30052024

Nikotiini on myrkky

Tupakkalain uudistamiseen liittyvä kuuleminen 31.5.2024

Kirsi Vähäkangas, LKT, Toksikologian professori emerita, Itä-Suomen yliopisto

I. NIKOTIININ HAITALLISET VAIKUTUKSET TERVEYTEEN

Nikotiini on erittäin myrkyllistä

Nikotiinin myrkyllisuus on tunnettu jo kauan (1). Nikotiinia on mm. käytetty 1900-luvun alkupuolella hyönteismyrkkynä, mutta käyttö loppui lukuisten myrkytystapausten takia. Aikuisella ihmisellä pienin hengenvaarallisen myrkytyksen aiheuttanut annos on n. 60 mg (n. 1 mg/kg) (2). Lapsilla henkeä uhkaava annos on todennäköisesti aikuisten annosta pienempi. Sähkösavukkeiden ja sähkösavukenesteiden tultua markkinoilla 2007, nikotiini-myrkytysten määrä alkoi lisääntyä (3). Vuonna 2019 USA:ssa tuhansia sairastui ja kymmeniä kuoli keuhkovaurioon (EVALI eli e-cigarettes and vaping-associated lung injury) (4). Suurella osalla, mutta ei suinkaan kaikilla syyksi osoitettiin sähkösavukkeiden sisältämä tetrahydrokannabinoli ja E-vitamiiniasetaatti. Samanlaisia keuhkovaurioita löytyy edelleen nuorilla sähkösavukkeita käyttävillä.

Nikotiini vaikuttaa laajasti eri elimiin

Nikotiinin tärkein vaikutusmekanismi on sitoutuminen soluissa nikotiinisiin asetyylikoliinireseptoreihin eli nikotiinireseptoreihin (5). Nikotiinireseptoreita on kaikissa soluissa ja kaikissa elimissä. Tästä syystä nikotiinin vaikutukset elimistössä ovat hyvin laaja-alaiset.

Nikotiini aiheuttaa vaikeaa, heroiinin ja kokaiinin aiheuttamaan riippuvuuteen verrattavaa riippuvuutta.

Nikotiinin riippuvuuden mekanismit aivoissa näyttävät olevan samoja, kuin muidenkin huumeiden: Nikotiini aktivoi aivojen mielihyväratoja. Myös nikotiinin aiheuttama riippuvuus on tunnettu jo kauan (6). Riippuvuus on suhteessa nikotiinin määrään tuotteissa (7). Nuorilla aikuisilla sähkösavukkeet aiheuttavat voimakkaamman riippuvuuden kuin tavalliset savukkeet (8), ja nuorten on aikuisia vaikeampi päästä riippuvuudesta eroon (9).

Nikotiini on erittäin myrkyllistä sikiölle

Nikotiinireseptoreita on kaikissa elimissä jo hyvin varhaisesta sikiön kehityksestä lähtien (5). Nikotiinireseptorit ja niitä säätelevät tekijät osallistuvat sikiön kehityksen säätelyyn, ja ohjaavat mm. aivojen ja keuhkojen kehitystä. Nikotiini haittaa kaikkien elinten kehitystä, varsinkin aivojen ja keuhkojen (5). Tämän seurauksena äidin nikotiinialtistus raskauden aikana johtaa monien haittojen ja sairauksien lisääntymiseen syntyvällä lapsella. Tällaisia haittoja ovat mm. pienipainoisuus, kuolleena syntyminen, keuhkosairaudet, ADHD, riippuvuussairaudet, ja heikentyneet aivojen kognitiiviset kyvyt (tiedon käsittelyyn liittyvät toiminnat, mm. havaitseminen, ajattelu ja muistaminen; kyky hahmottaa ja suorittaa monimutkaisia tehtäviä, kyky hyödyntää havaintoja työssä ja arjessa selviämiseen). Aivoisssa tapahtuu pysyviä muutoksia, jotka voivat siirtyä seuraaville sukupolville (10)

Nikotiini vahingoittaa lasten ja nuorten terveyttä

Koska elimistö kehittyy vielä pitkään syntymän jälkeen (keuhkot 14-16 vuotiaaksi ja aivot vielä nuorilla aikuisillakin), johtaa lasten ja nuorten nikotiinin käyttö moniin terveysongelmiin. haitat

keuhkoissa näkyvät mm. astman, keuhkotulehdusten ja muiden keuhkosairauksien lisääntymisenä. Hermoston kehityksen häiriintyminen lisää ahdistuneisuus- ja mielialahäiriöitä nuorilla (11) ja nikotiiniriippuvuuden lisäksi muitakin riippuvuussairauksia (12), sekä heikentää kognitiivisia kykyjä (10). Kognitiivisten kykyjen heikkeneminen vaikeuttaa tällaisen henkilön selviytymistä aikuisena.

