

# تأثیر دود سیگار بر بروز سکتة قلبی و ارتباط آن با سطح فیبرینوژن و چربی‌های سرم

نویسندگان: نوشین محمدی فرد<sup>۱</sup>، دکتر نضال صرافزادگان<sup>۲</sup>، دکتر نرگس نوری<sup>۳</sup>  
و دکتر مریم باقری<sup>۳</sup>

۱. کارشناس تغذیه و مسئول واحد تغذیه مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان
۲. دانشیار گروه داخلی و رئیس مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان
۳. پزشک عمومی مرکز تحقیقات قلب و عروق

## چکیده

در معرض دود سیگار بودن، خطر بروز بیماری‌های عروق کرونر را ۲۰ تا ۷۰ درصد افزایش می‌دهد. با توجه به اهمیت افزایش فیبرینوژن در بروز بیماری‌های عروق کرونر، این مطالعه با هدف تعیین تأثیر دود سیگار بر بروز سکتة قلبی و ارتباط آن با فیبرینوژن و چربی‌های سرم در بیماران عروق کرونر و افراد سالم انجام شد.

این مطالعه یک مطالعه مورد - شاهد بود که در سال ۱۳۷۴-۱۳۷۳ انجام شد. نمونه‌های مورد مطالعه در گروه مورد ۱۶۴ بیمار ۶۹-۳۰ ساله مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد و در گروه شاهد ۲۰۰ نفر از افراد سالم بود که در همسایگی این بیماران زندگی می‌کردند و از نظر سن و جنس با گروه مورد یکسان شده بودند. اطلاعات افراد به روش مصاحبه تکمیل گردید و وضعیت در معرض دود سیگار بودن افراد تعیین شد. سپس کلسترول توتال، تری‌گلیسرید، HDL-کلسترول (لیپوپروتئین با دانسیته بالای کلسترول)، LDL-کلسترول (لیپوپروتئین با دانسیته پایین کلسترول) و فیبرینوژن افراد در شرایط ۱۴ ساعت ناشتایی اندازه‌گیری شد. اطلاعات توسط آزمون تی، مجذور کای و همبستگی پیرسون مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

میزان فیبرینوژن در افراد در معرض دود سیگار بیش‌تر از افراد غیرسیگاری در بیماران و افراد سالم است ( $P < 0/05$ ). همچنین چربی‌های سرم در افراد در معرض دود سیگار گروه سالم به‌طور معنادار بالاتر از افراد غیرسیگاری است؛ ولی در گروه بیماران تنها LDL - کلسترول افراد به‌طور معنادار بیش‌تر از افراد غیرسیگاری است. همچنین ارتباط معناداری بین میزان چربی‌های سرم و فیبرینوژن در کل افراد در معرض دود سیگار گروه سالم وجود دارد ( $P < 0/05$ ).

براساس این مطالعه ارتباط معناداری بین فیبرینوژن و چربی‌های سرم خصوصاً در افراد در معرض دود سیگار مشخص می‌گردد که نشان‌دهنده اثر افزایش‌دهنده این دو عامل خطر ساز بر یکدیگر است. همچنین با توجه به تأثیر دود سیگار بر فیبرینوژن و چربی‌های سرم، ممانعت از کشیدن سیگار در مکان‌های عمومی اهمیت فراوانی دارد.

واژه‌های کلیدی: دود سیگار، فیبرینوژن، چربی‌های سرم، بیماری کرونر، سکتة قلبی

دوماهنامه علمی - پژوهشی  
دانشگاه شاهد  
سال یازدهم - شماره ۵۱  
تیر ۱۳۸۳

## مقدمه

از نظر کلینیکی بیماری عروق کرونر و سرطان ریه، عاملین اصلی افزایش مرگ و میروابسته به سیگارند. همچنین افزایش انعقادپذیری یکی از عوارض قلبی ناشی از سیگار است [۱-۳]. دود سیگار حاوی غلظت زیادی از مواد تشکیل دهنده سیگار است. در ابتدا تصور می شد که دود سیگار در افراد غیرسیگاری فقط دارای اثر تحریکی، مانند سوختن چشم است؛ ولی مطالعات گسترده تر نقش آن را در بروز آثار دیگر از جمله آثار قلبی عروقی نشان داده اند به طوری که حتی اگر اثر دود سیگار کم باشد، با توجه به شیوع آن در جوامع، اثر قابل توجهی در بروز بیماری های قلبی دارد [۴]. در معرض دود سیگار بودن در کوتاه مدت منجر به افزایش حساسیت پلاکتی و کاهش توانایی قلب در استفاده از اکسیژن و در دراز مدت منجر به ساخته شدن پلاک آترونی و اثر مضر روی کلسترول خون می شود و همچنین خطر ناشی از بیماری های عروق کرونر را از ۲۰ تا ۷۰ درصد افزایش می دهد [۵]. دانسته های زیادی از شواهد و مطالعات اپیدمیولوژیک گسترده، از جمله مطالعه فرامینگهام و مطالعاتی در ژاپن و آمریکا از وجود یک ارتباط سببی و قوی بین سطوح بالای فیبرینوژن و بیماری های عروق کرونر حمایت می کنند [۶-۱۱] و فیبرینوژن را یک عامل پیشگویی کننده قوی برای بیماری های قلبی عروقی کشنده و غیرکشنده می دانند [۹]. ارتباط فیبرینوژن با دیگر عوامل خطر ساز و مهم تر از همه سیگار بسیار مهم است [۹]. هر یک واحد افزایش در سطح سرمی فیبرینوژن ۳۰ درصد افزایش خطر بیماری های عروق کرونر را در مردان و ۴۰ درصد را در زنان به همراه دارد [۱۱]. از طرفی کشیدن سیگار بر روی سطح چربی های سرم مؤثر است [۸]، به طوری که طی مطالعه انجام شده در کودکان در معرض دود سیگار (افراد در معرض دود سیگار (passive smoker): افرادی که به مدت ۵ دقیقه روزانه در یک سال گذشته و اکنون در معرض دود سیگار باشند و خود سیگاری نیستند [۱۲])

HDL - کلسترول (لیپوپروتئین با دانسیته بالای کلسترول) (HDL-C) سرم کم تر از افراد غیرسیگاری است [۱۳]. همچنین این افزایش بر فاکتورهای انعقادی، پلاکت ها و پارامترهای هماتولوژیک اثر دارد که ممکن است در بروز گرفتگی عروق مؤثر باشد [۱۴]. دود سیگار جریان خون را در افراد سالم غیرسیگاری کاهش می دهد و یک دلیل محکم برای اختلال گردش خون کرونر در غیرسیگاری ها است. در مطالعاتی از جمله مطالعه فرامینگهام مشخص شده است که مقادیر فیبرینوژن در افراد سیگاری بالاتر از افراد غیرسیگاری است [۱۵ و ۱۶]. بر طبق مطالعه ای مشخص گردید که در معرض دود سیگار بودن با افزایش فیبرینوژن، خطر بروز بیماری های عروق کرونر را افزایش می دهد [۱۷]. با عنایت به این که فیبرینوژن یک عامل خطر برای بیماری های عروق کرونر شناخته شده و با توجه به نقش سیگار در بروز عوارض حاد قلبی و نیز اثری بر فاکتورهای خونی از جمله افزایش سطح فیبرینوژن دارد و همچنین زیانبار بودن استنشاق دود آن برای افراد غیرسیگاری که در معرض دود سیگار هستند، بررسی عوارض ناشی از دود سیگار و اثر احتمالی آن بر ترکیبات خونی و شیوع بیش تر عوارض حاد قلبی عروقی لازم به نظر می رسد. لذا این مطالعه به منظور تعیین اثر دود سیگار بر بروز سکنه قلبی و ارتباط آن با سطح فیبرینوژن و چربی های سرم در بیماران عروق کرونر و افراد سالم انجام گرفته است.

## مواد و روش ها

این مطالعه، یک مطالعه تحلیلی از نوع مورد شاهد است که در مقطع زمانی ۱۳۷۴-۱۳۷۳ در شهر اصفهان انجام گرفت. گروه مورد شامل ۱۶۴ بیمار می شد که براساس معیارهای سازمان بهداشت جهانی مبتلابه انفارکتوس حاد میوکارد (سکنه قلبی حاد) بوده، در یکی از بیمارستان های دانشگاهی اصفهان بستری شده بودند. در این جا افراد مبتلا به افزایش چربی خون

که ۳۹ زن و ۵۱ مرد بودند. تعداد افراد گروه شاهد در کل ۲۰۰ نمونه بود که ۴۱ نفر در معرض دود بودند (۲۵ زن و ۱۶ مرد) و ۱۵۹ نفر در معرض نبودند (۶۱ زن و ۹۸ مرد). احتمال نسبی بروز سکت قلبی در افراد در معرض دود سیگار به طور معنادار بیش تر از افراد غیرسیگاری است (OR=۳/۱۹; CI ۱/۹-۵/۲).

توزیع فراوانی در دو گروه مورد و شاهد براساس در معرض دود سیگار بودن و سن در جدول ۱ آمده است به طوری که مشخص گردیده فراوانی افراد در معرض دود سیگار در گروه بیمار در فاصله سنی ۴۰ سال به بالا بیش تر است.

مقایسه فیبرینوژن و چربی های سرم در افراد در معرض دود سیگار در دو گروه بیمار و سالم در جدول ۲ آمده است. میانگین فیبرینوژن در افراد در معرض دود سیگار در گروه مورد و گروه سالم بیش تر از افراد غیرسیگاری بوده است. کلسترول توتال، LDL-C و تری گلیسرید افراد در معرض دود سیگار در کل افراد گروه سالم بالاتر و HDL-C کم تر از افراد غیرسیگاری است. همچنین با مقایسه چربی های سرم براساس جنس مشخص گردید که کلسترول توتال و تری گلیسرید در زنان و مردان در معرض دود سیگار در گروه سالم بالاتر و HDL-C مردان پایین تر از افراد غیرسیگاری است. ولی در گروه مورد تنها در کلسترول توتال زنان و LDL-C کل افراد تفاوت معنادار وجود دارد (P<۰/۰۵). ارتباط بین فیبرینوژن و چربی های سرم براساس وضعیت در معرض دود سیگار بودن تنها در افراد در معرض دود سیگار گروه سالم معنادار گردیده که در جدول ