

Røyking og koronar hjertesykdom

Røyking øker risikoen for å utvikle koronar hjertesykdom både hos menn og kvinner.

Flere epidemiologiske studier har vist et tilnærmet lineært forhold mellom røyking og koronar sykdom og dødelighet. Risikoen er mer enn fordoblet, og hos yngre individer er dette særlig uttalt.

Røykere er yngre enn ikke-røykere når de får sitt første hjerteinfarkt, flere er menn og bakvegginfarkter er hyppigere. Okklusjoner i høyre koronararterie finnes oftere, og lesjonene er mer trombogene enn aterosklerotiske. Dette kan delvis skyldes det spesielle blodstrømsmønsteret i høyre koronararterie. Passiv røyking er skadelig, og den gunstige effekten av røykestopp inntreffer raskt både hos pasienter og hos friske individer.

Røyking forårsaker vasokonstriksjon av koronararteriene, endotel funksjonen er skadet, fibrinolysen forstyrret og blodplatene er aktivert. I en eksperimentell modell *ex vivo* var trombevolumet i blod fra røykere dobbelt så stort som det som ble funnet hos ikke-røykere. Røykere er også insulinresistente og risikoen for å utvikle diabetes mellitus er økt.

Røyking øker risikoen for koronar hjertesykdom, og flere undersøkelser har vist at risikoen for sykdom/død øker med antall røykte sigaretter (1–4). I større materialer har røykere hatt en relativ risiko for koronar hjertesykdom som har ligget på vel 2,0 i forhold til ikke-røykere (2–4), og i noen studier er det funnet enda høyere verdier hos kvinner (2, 5) (tab 1). En større svensk undersøkelse har imidlertid dokumentert at selv et få antall sigaretter per dag er farlig (6). 6 879 middelaldrende presumptivt friske menn (47–55 år) ble inkludert og fulgt i 11,8 år. Justert oddsratio for koronar hjertesykdom (fatal og ikke-fatal) hos dem som røykte 1–4 sigaretter/dag var 2,8 (95 % konfidensintervall (KI) 1,7–4,7), men risikoen økte ikke ytterligere hos dem som røykte flere sigaretter. Disse funn står imidlertid i kontrast til dem som er funnet i en annen undersøkelse hvor 117 006 kvinnelige sykepleiere (30–55 år) ble fulgt i 12 år (7). Ved inklusjonen i studien hadde ingen av dem symptomer på koronar hjertesykdom eller slag. Justert oddsratio for koronar hjertesykdom (fatal og ikke-fatal) var 1,94 (95 % KI 1,23–3,08) hos dem som hadde røykt 1–4 sigaretter/dag, og det var deretter et nærmest lineært forhold mellom et ytterligere forbruk av sigaretter

Knud Landmark

k.h.landmark@ioks.uio.no

Institutt for farmakoterapi

Postboks 1065 Blindern

0316 Oslo

Landmark K.

Smoking and coronary heart disease.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1710–2.

Background. Smoking increases the risk of developing coronary heart disease in men and women.

Materials and methods. Several epidemiological studies have demonstrated an almost linear relationship between smoking and coronary heart mortality and morbidity, the risk being more than twofold and most pronounced in younger individuals.

Results. Smokers are younger than non-smokers when they suffer their first myocardial infarction, more of them are males, and they experience more frequently posterior infarcts. They are likely to develop right coronary occlusions, the lesions being rather thrombogenic than atherosclerotic. This phenomenon may partly be related to the specific flow pattern in the right coronary artery. Passive smoking is harmful. Quitting smoking in patients and in healthy individuals reduces the risk markedly within a short period of time.

Interpretation. Smoking causes vasoconstriction of coronary arteries, and endothelial function as well as fibrinolysis is impaired while platelets are activated. A human *ex-vivo* experimental model has shown that the thrombus volume was increased twofold in blood from smokers at shear forces that are found in moderately stenosed coronary arteries. In addition, smokers are insulin-resistant and at increased risk of developing diabetes mellitus.

☞ Se også side 1669

og oddsratio. Ved ≥ 45 sigaretter/dag var oddsratio for koronar hjertesykdom hele 5,74 (95 % KI 3,36–9,81).

