

# Metody oceny narażenia na dym tytoniowy

## Methods for assessment exposure to tobacco smoke

Luiza Kupis<sup>1, 2</sup>, Andrzej Krupienicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Podstaw Pielęgniarstwa Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Warszawie

### STRESZCZENIE

Palenie tytoniu należy do najważniejszych czynników ryzyka chorób układu krążenia, układu oddechowego i nowotworów, w związku z czym jest również jednym z najpoważniejszych współczesnych zagrożeń cywilizacyjnych. Istnieje więc potrzeba monitorowania narażenia ludzi na dym tytoniowy, by móc odpowiednio wcześniej wdrożyć działania profilaktyczne lub rozpocząć leczenie chorób odtytoniowych.

Celem pracy była charakterystyka metod oceny narażenia na dym tytoniowy. Badany materiał stanowiła analiza dostępnego piśmiennictwa dotyczącego oceny narażenia na dym tytoniowy, wyszukanego w bazie PubMed. Istnieje wiele metod oceny narażenia na dym tytoniowy. Wybór metody oceny ekspozycji odpowiedniej do potrzeb danego projektu badawczego, ze względu na ograniczenia specyficzne dla każdej z nich, zależy głównie od wielkości badanej próby, możliwości technicznych, nakładów finansowych oraz ograniczeń czasowych. Badania dotyczące określenia stopnia ekspozycji na dym tytoniowy powinny być prowadzone za-

równo w celach zapobiegawczych, jak i diagnostycznych.

*Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (6), 322–326*

**Słowa kluczowe:** dym tytoniowy, ocena narażenia, biomarkery

### ABSTRACT

Smoking is a major risk factor for cardiovascular diseases, respiratory diseases and many types of cancers. That is why it is the most dangerous public menace. It is necessary to monitor tobacco smoke exposure to prevent smoking related diseases and to be able starting treatment early. Objective was to describe methods for assessing exposure to tobacco smoke. The material was an analysis of articles found in PubMed database. There are many methods for assessing exposure to tobacco smoke. Selection depends on examined sample size, technical capabilities, costs and time constraints. Tobacco smoke exposure should be measured for diagnostic and prevention purposes.

*Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (6), 322–326*

**Key words:** tobacco smoke, exposure assessment, biomarkers

### WPROWADZENIE

Palenie tytoniu należy do najważniejszych czynników ryzyka chorób układu krążenia, układu oddechowego i nowotworów, w związku z czym jest też jednym z najpoważniejszych współczesnych zagrożeń cywilizacyjnych. Na podstawie danych opublikowanych w 2007 roku w raporcie *World Health Statistics* Światowej Organi-

zacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) można wnioskować, że umieralność z powodu chorób, których głównym czynnikiem ryzyka jest palenie tytoniu, będzie się zwiększała. Światowa Organizacja Zdrowia podaje, że w 2005 roku zanotowano 5,4 mln zgonów z powodu chorób odtytoniowych oraz przewiduje, że w 2015 roku liczba ta wzrośnie do 6,4 mln, a w 2030 roku — do 8,3 mln [1].

Istnieje zatem niezmiennie aktualna potrzeba monitorowania narażenia na dym tytoniowy zarówno aktywnych palaczy, jaki i osób narażonych na środowiskowy dym tytoniowy (ETS, *environmental tobacco smoke*), czyli

### Adres do korespondencji:

mgr Luiza Kupis  
Zakład Podstaw Pielęgniarstwa  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. E. Ciołka 27, 01–445 Warszawa  
e-mail: luizakupis@wp.pl

tak zwanych biernych palaczy, by móc odpowiednio wcześniej wdrożyć działania profilaktyczne lub rozpocząć leczenie chorób odtytoniowych.

Dym powstaje wskutek niecałkowitego spalania tytoniu. Jego skład jest wynikiem zachodzących w tym czasie reakcji — pirolizy, piro-syntezy i destylacji [2]. Wyróżnia się główny strumień dymu (MS, *mainstream smoke*) oraz strumień boczny (SS, *sidestream smoke*) powstający w przerwach między zaciąganiem [2]. Osoby niepalące są narażone na ETS, który jest sumą bocznego (80–96%) i części głównego strumienia dymu wydychanego przez palacza do otaczającego powietrza (4–20%) [2].