Nikotiini on syöpävaarallinen aine
Nikotiini edistää syöpäkasvainten kehittymistä ja estää syöpähoitoja (13). Soluissa nikotiini vaikuttaa, kuten tunnetut syöpää aiheuttavat aineet: nikotiini aiheuttaa soluissa kromosomivaurioita eli vahingoittaa perimää, mikä on tyypillistä syöpää aiheuttaville aineille. Nikotiini lisää solujen jakaantumista, ja verisuonten uudismuodostusta, joita tarvitaan syöpäkasvaimen kasvuun. Nikotiini myös estää ohjelmoitua solukuolemaa ja heikentää immuunisysteemin toimintaa. Nämä ovat elimistön tärkeitä suojamekanismeja syöpää vastaan. Sähkösavukehöyry aiheuttaa hiirillä keuhkosyöpää ja virtsarakon seinämän muutoksia (14). Sähkösavukkeita polttavilla ihmisillä on virtsassa rakkosyöpää aiheuttavia kemiallisia aineita. Ihmisillä rakkosyövän riski lisääntyy (15).

Nikotiini estää haavojen ja luun paranemista sekä spontaanivammojen, että leikkausten jälkeen.
Tupakointi on erittäin haitallista kirurgisille potilaille, joilla se estää kudosten paranemista ja koko elimistön toipumista, sekä lisää leikkauskuolleisuutta (16). Sekä solututkimusten (17), että ihmistutkimusten (18) perusteella nikotiini on osa ongelmaa.

Nikotiini lisää suun sairauksia
Nikotiini lisää mm. hampaiden kiinnityskudoksen sairauksia (19)

Nikotiini lisää sydän- ja verisuonitauteja ja altistaa rytmihäiriöille (20).
Sähkösavukkeet eivät ole vähemmän haitallisia sydän- ja verisuoniterveydelle kuin savukkeet, koska nikotiini aiheuttaa hapetusstressiä ja lisää tulehdusta (21).

Nikotiini lisää riskiä tyypin 2 diabetekseen
Tupakointi lisää diabetes-riskiä ja tupakoinnin aiheuttama verensokerin nousu on suhteessa savukkeiden nikotiinipitoisuuteen. Nikotiini tuhoaa haimasoluja estämällä kasvutekijää (IGF; insulin-like growth factor), joka on tärkeä haiman insuliinia tuottavien saarekesolujen erilaistumisessa ja elossa pysymisessä (22). Ihmisellä pitkäaikainen nikotiinipurukumin käyttö johtaa diabetekselle tyypillisiin muutoksiin, mm. kudosten kykyyn käyttää insuliinia (insuliiniresistenssi) (23).

Passiivinen sähkötupakointi ei ole terveellistä
Passiivisen sähkötupakoinnin mahdollisista haitoista ei ole vielä tietoa, mutta sähkösavuke-aerosolin sisältämät monet haitta-aineet herättävät huolta tässä suhteessa (24).

Nikotiini heikentää lisääntymiskykyä (25)
Tupakointi vahingoittaa aivojen hormonituotantoa sääteleviä ratoja, mikä johtaa sukupuolihormonien määrän laskuun ja seksifunktioiden häiriintymiseen. Eläimillä nikotiini vähentää testosteronia, tuhoaa siittiöiden esiasteita, ja vähentää siittiöiden määrää ja elävyyttä. Siittiöiden määrä, liikkuvuus, elävyys ja toimintakyky hedelmöityksessä on sitä pienempi, mitä suurempi on siemennesteen ja veren nikotiinipitoisuus. Samoin epämuotoisten siittiöiden määrä on suhteessa nikotiinipitoisuuteen. Eläimillä implantaatioprosessi (alkion kiinnittyminen kohdun seinään) häiriintyy nikotiinin vaikutuksesta, poikaset ovat pienempiä ja niiden määrä on pienempi. Poikasten käytös kontrolleihin verrattuna on myös muuttunut.

II. MUUTA HUOMIOITAVAA

1. Nikotiini vaikuttaa eri tavalla kehittyvään ja aikuiseen elimistöön

Kehittyvä elimistö (sikiö, lapset ja nuoret) on erityisen herkkä kaikkien haitallisten kemiallisten aineiden vaikutukselle, mukaan lukien nikotiini (5, 26). Aivot kehittyvät pitkälle aikuisuuteen ja kehityksen aikana nikotiinille altistuminen voi heikentää muistia, keskittymiskykyä, oppimista ja impulssikontrollia (27). Sikiöaikana nikotiinille altistuminen lisää riskiä nikotiiniriippuvuuteen ja muihin riippuvuussairauksiin (5, 12). Sähkösavukkeiden käyttöön liittyy nuorilla myös muiden huumeiden käyttöä (28).