Også sigarrøyking er forbundet med økt risiko for koronar hjertesykdom. Den relative risikoen for dem som røykte < 5 sigarer/dag og > 5 sigarer/dag var henholdsvis 1,20 ($p = 0,02$) og 1,56 ($p < 0,001$) (8).

I en prospektiv undersøkelse som omfattet vel 26 000 norske menn og kvinner, var dødsrisiko for hjerteinfarkt blant røykere i forhold til ikke-røykere firedoblet for menn i alderen 35–54 år (9). For menn i alderen 55–69 år var forholdet 1,4 : 1, de tilsvarende forholdstall for kvinner i aldersgruppen 35–54 år og 55–69 år var henholdsvis 1,8 : 1 og 1,2 : 1. I en engelsk pasient-kontrollundersøkelse som omfattet 13 926 pasienter med et nylig gjennomgått hjerteinfarkt og 32 289 kontroller (deres slektninger), var risikoen for ikke-fatal hjerteinfarkt hos røykende individer betydelig, og risikoratio var henholdsvis 3,85 og 2,37 for aldersgruppene 30–59 år og 60–79 år (10). Blant røykere i

alderen 30–49 år, var tobakk årsaken til fire av fem infarkter, de tilsvarende tallene for røykere i aldersgruppene 50–59 år og 60–79 år var henholdsvis to av tre og en av to.

Også andre studier har vist at risikoen for et akutt hjerteinfarkt er størst hos yngre røykere (5), og at det er langt flere røykere enn ikke-røykere blant yngre infarktpasienter (11). Det er en overvekt av menn blant pasientene, og røykere er 6–11 år yngre enn ikke-røykere når de får sitt første infarkt (12–17).

Infarktpasienter som har røykt, har tilsynelatende en bedret korttidsprognose (12, 13, 15), men ved korrigering for alder og andre faktorer, faller denne forskjellen bort (13, 15, 16). En annen årsak til dette «røykeparadoks» kan være en større dødelighet av røykere før hospitaliseringen (13, 16, 18).

Røykestopp reduserer raskt den økte risikoen for akutt hjerteinfarkt (7, 19), og etter innføringen av «The California Tobacco Control Program» i 1989 var reduksjonen i sigarettforbruket ledsaget av en tilsvarende og rask reduksjon av antall dødsfall forårsaket av hjertesykdom (20). Også etter et akutt hjerteinfarkt er det svært gunstig å slutte å røyke. I en metaanalyse som omfattet 12 kohortstudier med en oppfølgingstid på 2–10 år, var oddsratio for død etter et hjerteinfarkt hos dem som hadde sluttet å røyke 0,54 (95 % konfidensintervall (KI) 0,46–0,62), dvs. en 46 % reduksjon i forhold til dem som fortsatte å røyke (21). I en annen metaanalyse var det etter 1–13 år en 43 % reduksjon i dødelighet og ikke-fatal hjerteinfarkt hos pasienter med koronar hjertesykdom, som hadde sluttet å røyke (22).

Røyking og aterosklerose

Røykere med et akutt hjerteinfarkt har mindre aterosklerotiske forandringer i sine koronararterier (15, 23, 24), noe som vel er relatert til lavere alder ved infarktdebut. Dette må imidlertid ikke forlede en til å tro at røyking ikke har betydning for utbredelsen av aterosklerose. I en større undersøkelse fra USA ble 10 914 individer fulgt i tre år med ultralydmålinger av intima-media-tykkelsen i a. carotis (25). I forhold til dem som aldri hadde røykt, var det hos røykere i løpet av observasjonstiden en betydelig økning i progredieringen av intima-media-tykkelsen (+ 41,0 μm mot + 27,0 μm). Det var ingen aldersforskjell mellom de to gruppene. Også ikke-røykere utsatt for tobakksrøyk hadde en økning i intima-media-tykkelsen som var større enn den som ble funnet hos ikke-røykere (+ 33,2 μm). Flere studier har vist at det er en klar sammenheng mellom denne økningen og risikoen for senere kardiovaskulære hendelser. I en undersøkelse hvor 1 288 finske menn ble inkludert, var hver millime-

