iskreno odgovorite na svako		
1. Jeste li ikada imali operaciju koronarne prenosnice ili bilo koju drugu vrstu operacije srca?	DA	NE
2. Imate li bilo koju vrstu plućnih bolesti (osim astme ili alergija)?	DA	NE
3. Imate li povijest dijabetesa, bolesti štitnjače, bubrega ili jetre? (Ako DA , molimo zaokružite odgovore.)	DA	NE
4. Imate li bilo koju od dolje navedenih stavki? a. otežano disanje b. teškoće u disanju u noći osim u uspravnom položaju c. oticanje gležnjeva (ponavljajuće i nepovezano s ozljedom) d. bolovi u nogama tijekom hodanja zbog kojih se morate zaustaviti (klaudikacija)	DA DA DA DA	NE NE NE NE
5. Jeste li u drugom stanju ili postoji mogućnost da ste u drugom stanju u ovom trenutku? Ako DA , koji je očekivani datum poroda?	DA	NE
6. Jeste li imali bilo kakvu operaciju ili su Vam liječnici dijagnosticirali bilo kakvu bolest u protekla 3 mjeseca? Ako DA , molimo navedite datum _____ i operaciju/bolest _____	DA	NE
7. Jeste li imali visok kolesterol ili abnormalnu koncentraciju lipida u proteklih 12 mjeseci ili uzimate lijekove za kontrolu lipida?	DA	NE

8. Jesu li Vašem ocu ili bratu/ći dijagnosticirali bilo kakvu bolest srca prije napunjene 55. godine ili majci i sestri/ama prije napunjene 65. godine?	DA	NE
9. Je li Vam liječnik dijagnosticirao visoki krvni tlak (sistolički ≥ 140 ili dijastolički ≥ 90) u proteklih 12 mjeseci?	DA	NE
10. Imate li u ovom trenutku povišen krvi tlak ili ste ga imali u prethodnih 12 mjeseci te jeste li koristili lijekove za kontrolu krvnog tlaka?	DA	NE
11. Je li Vam liječnik ikada rekao da vam je glukoza u krvi natašte veća ili jednaka 110 mg/dl?	DA	NE
12. Opišite Vašu redovitu tjelesnu aktivnost ili trenažni program.		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ tip aktivnosti: _____ ▪ frekvencija: ____ dana u tjednu ▪ trajanje: ____ minuta/e ▪ intenzitet: <i>niski</i> <i>umjereni</i> <i>visoki</i> (zaokružite jedan od ponuđenih odgovora) ▪ indeks tjelesne mase: ____ (kg/m²) 		
13. Ako ste odgovorili DA na bilo koje pitanje pod rednim brojem između 1. – 12., molimo opišite:		

14. Jeste li trenutno na bilo kakvom liječenju krvnih ugrušaka?	DA	NE
15. Imate li bilo kakvih problema s leđima ili vratom?	DA	NE
16. Je li Vam liječnik ikada rekao da ne smijete vježbati?	DA	NE
17. Liječi li Vas trenutno liječnik zbog nekog drugog zdravstvenog problema?	DA	NE
18. Postoji li bilo koji drugi problem (prolaps mitralne valvule, epilepsija, povijest reumatske groznice, astma, rak, anemija, hepatitis itd.) koji bi mogao ometati Vaše sposobnosti tijekom treninga?	DA	NE

19. Jeste li iskusili neobjašnjivi gubitak ili povećanje tjelesne težine (veći od 5 kilograma) tijekom proteklih 6 mjeseci?	DA NE						
20. Ako ste odgovorili DA na bilo koje pitanje pod rednim brojem između 14. – 20., molimo opišite: <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>							
21. Molimo napišite sve lijekove koje trenutno uzimate. <table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; text-align: center;">lijek</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">razlog za uzimanje lijeka</td> <td style="width: 30%; text-align: center;">doza</td> </tr> <tr> <td colspan="3">količina/frekvencija</td> </tr> </table> <hr/> <hr/> <hr/>		lijek	razlog za uzimanje lijeka	doza	količina/frekvencija		
lijek	razlog za uzimanje lijeka	doza					
količina/frekvencija							
22. Je li Vam liječnik propisao bilo koji lijek u proteklih 12 mjeseci koji ne uzimate u ovom trenutku?	DA NE						
23. Ako DA , molimo da ispod napišete nazive lijeka/ova. <hr/> <hr/>							

Prilagođeno prema *American Council on Exercise*.