2. Kuten muidenkin aineiden kohdalla nikotiinin myrkyllisyyden vakavuus riippuu annoksesta: mitä suurempi annos, sitä enemmän haittoja (1)

Nikotiinin mielihyvävaikutukselle ja addiktion syntymisen todennäköisyydelle on voitu osoittaa riippuvuus annoksesta, ja kynnysarvo, joka todennäköisesti vaihtelee yksilöstä toiseen (7, 29, 30). Savukkeita polttavien nuorten aikuisten ja aikuisten kohdalla on osoitettu, että sähkösavukkeet eivät auta vieroituksessa, vaan usein johtavat sähkösavukkeiden ja savukkeiden yhtäaikaiseen kuluttamiseen (31, 32).

Yhdessä savukkeessa on nikotiinia 13-29 mg/savuke (fressis.fi), sähkösavukenesteissä <10-40 mg/ml (duodecim.fi) ja netistä saatavissa nikotiinipusseissa tyypillisesti 4->30 mg/pussi (esim. snuus.com). Näistä nikotiinia imeytyy elimistöön vaihtelevasti riippuen käyttötavasta, ja muista tuotteen sisältämistä aineista (esim. mentoli lisää nikotiinin imeytymistä; 33).

3. Uusien tuotteiden kohdalla tieto haitoista ihmisillä kertyy vasta vähitellen

Kansanterveyden kannalta olisi tuhoisaa jäädä odottamaan kaikista eri nikotiinituotteista erikseen tehtyjä epidemiologisia tutkimuksia. Toksikologiassa uusien kemikaalien haittoja tutkitaan solu- ja eläintutkimuksissa, jotka antavat paljon hyödyllistä tietoa odotettavissa olevista mahdollisista haitoista.

Koska sähkösavukkeet ja nikotiinipussit ovat uusia tuotteita, kaikkia haittavaikutuksia ei vielä tunneta. Tämä tieto on lisääntymässä ja on sitä huolestuttavampaa mitä enemmän uusia tutkimuksia julkaistaan. Molemmista tuoteryhmistä on jo runsaasti tietoa niiden sisältämistä lukuisista haitta-aineista nikotiinin lisäksi (sähkösavukkeet: 24, 34; nikotiinipussit: 35). Sähkösavukkeet ei todellakaan ole terveystuote, vaan hengenvaarallisen keuhkovaurion (EVALI eli e-cigarette and vaping associated lung injury) lisäksi lukuisista muistakin haittavaikutuksista esim. keuhkoihin ja sydän-verisuonisysteemiin, on jo runsaasti tieteellistä näyttöä (31, 36). Sähkösavukkeissa ja nikotiinipusseissa on samoja syöpää aiheuttavia aineita kuin savukkeissa (34, 35, 37) ja sähkösavukehöyry aiheuttaa syöpää hiirillä (14). Myös keuhkosyövän suhteen on kirjallisuudessa esitetty vakavaa huolta (38).

4. Täysin voimakkaasti karsinogeenisista (syöpää aiheuttavista) nikotiinimetaboliiteista (NNN, NNK) vapaata nikotiinia ei ole

Nikotiinia eristetään tupakkakasvista tai valmistetaan synteettisesti. Tupakkakasvista eristettyyn nikotiiniin jää jäämiä nikotiinin syöpää aiheuttavista (karsinogeenisista) metaboliiteista, nitrosamiineista, joita muodostuu tupakkaa prosessoitaessa (ja savuketta poltettaessa; NNN, NNK; 39). Kemiallisesti syntetisoidussa nikotiinissa tällaisia jäämiä ei alun perin ole. Elimistössä nitrosamiineja kuitenkin muodostuu myös synteettisestä nikotiinista.