ters økning av intima-media-tykkelsen ledsaget av en økt risiko for akutte koronare hendelser på 2,14, dvs. en økning på 114 % (26). Oppfølgingstiden var fra én måned til 2½ år. Senere er dette blitt bekreftet i en nesstet pasient-kontroll-studie hvor risikoen for et akutt hjerteinfarkt i løpet av en 2,7 års observasjonsperiode økte med 43 % for hver 0,163 mm økning av intima-media-tykkelsen (27). Også hos asymptomatiske eldre (> 65 år) var intima-media-tykkelsen i aa. carotis communis og interna etter en 6,2 års observasjonstid sterkt assosiert med risikoen for hjerteinfarkt og hjerneslag (28).

Infarktlokalisering og infarktrelatert arterie hos røykere

I en rekke studier er det funnet at røykere hyppigere har nedre-vegginfarkter enn ikke-røykere (12–17). I en norsk undersøkelse var justert oddsratio for et nedreveggsinfarkt hos pasienter uten tidligere symptomer på koronar hjertesykdom 1,95 (95 % KI 1,17–3,27) (17). Årsakene til dette kan være flere, bl.a. kan en overdødelighet av store fremreveggsinfarkter før hospitaliseringen være én forklaring. Angiografisk er høyre koronararterie hos røykere hyppigst den infarktrelaterte arterien (13, 14), og det er blitt postulert at lesjoner i høyre koronararterie er mer trombogene (13–16, 23, 29), muligens som en følge av det spesielle blodstrømsmønsteret i denne arterien (13). Lesjonene er heller bløte og lipidrike (30). Dette kan være noe av årsaken til at røykere responderer bedre på trombolytisk behandling enn ikke-røykere (14, 15, 23), og at maksimal kreatin kinaseverdi nås raskere som tegn på tidlig og bedret reperfusjon (14). Imidlertid forekommer reokklusjon av høyre koronararterie hyppigere etter trombolysis (29), og blant dem som fortsatte å røyke var det 20 % som, etter en tre ukers observasjonstid, fikk et reinfarkt sammenliknet med 5,1 % blant dem som sluttet (31).

Passiv røyking

Det er blitt antatt at 35 000–62 000 årlige dødsfall av iskemisk hjertesykdom i USA skyldes passiv røyking (32–34). Det er beregnet at det i Norge dør årlig 300–500 ikke-røykere (henholdsvis lavt og høyt estimat) av hjertesykdom som følge av passiv røyking (35). I en metaanalyse som omfattet 18 epidemiologiske studier (ti kohort- og åtte pasient-kontroll-studier), ble det beregnet at hos ikke-røykere utsatt for passiv røyking var den relative risiko for koronarsykdom 1,25 (95 % KI 1,17–1,32), dvs. 25 % økning (36).

Årsaken til høyere sykkelighet og dødelighet hos røykere er flere.

Effekt av røyking på koronararteriene

Uavhengig av koronar aterosklerose forsnervrer røyking både epikardiale og myokardiale motstandsarterier (37, 38). Endotel-

Tabell 1 Justert relativ risiko (95 % konfidensintervall) for hjerteinfarkt etter 12,3 års oppfølgingstid hos 11 472 kvinner og 13 191 menn i relasjon til røykestatus. Omarbeidet etter Prescott og medarbeidere (2)

	Kvinner	Menn
Aldri røykt	1,0	1,0
Tidligere røykt	1,05 (0,75–1,50)	1,11 (0,86–1,42)
Røykere		
Inhalerer ikke	1,82 (1,39–2,41)	1,37 (1,06–1,78)
Inhalerer (g/dag)		
1–14	2,76 (2,08–3,68)	1,60 (1,24–2,07)
15–24	3,27 (2,42–4,42)	1,75 (1,37–2,23)
> 24	2,82 (1,45–5,46)	2,09 (1,58–2,77)