Skład jakościowy dymu tytoniowego jest bardzo złożony. Stanowi go około 4000 związków chemicznych i kilkadziesiąt substancji, których dotąd nie zidentyfikowano. Jest on mieszaniną składającą się z fazy gazowej i cząstkowej. Faza gazowa MS składa się między innymi z: azotu, tlenu, tlenku i dwutlenku węgla, tlenków azotu, amoniaku, cyjanowodoru, węglowodorów, ketonów, amin, zasad organicznych, lotnych N-nitrozoamin, nikotyny, kotyniny i wolnych rodników. W skład fazy cząstkowej wchodzi alkaloidy pirydynowe, do których należy nikotyna stanowiąca 85–90% ogólnej masy alkaloidów. Pozostałe składniki to: wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, fenole, alkohole, kwasy organiczne, fitosterole, składniki nieorganiczne (potas, wapń, nikiel, ołów, selen, kadm, cynk), pierwiastki promieniotwórcze, N-nitrozoaminy swoiste dla tytoniu i wolne rodniki. Tytoń zawiera wiele substancji dodatkowych, często o zastrzeżonym składzie chemicznym, stosowanych na przykład do poprawienia właściwości smakowo-aromatycznych tytoniu i zmniejszenia drażniącego działania dymu [2].

Celem pracy jest charakterystyka metod oceny narażenia na dym tytoniowy. Przeanalizowano w niej piśmiennictwo dotyczące oceny narażenia na dym tytoniowy wyszukane w bazie PubMed.

## METODY OCENY NARAŻENIA NA DYM TYTONIOWY

Istnieje wiele metod oceny narażenia na dym tytoniowy. Wyróżnia się pomiary bezpośrednie, pośrednie i zastępcze [2]. Bezpośrednimi metodami oceny narażenia na dym tytoniowy są pomiary stężenia biomarkerów [2]. Biomarker to związek oznaczany w celu oceny interakcji żywego organizmu z ksenobiotykiem (substancją obcą). Wyróżnia się biomarkery narażenia (ekspozycji), efektu i wrażliwości [2]. *National Research Council* określił podstawowe kryteria, jakie powinny spełniać markery narażenia na ETS; są to:

- specyficzność lub prawie specyficzność, tak by inne źródła narażenia nie miały wpływu na ich poziom;
- łatwość oznaczenia;
- możliwość zastosowania w odniesieniu do różnych produktów tytoniowych;
- stały stosunek do innych interesujących składników ETS [3].

O przydatności biomarkerów decyduje dokładność pomiaru analitycznego w płynie ustrojowym służąca ocenie ilości pobranego przez organizm związku chemicznego, będącego składnikiem dymu tytoniowego. Istnieją jednak różnice w zakresie czułości wykrywania między poszczególnymi metodami analitycznymi, co ma znaczenie na przykład podczas porównywania wyników otrzymanych różnymi metodami. Na wynik badania wpływają również indywidualne różnice w toksykokinetyce oraz inne źródła narażenia, na przykład zanieczyszczenie środowiska naturalnego czy dieta [2, 4]. Istotnym ograniczeniem biomarkerów jest fakt, że pomiar ich stężenia umożliwiający ocenę narażenia na dym tytoniowy musi być przeprowadzony w krótkim czasie od ekspozycji ze względu na stosunkowo krótki biologiczny okres półtrwania tych związków.

Najczęściej wykorzystywane w badaniach naukowych biomarkery narażenia na dym tytoniowy to nikotyna i jej metabolit — kotynina. Stężenie tych biomarkerów oznacza się we krwi, ślinie, moczu, mleku matek karmiących oraz we włosach [2, 5, 6]. W tym celu wykorzystuje się kilka metod: radioimmunologiczną (RIA, *radioimmunoassay*), chromatografię gazową (GC, *gas chromatography*), wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC, *high performance liquid chromatography*), chromatografię gazową sprzężoną ze spektrometrią mas (GC/MS, *gas chromatography/mass spectroscopy*) [2]. Inne biomarkery stosowane do oceny narażenia na dym tytoniowy to: karboksyhemoglobina, tiocyjaniiny, 1-hydroksypiren, N-nitrozoaminy, addukty 4-aminobifenyl z hemoglobina, addukty wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych z albuminą, addukty B(a)P z DNA oraz mutagenność moczu [2].