III. YHTEENVETO

- Nikotiini on erittäin vaikeaa (heroiinin ja kokaiinin veroista) riippuvuutta aiheuttava aine; merkittävä osa käyttäjistä ei pääse siitä koskaan eroon.
- Nikotiini hidastaa ja estää aivojen kehittymistä sikiöillä, lapsilla ja nuorilla, erityisesti aivojen kognitiokyvyn kehittymistä (so. monimutkaista informaation käsittelyä, kykyä hahmottaa ja suorittaa monimutkaisia tehtäviä), mikä vaikeuttaa tällaisen henkilön selviytymistä aikuisena.
- Nikotiini on syöpävaarallinen aine aiheuttaessaan syöpää aiheuttaville aineille tyypillisiä solumuutoksia ja estäessään ihmisen omaa immuunipuolustusta tunnistamasta syntyneitä syöpäsoluja, jolloin ne pääsevät kehittymään syöpätaudiksi.
- Nikotiinin haitalliset vaikutukset sydän- ja verenkiertoelimistöön, keuhkoihin, sokeritasapainoon ja elimistön korjaantumiseen solutason ja suurempien vaurioiden jälkeen rappeuttaa ja vanhentaa elimistön ennenaikaisesti.
- **On pelättävissä, että käsiteltävänä oleva lakiehdotus toteutuessaan esityksen mukaisesti lisää ja edistää väestömme nikotiinituotteiden käyttöä ja niiden aiheuttamia terveys ja sosiaalihaittoja. Tämä tulee ottaa huomioon ja sen tulee näkyä vastaavasti terveys- ja sosiaalipalvelujen lisäämisessä ja rahoituksessa.**

Viitteet

1. Casarett and Doull’s The basic science of poisons. Fourth edition 1993. McGraw-Hill, Inc.

2. Lee JE, Jang TC, Seo YW. Unintentional fatal toxicity due to nicotine chewing gum: A case report. Medicine 2022;101:43(e31225).

3. Jalkanen V, Ville Värelä V , ja Jari Kalliomäki J. Sähkötupakkanesteen itsetuhoinen käyttö. Duodecim 2016; 132:1480–1483

4. Tituana NY, Clavijo CG, Espinoza EF, Tituana VA. E-cigarette use-associated lung injury (EVALI). Pneumologie 2024; 78: 58–69

5. Vähäkangas K, Ekblad M: Nikotiinin vaikutus sikiön kasvuun ja kehitykseen. Suomen Lääkärilehti 2021, 76: 2793 – 2799.

6. Kiianmaa K, Salminen O: Nikotiinin farmakologiset vaikutukset. Kirjassa Tupakka- ja nikotiiniriippuvuus (toim. Heloma A ym.). Duodecim 2022.

7.Goldenson NI, Leventhal AM, Stone MD et al. Associations of E-Cigarette Nicotine Concentration and Subsequent Cigarette Smoking and Vaping Levels in Adolescents. JAMA Pediatr. 2017, 171: 1192–1199.

8. Cristol BA, Clendennen SL, Hebert ET, Harrell MB. Nicotine dependence among young adults: Comparing exclusive ENDS users to exclusive cigarette smokers. Addict Behav. 2024, 149:107897.

9. Adams ZW, Kwon E, Aalsma MC, Zapolski TCB, Dir A, Hulvershorn LA. Clinical Perspective: Treatment of adolescent e-cigarette use – limitations of existing nicotine use disorder treatment and future directions for e-cigarette use cessation. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2021, 60: 14–16.

10. Castro EM, Lotfipour S, Leslie FM. Nicotine on the developing brain. Pharmacol Res. 2023, 190: 106716.

11. Laviolette SR. Molecular and neuronal mechanisms underlying the effects of adolescent nicotine exposure on anxiety and mood disorders. Neuropharmacology. 2021, 184: 108411.

12. Heinly A, Walley S. The nicotine and tobacco epidemic among adolescents: new products are addicting our youth. Curr Opin Pediatr. 2023, 35: 513-521.

13. Vähäkangas K: Nikotiinin yhteys syöpään. Kirjassa Tupakka- ja nikotiiniriippuvuus (toim. Heloma A ym.). Duodecim 2022.

14. Tang M, Wu X, Lee H, Xia Y , Deng F, Moreira AL, Chen L, Huang WC, Lepor H. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. PNAS 2019, 116: 21727–21731.

15. Bandara NA, Zhou XR, Alhamam A, Black PC, St-Laurent M-P. The genitourinary impacts of electronic cigarette use: a systematic review of the literature World J Urol. 2023, 41: 2637-2646.

16. Kyrö A, Pesonen J, Viljakka M, Huusari H, Sand J. Savuttomuuden hyödyt leikkauspotilaille. Duodecim 2016, 132: 2295-2297.

17. Heikkinen J, Tanner T, Bergmann U, Palosaari S, Lehenkari P. Cigarette smoke and nicotine effect on human mesenchymal stromal cell wound healing and osteogenic differentiation capacity. Tob. Induc. Dis. 2024, 22: 54 .