funksjonen er forstyrret, og danningen av det vasodilatatoriske prostacyclin og av «endotelderivert relaksierende faktor», som er identisk med nitrogenmonoksid, er redusert (39, 40). På den annen side er nivået av det karbonstringerende og plateaktiverende tromboksen A₂ økt (41). I tillegg vil frie radikaler (bl.a. superoksidanioner) som sigarett inneholder, nedbryte nitrogenmonoksid (39). Det er også mulig at røyking skader endotelet ved å øke oksideringen av «low density lipoprotein» (42). Forhøyede verdier for tiobarbitursyreaktive substanser, som uttrykk for økt lipidperoksidering, er påvist hos røykere (43). Hos yngre storrøykere med normale koronararterier forårsaket acetylkolin en doseavhengig vasokonstriksjon av ramus descendens anterior fra venstre koronararterie, hvilket er et tegn på endotel-dysfunksjon (44). Hos ikke-røykere ble det som forventet funnet en lett vasodilatasjon.

Forstyrrelser i fibrinolysen og plateaktiviteten

Den fibrinolytiske aktiviteten og danningen av vevsplasminogenaktivator er redusert, mens hematokrit, antall blodplater, blodplateaktiviteten, von Willebrands faktor og nivået av plasminogenaktivatorinhibitor samt trombindanningen er økt (14, 45–49). I en eksperimentell modell ex vivo var trombevolumet i blod fra røykere dobbelt så stort som det som ble funnet hos ikke-røykere (50). Inntak av acetylsalisylsyre reduserte imidlertid dette volumet med 62 %. På bakgrunn av autopsistudier, konkluderte Burke og medarbeidere (51) at hos menn som døde plutselig, disponerte høyt nivå av total-/«high density lipoprotein» (HDL)-kolesterol til ruptur av vulnerable plakker mens sigarett røyking var ledsaget av akutt trombose. I en hundemodell forsterket røyking de sykliske reduksjoner i blodstrømsmønsteret i koronararterier pga. blodplateaggregasjon på steder med endotel-skade og koronar stenose (52).

Effekt av røyking på lipidnivået og glukosetoleransen

Røykere har høyere triglyserid- og lavere HDL-kolesterolverdier enn ikke-røykere, de

er relativt glukoseintolerante og hyperinsulinære (53, 54), videre er de insulinresistente og de har høyere noradrenalinverdier (55). Blant middelaldrende, japanske menn syntes antall røykte sigaretter å være knyttet til utvikling av glukoseintoleranse og type 2-diabetes mellitus (56). Og i en større undersøkelse, hvor nær 42 000 amerikanske menn ble fulgt i seks år, var justert risiko for å utvikle ikke-insulinavhengig diabetes mellitus hos dem som røykte 15–24 sigaretter daglig 2,38 (95 % KI 1,57–3,59) (57). Liknende funn er gjort i en svensk undersøkelse hvor justert oddsratio for type 2-diabetes mellitus var 2,6 (95 % KI 1,1–5,9) hos mannlige individer som røykte > 25 sigaretter daglig (58). I den samme studien hadde individer som brukte > 3 bokser snus per uke en justert oddsratio på 2,7 (95 % KI 1,3–5,5) for type 2-diabetes mellitus.

Konklusjon

Røyking øker risikoen for koronar hjertesykdom, og oversykkelighet og -dødelighet er påvist hos både menn og kvinner. Debut av hjerteinfarkt inntreffer tidligere enn hos ikke-røykere. Hos pasienter som har gjennomgått akutt hjerteinfarkt og som slutter å røyke, oppnås en betydelig reduksjon i dødelighet. Røyking reduserer koronararterienes evne til vasodilatasjon, og det fibrinolytiske system fungerer ikke optimalt. Blodplateaggregasjonen er økt, og flere utvikler nedreveggsinfarkter. Det spesielle blodstrømsmønsteret i høyre koronararterie kan muligens bidra til dette fenomenet. Angiografisk er høyre koronararterie hos røykere hyppigst den infarktrelaterte arterien. Trombolytisk behandling er en effektiv behandling hos røykere, men faren for reokklusjon er større enn hos ikke-røykere. Røykere har høyere triglyseridverdier og lavere HDL-kolesterolverdier enn ikke-røykere, de utvikler oftere glukoseintoleranse og de har økt risiko for utvikling av diabetes mellitus.