Najczęściej stosowanym w badaniach biomarkerem, ze względu na stosunkowo długi okres półtrwania oraz dużą specyficzność dla dymu tytoniowego (tab. 1), jest kotynina. Mocz i ślina, zważywszy na nieinwazyjną metodę pobrania próbki, wydają się najbardziej uniwersalnym materiałem do badań. Stężenie kotyniny w moczu jest 5–6 razy wyższe niż w surowicy lub ślinie, co pozwala na zastosowanie prostszych metod analitycz-

**Tabela 1. Charakterystyka wybranych markerów narażenia na dym tytoniowy (na podstawie [2, 7])**

Biomarker	Materiał do badań	Specyficzność	Czułość	Czas półtrwania ( $t_{1/2}$ )	Okres oceny narażenia
Nikotyna	Krew, mocz, ślina, włosy	Duża	Duża	Ok. 2 h	Kilka godzin
Kotynina	Krew, mocz, ślina, smółka, włosy	Duża	Duża	16–20 h	Do 3 dni
Tiocyaniany	Krew, mocz, ślina	Mała	Mała	3–14 dni	Kilka tygodni
Karboksyhemoglobina	Krew	Mała	Mała	0,5 h	Kilka godzin
Tlenek węgla	Wydychane powietrze	Mała	Mała	2–3 h	Kilka godzin

nych. Ograniczenie stanowi jedynie fakt, że stężenie tego biomarkera w moczu zależy od funkcji nerek, dlatego sugeruje się przeliczanie jego stężenia względem zawartości kreatyniny w moczu [7, 8].

Pomiary pośrednie obejmują narażenie na ETS w środowisku domowym i w miejscu pracy poprzez pomiary stężeń składników dymu tytoniowego w środowisku pomieszczeń zamkniętych (stacjonarnych pomiarów powietrza). Stężenie składników zależy od liczby palaczy, liczby wypalonych papierosów, wielkości pomieszczenia, wentylacji i czasu ekspozycji [2].

Najczęściej oznaczany i najbardziej swoisty składnik ETS to nikotyna w fazie parowej. Pomocnym markerem jest masa polidispersyjnych cząstek stałych (RSP, *respirable suspended particulates*), choć nie jest to marker specyficzny dla dymu tytoniowego. Innym źródłem RSP jest spalanie drewna, gazu i oleju opałowego, jednak poziom RSP produkowany z tych źródeł jest dużo mniejszy niż ten w czasie palenia tytoniu. Dokonywano również pomiarów innych składników ETS, na przykład wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych czy tlenu węgla. Ze względu na wysokie koszty badań, konieczność dysponowania specjalistyczną aparaturą analityczną oraz istnienie innych źródeł emisji tych związków badania te nie należą jednak do rutynowych [2].

Zastępczą formą oceny narażenia na dym tytoniowy są badania ankietowe. Narzędziem jest kwestionariusz ankiety dotyczący nałogu palenia tytoniu, określający stopień ekspozycji zarówno aktywnych, jaki i biernych palaczy. Badany sam ocenia stopień narażenia. Wiarygodność wyników w dużej mierze zależy od prawidłowo zadawanych pytań i uwzględnienia w nich wszystkich aspektów badanego zjawiska [2].

W większości badań, w których kotyninę lub inny biomarker wykorzystywano jako wskaźnik narażenia na dym tytoniowy, wielkość ekspozycji oceniano na podstawie danych z kwestionariusza ankiety, głównie

ze względu na brak możliwości pomiaru stężenia nikotyny w otaczającym powietrzu. Dane uzyskane z ankiet i analiza stężeń badanego biomarkera pozwalały na podział badanej populacji na 3 grupy: 1. — osoby niepalące i nienarażone na ETS, 2. — biernych palaczy, 3. — aktywnych palaczy [9–12]. Rozróżnienie to przeważnie jest mniej jednoznaczne w grupach 1. i 2. Przyczyną mogą być indywidualne różnice w zakresie metabolizmu danych związków, pory dnia pobierania próbki, mało czułe metody analityczne oznaczania niskich stężeń badanych związków oraz świadome lub nieświadome zafałszowanie danych dotyczących statusu palenia tytoniu przez badanych.