18. Marin VP, Pytynia KB, Howard N Langstein HN et al. Serum cotinine concentration and wound complications in head and neck reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2008, 121: 451-457.

19. Ye D, Rahman I. Emerging Oral Nicotine Products and Periodontal Diseases. International Journal of Dentistry 2023, Article ID 9437475

20. Sansone L, Milani F, Fabrizi R, Belli M, Cristina M, Zagà V, de Iure A, Cicconi L, Bonassi S, Russo P. Nicotine: From Discovery to Biological Effects. Int J Mol Sci. 2023, 24: 14570.

21. La Rosa G, Vernooij R, Qureshi M, Polosa R, O'Leary R. Clinical testing of the cardiovascular effects of e-cigarette substitution for smoking: a living systematic review. Intern Emerg Med. 2023, 18: 917-928.

22. Chen Z, Liu X-a, Kenny PJ. Central and peripheral actions of nicotine that influence blood glucose homeostasis and the development of diabetes. Pharmacol Res 2023, 194: 106860.

23. Eliasson B, Taskinen MR, Smith U. Long-term use of nicotine gum is associated with hyperinsulinemia and insulinresistance. Circulation. 1996, 94: 878-881.

24. Eshraghian EA, Al-Delaimy WK. A review of constituents identified in e-cigarette liquids and aerosols. Tob. Prev. Cessation 2021, 7: 10.

25. Montjean D, Page M-HG, Belanger M-C, Benkhalifa M, Miron P. An overview of E-cigarette impact on reproductive health. Life 2023, 13: 827.

26. Ren M, Lotfipour S, Leslie F. Unique Effects of Nicotine Across the Lifespan Pharmacol Biochem Behav. 2022, 214: 173343.

27. Yuan M, Cross SJ, Loughlin SE, & Leslie FM. Nicotine and the adolescent brain. J Physiol 2015, 593: 3397–3412.

28. Hernández-Pérez A, García-Gómez L, Robles-Hernández R, Thirión-Romero I, Osio-Echánove J, Rodríguez-Llamazares S, Baler R, Pérez-Padilla R. Addiction to Tobacco Smoking and Vaping. Rev Invest Clin. 2023, 75: 158-168.

29. Benowitz NL, Henningfield JE. Reducing the nicotine content to make cigarettes less addictive. Tob Control 2013; 22: i14–i17.

30. MacLean RR, DeVito EE, Eid T, Parida S, Gueorguieva R, Sofuoglu M. Threshold dose for intravenous nicotine self-administration in young adult non-dependent smokers Psychopharmacology (Berl). 2021; 238: 2083-2090.

31. Rose JJ, Krishnan-Sarin S, Exil VJ, Hamburg NM, Fetterman JL, Ichinose F, Perez-Pinzon MA, Rezk-Hanna M, Williamson E. Cardiopulmonary Impact of Electronic Cigarettes and Vaping Products: A Scientific Statement From the American Heart Association Circulation. 2023, 148: 703-728.

32. Selya AS, Dierker L , Rose JS, Hedeker D, Mermelstein RJ. The Role of Nicotine Dependence in E-Cigarettes' Potential for Smoking Reduction. Nicotine & Tobacco Research 2018, 20: 1272–1277.

33. Squier CA, Mantz MJ, Wertz PW. Effect of menthol on the penetration of tobacco carcinogens and nicotine across porcine oral mucosa ex vivo. Nicotine Tob Res. 2010, 12: 763-767.

34. Cheng T. Chemical evaluation of electronic cigarettes. Tob Control 2014, 23: ii11–ii17.

35. Mallock-Ohnesorg N, Rinaldi S, Malke S, Dreiack N, Pieper E, Laux P, Schulz T, Zimmermann R, Luch A. Oral nicotine pouches with an aftertaste? Part 1: screening and initial toxicological assessment of flavorings and other ingredients. Arch Toxicol. 2023, 97:2357-2369.

36. Hamberger ES, Halpern-Felsher B. Vaping in adolescents: epidemiology and respiratory harm. Curr Opin Pediatr. 2020, 32: 378–383.

37. Andrikopoulos GI, Farsalinos K, Poulas K. Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS) and Their Relevance in Oral Health Toxics 2019, 7: 61.

38. Bracken-Clarkle D, Kapoor D, Baird A-M, Buchanan PJ, Gately K, Cuffe S, Finn S. Vaping and lung cancer - A review of current data and recommendations. Lung Cancer. 2021, 153:11-20.

39. Hecht SS, Hoffmann D. Tobacco-specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. Carcinogenesis. 1988, 9: 875-884.