Litteratur

1. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. JAMA 1982; 248: 1465–77. →

2. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316: 1043–7.
3. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GDO, Fowkes FGR. 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: 344–53.
4. Jee SH, Suh I, Kim IS, Appel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol. The Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA* 1999; 282: 2149–55.
5. Prescott E. Tobacco-related diseases: the role of gender. An epidemiologic study based on data from the Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Dan Med Bull* 2000; 47: 115–31.
6. Rosengren A, Wilhelmsen L, Wedel H. Coronary heart disease, cancer and mortality in male middle-aged light smokers. *J Intern Med* 1992; 231: 357–62.
7. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JAE, Rosner B et al. Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle-aged women. *Arch Intern Med* 1994; 154: 169–75.
8. Iribarren C, Tekawa IS, Sidney S, Friedman GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in man. *N Engl J Med* 1999; 340: 1773–80.
9. Zeiner-Henriksen T. Total og årsaksspesifikk dødsrisiko i relasjon til røyking og andre miljøfaktorer blant menn og kvinner i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1978; 98: 992–7.
10. Parish S, Collins R, Peto R, Youngman L, Barton J, Jayne K et al. Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14 000 cases and 32 000 controls in the United Kingdom. *BMJ* 1995; 311: 471–7.
11. Barbash GI, White HD, Modan M, Diaz R, Hampton JR, Heikkilä J et al. Acute myocardial infarction in the young – the role of smoking. *Eur Heart J* 1995; 16: 313–6.
12. Mølsted P. First myocardial infarction in smokers. *Eur Heart J* 1991; 12: 753–9.
13. Barbash GI, Reiner J, White HD, Wilcox RG, Armstrong PW, Sadowski Z et al for the GUSTO-I Investigators. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the «smoker's paradox» from the Gusto-I Trial, with angiographic insights. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1222–9.
14. Gomez MA, Karagounis LA, Allen A, Anderson JL for the TEAM-2 Investigators. Effect of cigarette smoking on coronary patency after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 373–8.
15. Grines CL, Topol EJ, O'Neill WW, George BS, Kereiakes D, Phillips HR et al. Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 298–303.
16. Gottlieb S, Boyko V, Zahger D, Balkin J, Hod H, Pelled B et al. Smoking and prognosis after acute myocardial infarction in the thrombolytic era (Israeli Thrombolytic National Survey). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1506–13.
17. Landmark K, Abdelnoor M. Current smokers develop more posterior myocardial infarctions probably due to increased tendency to thrombosis. *Scand Cardiovasc J* 2000; 34: 73–8.
18. Sonke GS, Stewart AW, Beaglehole R, Jackson R, White HD. Comparison of case fatality in smokers and non-smokers after acute cardiac event. *BMJ* 1997; 315: 992–3.
19. Lightwood JM, Glantz SA. Short-term economic and health benefits of smoking cessation: myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1997; 96: 1089–96.
20. Fichtenberg CM, Glantz SA. Association of the California Tobacco Control Program with declines in cigarette consumption and mortality from heart disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1772–7.
21. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 939–44.
22. van Berkel TFM, Boersma H, Roos-Hesslink JW, Erdman RAM, Simoons ML. Impact of smoking cessation and smoking interventions in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 1999; 20: 1773–82.
23. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S et al. Clinical implications of cigarette smoking in acute myocardial infarctions: acute angiographic findings and long-term prognosis. *Am Heart J* 1997; 134: 955–60.
24. Hasdai D, Lerman A, Rihal CS, Criger DA, Garratt KN, Betriu A et al. Smoking status and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137: 612–20.
25. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998; 279: 119–24.
26. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245–9.
27. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432–7.
28. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK et al. for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 14–22.
29. Bates ER, Califf RM, Stack RS, Aronson L, George BS, Candela RJ et al. Thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI-1) trial: influence of infarct location on arterial patency, left ventricular function and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 12–8.