Oznaczenie nikotyny i kotyniny jako biomarkerów narażenia na dym tytoniowy wykorzystano w wielu badaniach poświęconych ocenie narażenia na bierne palenie noworodków i dzieci [13, 14].

Istnieją badania różnicujące grupę aktywnych palaczy z osobami, które nigdy nie paliły tytoniu i osobami, które zaprzestały palenia, za pomocą pomiaru tlenu węgla w wydychanym powietrzu przenośnym urządzeniem Smokerlyzer [15].

W wielu badaniach epidemiologicznych, w których analizuje się narażenie na dym tytoniowy, podstawami są jedynieankiety i wywiady, a oznaczanie biomarkerów i stacjonarne pomiary powietrza, jeśli są wykonywane, stanowią uzupełnienie otrzymanych wyników. Uwarunkowane jest to zarówno trudnościami technicznymi związanymi z przeprowadzeniem specjalistycznych pomiarów, ograniczeniami czasowymi i finansowymi, jak i wynika z samych ograniczeń biomarkerów i stacjonarnych pomiarów powietrza omówionych wcześniej.

W badaniach poświęconych zależności między stopniem narażenia na dym tytoniowy a jego szkodliwością wyrażoną wystąpieniem lub stopniem zaawansowania choroby, której głównym czynnikiem ryzyka jest palenie tytoniu, poziom ekspozycji określano niemal wyłącznie

za pomocą kwestionariusza ankiety. Analizowano wiele zmiennych charakteryzujących palenie tytoniu, a niekiedy przyjmowano pewne uogólnienia, by ocena stopnia narażenia była precyzyjna.

Najczęstszą formą uzależnienia od tytoniu jest palenie papierosów. Pozostałe, tj. palenie cygar i fajek, nie są tak powszechne. Dlatego badania, w których ocenia się szkodliwość wpływu dymu tytoniowego na organizm człowieka, w znacznej większości skupiają się na tej jednej formie uzależnienia.

Określając stopień ekspozycji, brano przede wszystkim pod uwagę liczbę papierosów wypalanych w ciągu doby i długość trwania nałogu [16, 17], a ponadto: wiek, w którym badany zaczął palić [18, 19], czas, jaki upłynął od zaprzestania palenia w przypadku byłych palaczy [20–22], bierne palenie [23, 24]. W niektórych badaniach uwzględniano także palenie papierosów z filtrem lub bez [25, 26], głębokość wdychania dymu tytoniowego [27] oraz czas, jaki upłynął od przebudzenia do wypalenia pierwszego papierosa [28].

W większości badań wszystkie te parametry rozważano oddzielnie. W niektórych pracach połączono dwa z nich — liczbę paczek papierosów wypalanych w ciągu doby i długość trwania nałogu w latach, tj. w paczkolatach, będących iloczynem tych parametrów [16, 17]. Jednak niektórzy autorzy zauważają, że bardziej precyzyjną wielkością byłoby zestawienie papierosolata, ponieważ liczba papierosów w paczce może być różna w zależności od kraju, daty produkcji lub marki. Ogólnie przyjmuje się, że paczka zawiera 20 sztuk papierosów, ale niektórzy badani mogli to przeoczyć. Część mogła upraszczać podawane dane, na przykład zaokrąglając 25 papierosów do 1 paczki. Dlatego iloczyn papierosów wypalanych w ciągu doby i długości trwania nałogu w latach byłby dokładniejszym pomiarem [29].

Indrayan i wsp. [29], na podstawie szczegółowej analizy dostępnego piśmiennictwa, opracowali wskaźnik będący wypadkową kilku zmiennych charakteryzujących palenie tytoniu, który ma precyzyjnie określać stopień narażenia na dym tytoniowy na podstawie danych możliwych do uzyskania za pomocą kwestionariusza ankiety i wywiadu z badanymi. Uzyskano wzór — prosty wskaźnik palenia (*simple index of smoking*) [29]:

$$S = (3 - \frac{a}{15}) \times \frac{1}{2} \times \sqrt{\sum_{p,i,n,x_i} - 0,5} - y$$

gdzie: a — wiek rozpoczęcia palenia; x — liczba papierosów wypalanych w ciągu doby przez n lat; i = 1, 2, ..., gdzie i to liczba okresów w życiu badanego

z różnym modelem palenia tytoniu; p — proporcja szkodliwości innej formy palenia tytoniu w porównaniu ze szkodliwością palenia tradycyjnych papierosów; y — lata, które upłynęły od zaprzestania palenia.