Prilog 4. Upitnik o statusu pušača

MOLIMO PAŽLJIVO PROČITAJTE SVA PITANJA I ISKRENO ODGOVORITE NA SVAKO	
1. Jeste li trenutno aktivni pušač?	DA NE
2. S koliko godina ste prvi put počeli redovito konzumirati cigarete? Molimo da odgovor upišete u kućicu. Ako nikad niste redovito konzumirali cigarete, upišite X .	<input type="text"/>
3. Konzumirate li cigarete na dnevnoj bazi, ponekad ili ih uopće ne konzumirate? 1 – DNEVNO 2 – NEKOLIKO PUTA MJESEČNO 3 - NIKAD	1 2 3
4. Jeste li konzumirali najmanje 100 cigareta u svom životu?	DA NE
5. Konzumirate li trenutno cigarete ili bilo koju drugu vrstu duhanskih/nikotinskih proizvoda? Ako DA , molimo navedite:	DA NE
6. Jeste li ikada bili aktivni pušač?	DA NE
7. Koliko ste godina imali kad se u potpunosti prestali konzumirati cigarete? Molimo da odgovor upišete u kućicu. Ako nikad niste redovito konzumirali cigarete, upišite X .	<input type="text"/>
8. Koliko ste godina bili pušač prije prestanka? Molimo da odgovor upišete u kućicu.	<input type="text"/>
9. Jeste li ikada koristili alternativne proizvode za isporuku nikotina?	DA NE
10. Konzumirate li trenutno e-cigarete ili IQOS?	DA NE
11. Jeste li ikad koristili IQOS? Ako DA , kada ste zadnji put koristili IQOS?	DA NE

Prije prestanka konzumacije IQOS-a, koliko dugo ste navedeni proizvod koristili?	
12. Jeste li ikad probali e-cigarete? Ako DA , kada ste zadnji put koristili e-cigarete? Prije prestanka konzumacije e-cigareta, koliko dugo ste navedeni proizvod koristili?	DA NE
13. Jeste li konzumirali bilo koju vrstu duhanskih proizvoda ili barem jednom udahnuli nikotinski dim u proteklih 7 dana?	DA NE
14. Koliko ste prosječno duhanskih proizvoda konzumirali dnevno u zadnja tri mjeseca?	
15. Jeste li konzumirali bilo koju vrstu duhanskih proizvoda u zadnjih 6 mjeseci?	DA NE

Prilog 5. Upute za doručak

DORUČAK

- Na dan treninga ispitanici trebaju konzumirati doručak:
zobena kaša – 50 g.
- Ispitanici ne bi trebali konzumirati nikakvu drugu hranu kako bi treninzi bili standardizirani, a rezultati što precizniji.
- U slučaju da se trening održava nakon 11 h, ispitanici mogu dva puta konzumirati zobenu kašu. Prvi put ujutro, a drugi put najmanje 1 h prije treninga.

9. ŽIVOTOPIS AUTORA I POPIS OBJAVLJENIH RADOVA

Bruno Lazinica rođen je 13. svibnja 1989. godine u Zagrebu. Osnovnoškolsko obrazovanje završio je u OŠ Trnsko u Zagrebu, nakon čega pohađa XIII. gimnaziju u Zagrebu, matematički smjer. Nakon završene srednje škole upisuje Kineziološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu na kojem završava studij i stječe akademski naziv magistra kineziologije, smjer jedrenje.

Profesionalno iskustvo stječe radom u području sporta, obrazovanja i rekreacije. Od 2019. godine zaposlen je kao nastavnik Tjelesne i zdravstvene kulture u Srednjoj školi za montažu instalacija i metalnih konstrukcija u Zagrebu. Tijekom profesionalne karijere radio je kao asistent na kolegiju Metodika kondicijske pripreme u nogometu na Fakultetu za odgojne i obrazovne znanosti u Osijeku. Također je radio kao učitelj Tjelesne i zdravstvene kulture u OŠ Pavleka Miškine u Zagrebu, kao profesor kineziologije na Fitnes učilištu te kao nogometni trener u NK Lokomotiva. Profesionalno iskustvo stječe i radom kao osobni trener i voditelj nordijskog hodanja.