30. Hasdai D, Holmes DR jr. Smoking and outcome after PTCA. *Eur Heart J* 1997; 18: 1520–2.
31. Rivers JT, White HD, Cross DB, Williams BF, Norris RM. Reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction followed by conservative management: incidence and the effect of smoking. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 340–8.
32. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease. Mechanisms and risk. *JAMA* 1995; 273: 1047–53.
33. Steenland K. Passive smoking and the risk of heart disease. *JAMA* 1992; 267: 94–9.
34. Wells AJ. Passive smoking as a cause of heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 546–54.
35. Dybing E, Sanner T. Passiv røyking og risiko for hjertefarkt. *Norsk Epidemiologi* 1995; 5: 135–40.
36. He JH, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease – a meta-analysis of epidemiological studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 920–6.
37. Quillen JE, Rossen JD, Oskarsson HJ, Minor RL jr., Lopez JAG, Winniford MD. Acute effect of cigarette smoking on the coronary circulation: constriction of epicardial and resistance vessels. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 642–7.
38. Moliterno DJ, Willard JE, Lange RA, Negus BH, Boehrer JD, Glamann DB et al. Coronary-artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. *N Engl J Med* 1994; 330: 454–9.
39. Zeiher AM, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995; 92: 1094–100.
40. Kugiyama K, Yasue H, Ohgushi M, Motoyama T, Kawano H, Inobe Y et al. Deficiency in nitric oxide bioactivity in epicardial coronary arteries of cigarette smokers. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1161–7.
41. Wennmalm Å, Benthien G, Granström EF, Persson L, Winell S. Maintained hyperexcretion of thromboxane A₂ metabolite in healthy young cigarette smokers: results from a prospective study in randomly sampled males with stable smoking habits. *Clin Physiol* 1993; 13: 257–64.
42. Heitzer T, Ylä-Herttuala S, Luoma J, Kurz S, Münzel T, Just H et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996; 93: 1346–53.
43. Miller ER III, Appel LJ, Jiang L, Risby TH. Association between cigarette smoking and lipid peroxidation in a controlled feeding study. *Circulation* 1997; 96: 1097–101.
44. Nitenberg A, Antony I, Foulst J-M. Acetylcholine-induced coronary vasoconstriction in young, heavy smokers with normal coronary arteriographic findings. *Am J Med* 1993; 95: 71–7.
45. Meade TW, Imeson J, Stirling Y. Effects of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischaemic heart disease. *Lancet* 1987; 2: 986–8.
46. Kimura S, Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K. Thrombin generation as an acute effect of cigarette smoking. *Am Heart J* 1994; 128: 7–11.
47. Gleerup G, Winther K. Smoking further increases platelet activity in patients with mild hypertension. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 49–52.
48. Hung J, Lam JYT, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; 92: 2432–6.
49. Hausteine K-O. Smoking tobacco, microcirculatory changes and the role of nicotine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37: 76–85.
50. Roald He, Ørvim U, Bakken IJ, Barstad RM, Kierulf P, Sakariassen KS. Modulation of thrombotic responses in moderately stenosed arteries by cigarette smoking and aspirin ingestion. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 617–21.
51. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y-H, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276–82.
52. Folts JD, Bonebrake FC. The effect of cigarette smoke and nicotine on platelet thrombus formation in stenosed dog coronary arteries: inhibition with phentolamine. *Circulation* 1982; 65: 465–70.
53. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Dall'Aglio E, Passeri M, Reaven GM. Cigarette smokers are relatively glucose intolerant, hyperinsulinemic and dyslipidemic. *Am J Cardiol* 1994; 73: 904–5.
54. Axelsen M, Eliasson B, Joheim E, Lenner RA, Taskinen M-R, Smith U. Lipid intolerance in smokers. *J Intern Med* 1995; 237: 449–55.
55. Smith U. Smoking elicits the insulin resistance syndrome: new aspects of the harmful effect of smoking. *J Intern Med* 1995; 237: 435–7.
56. Nakanishi N, Nakamura K, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Cigarette smoking and risk for impaired fasting glucose and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Ann Intern Med* 2000; 133: 183–91.
57. Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995; 310: 555–9.
58. Persson P-G, Carlsson S, Svanström L, Östenson C-G, Efendic S, Grill V. Cigarette smoking, oral moist snuff use and glucose intolerance. *J Intern Med* 2000; 248: 103–10.