Założenia, na podstawie których autorzy opracowali wzór, mają charakter wyłącznie spekulatywny i nie są oparte na jakichkolwiek obiektywnych danych wyjściowych.

## PODSUMOWANIE

W dostępnym piśmiennictwie opisano wiele metod oceny stopnia narażenia na dym tytoniowy. Metody bezpośrednie polegają na badaniu stężenia biomarkerów w materiale biologicznym badanych osób. Metody pośrednie służą ocenie stężenia składników dymu tytoniowego występujących w powietrzu w środowisku osób objętych badaniem. Natomiast metody zastępcze są oparte na analizie kwestionariuszy ankiet, czyli informacjach o stopniu ekspozycji ocenianym przez badanych. Pomiary bezpośrednie i pośrednie są bardziej obiektywne niż dane z ankiet, jednak w badaniach epidemiologicznych na szerszą skalę są rzadko wykorzystywane, głównie z powodu trudności technicznych.

Wybór metody oceny ekspozycji odpowiedniej do potrzeb danego projektu badawczego, ze względu na ograniczenia specyficzne dla każdej z nich, zależy głównie od wielkości badanej próby, możliwości technicznych, nakładów finansowych oraz ograniczeń czasowych. By zobiektywizować i uwiarygodnić ocenę stopnia narażenia na dym tytoniowy deklarowaną przez badanych, autorzy analizowali wiele zmiennych charakteryzujących palenie tytoniu. W jednej z publikacji opracowali złożony wzór będący wypadkową kilku zmiennych i zachęcają do stosowania go w praktyce oraz ewentualnego ulepszenia [29]. Celem wszystkich metod oceny narażenia na dym tytoniowy jest uzyskanie informacji o stopniu ekspozycji badanych, które pozwolą przewidzieć stopień nasilenia efektów szkodliwego działania dymu tytoniowego. Badania dotyczące określenia stopnia ekspozycji na dym tytoniowy powinny być wykonywane w celach zarówno zapobiegawczych, jak i diagnostycznych. Ilościowa ocena narażenia na dym tytoniowy może umożliwić oszacowanie ryzyka wystąpienia oraz stopnia nasilenia chorób odtytoniowych.

Nie istnieje dobra obiektywna metoda oceny narażenia na dym tytoniowy, mająca odzwierciedlenie w skutkach klinicznych jego działania. Zachęca to do dalszych poszukiwań i badań nad zależnością między stopniem

narażenia na dym tytoniowy a skutkami klinicznymi ekspozycji. Zapewne, zważywszy na różnorodność chorób, na których wystąpienie i nasilenie kliniczne wpływa palenie tytoniu, opracowanie jednego uniwersalnego wskaźnika może być po prostu niemożliwe.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

- World Health Organization. World Health Statistics 2007. WHO, Geneva 2007: 12.
- Piekoszowski W., Florek E. Markery narażenia na dym tytoniowy. Katedra i Zakład Toksykologii Akademii Medycznej w Poznaniu, Poznań 2001.
- National Research Council. Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects. Committee on Passive Smoking. Board on Environmental Studies and Toxicology. National Academy Press, Washington 1986.
- Benowitz N.L. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol. Rev.* 1996; 18: 188–204.
- Al-Delaimy W.K. Hair as a biomarker for exposure to tobacco smoke. *Tob. Control* 2002; 11: 176–182.
- Koszowski B., Czogała J., Noniewicz M.Ł. i wsp. Zastosowanie oznaczeń nikotyny we włosach jako narzędzia do oceny narażenia na dym tytoniowy. *Przegl. Lek.* 2008; 65: 696–699.
- SRNT (Society for Research on Nicotine and Tobacco). Subcommittee on Biochemical Verification. Biochemical verification of tobacco use and cessation. *Nicotine Tob. Res.* 2002; 4: 149–159.
- National Cancer Institute. Smoking and tobacco control monographs. Monograph 10: health effects of exposure to environmental tobacco smoke. <https://pubs.cancer.gov/ncip/detail.aspx?prodid=M307>, 1999.
- Jarvis M.J., Russell M.A.H., Benowitz N.L. i wsp. Elimination of cotinine from body fluids: implications for noninvasive measurement of tobacco smoke exposure. *Am. J. Public Health* 1988; 78: 696–698.
- Kowalska M., Trypień K., Wielkoszyński T. i wsp. Ocena narażenia na dym tytoniowy w populacji młodych osób dorosłych. *Probl. Hig. Epidemiol.* 2008; 89: 521–525.
- Trypień K., Wielkoszyński T., Szumska M. Zastosowanie nieinwazyjnych metod do oceny narażenia na dym tytoniowy studentów medycyny. *Przegl. Lek.* 2009; 66: 899.
- Wall M.A., Johnson J., Jacob P. i wsp. Cotinine in the serum, saliva, and urine of nonsmokers, passive smokers, and active smokers. *Am. J. Public Health* 1988; 78: 699–701.
- Polańska K., Hanke W., Sobala W. i wsp. Prenatalna i postnatalna ekspozycja dzieci na środowiskowy dym tytoniowy. *Przegl. Lek.* 2009; 66: 554–557.
- Sabanty W., Brózik H. Wybrane wskaźniki stanu zdrowia oraz stężenie kotyniny w moczu chłopców z łódzkich szkół podstawowych narażonych na działanie dymu tytoniowego w środowisku domowym. Część 1. Kotynina jako wskaźnik narażenia na działanie dymu tytoniowego (palenie bierne). *Przegl. Pediatr.* 2004; 34: 52–59.
- Domagała-Kulawik J., Chądzyński R., Moes A. i wsp. Ocena przydatności tlenku węgla w powietrzu wydychanym. *Przegl. Lek.* 2009; 66: 632–635.
- Lee Y.H., Shin M.H., Kweon S.S. i wsp. Cumulative smoking exposure, duration of smoking cessation, and peripheral arterial disease in middle-aged and older Korean men. *BMC Public Health* 2011 Feb 11; doi: 10.1186/1471-2458-11-94 [złożone do druku].
- Price J.F., Mowbray P.I., Lee A.J. i wsp. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 344–353.
- Hegmann K.T., Fraser A.M., Keaney R.P. i wsp. The effect of age at smoking initiation on lung cancer risk. *Epidemiology* 1993; 4: 444–448.
- Hirao T., Nelson H.H., Ashok T.D. i wsp. Tobacco smoke-induced DNA damage and an early age of smoking initiation induce chromosome loss at 3p21 in lung cancer. *Cancer Res.* 2001; 61: 612–615.
- Critchley J.A., Capwell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003; 290:86–97.
- Peto R., Darby S., Deo H. i wsp. Smoking, smoking cessation and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000; 321: 323–329.
- van Domburg R.T., Meeter K., van Berkel D.F. i wsp. Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: a 20-year follow up study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 878–883.
- He Y., Lam T.H., Jiang B. i wsp. Passive smoking and risk of peripheral arterial disease and ischemic stroke in Chinese women who never smoked. *Circulation* 2008; 118: 1535–1540.
- Howard G., Wagenknecht L.E., Burke G.L. i wsp. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998; 279: 119–124.
- Castelli W.P., Garrison R.J., Dawber T.R. i wsp. The filter cigarette and coronary heart disease: the Framingham study. *Lancet* 1981; 2: 109–113.
- Stellman S.D., Muscat J.E., Hoffmann D. i wsp. Impact of filter cigarette smoking on lung cancer histology. *Prev. Med.* 1997; 26: 451–456.
- Prescott E., Hippe M., Schnohr P. i wsp. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316: 1043–1047.
- Luo Z., Alvarado G.F., Hatsukami D.K. i wsp. Race differences in nicotine dependence in the Collaborative Genetic study of Nicotine Dependence (COGEN). *Nicotine Tob. Res.* 2008; 10: 1223–1230.
- Indrayan A., Kumar R., Dwivedi S. A simple index of smoking. COBRA Preprint Series 2008. <http://biostats.bepress.com/cobra/ps/art40>.