Nadalje, osnivač je i direktor tvrtke Artenon d.o.o. koja se bavi razvojem digitalnih rješenja u području kineziologije, kineziterapije i javnog zdravstva. Njegov rad uključuje razvoj digitalnih platformi temeljenih na umjetnoj inteligenciji za funkcionalnu dijagnostiku, prevenciju i individualizirano programiranje tjelesne aktivnosti, integrirajući znanstvene spoznaje iz područja medicine sporta, biološke kinantropologije i funkcionalne anatomije.

Popis objavljenih radova:

1. Rakovac M, Lazinica B. Bone marrow fat and physical activity in humans: A systematic review. *Hrvatski športskomedicinski vjesnik*. 2025; 40(1): 5–20.
2. Grgic J, Lazinica B, Pedisic Z. Test-retest reliability of the 30–15 Intermittent Fitness Test: A systematic review. *Journal of Sport and Health Science*. 2021; 10(4): 413–418.
3. Grgic J, Lazinica B, Schoenfeld BJ, Pedisic Z. Test-retest reliability of the one-repetition maximum (1RM) strength assessment: A systematic review. *Sports Medicine – Open*. 2020; 6(1): 31.

4. Grgic J, Lazinica B, Garofolini A, Schoenfeld BJ, Saner NJ, Mikulic P. The effects of time of day-specific resistance training on adaptations in skeletal muscle hypertrophy and muscle strength: A systematic review and meta-analysis. *Chronobiology International*. 2019; 36(4): 449–460.
5. Grgić J, Schoenfeld BJ, Davies TB, Lazinica B, Krieger JW, Pedišić Z. Effect of resistance training frequency on gains in muscular strength: A systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*. 2018; 48(5): 1207–1220.
6. Grgic J, Trexler ET, Lazinica B, Pedisic Z. Effects of caffeine intake on muscle strength and power: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2018; 15: 11.
7. Grgić J, Lazinica B, Mikulić P, Schoenfeld B. Should resistance training programs aimed at muscular hypertrophy be periodized? A systematic review of periodized versus non-periodized approaches. *Science & Sports*. 2018; 33(3): e97–e104.
8. Grgic J, Lazinica B, Mikulic P, Schoenfeld BJ, James G. The effects of short versus long inter-set rest intervals in resistance training on measures of muscle hypertrophy: A systematic review. *European Journal of Sport Science*. 2017; 17(8): 983–993.
9. Jurina M, Lazinica B, Korda K, Sabol F. Active senior's opinion about importance of physical activity. In: Jurakić D, Rakovac M, ur. *Book of Abstracts of the 8th Conference of HEPA Europe*. Zagreb: Faculty of Kinesiology, University of Zagreb; 2017: 84.
10. Lazinica B, Dunaj M. Standardi usluge u fitnes centrima. U: *Zbornik radova 1. konferencije Zdravstvene kineziologije „Tjelesna aktivnost i javno zdravstvo“*. Split: Kineziološki fakultet Sveučilišta u Splitu; 2017: 38–44.
11. Rakovac M, Sajković D, Lazinica B. Injury occurrence in the Croatian National Ballet – A preliminary retrospective study. In: Milanović D, Sporiš G, Šalaj S, Škegro D, ur. *Proceedings of the 8th International Scientific Conference on Kinesiology – 20th Anniversary*. Zagreb: Faculty of Kinesiology, University of Zagreb; 2017: 821–824.
12. Nagy G, Lazinica B. Razlike u motoričkim sposobnostima školske djece i selekcionirane djece. U: Findak V, ur. *Zbornik radova 26. Ljetne škole kineziologa*. Zagreb: Hrvatski kineziološki savez; 2017: 243–248.
13. Kerner I, Rakovac M, Lazinica B. Leisure-time physical activity and absenteeism. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*. 2017; 68(3): 159–170.
14. Dunaj M, Lazinica B. Tjelesna aktivnost i mentalno zdravlje. U: Heimer S, ur. *Zbornik radova znanstveno-stručnog skupa „Tjelesna aktivnost i mentalno zdravlje“*. Zagreb: Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“; 2016: 33–37.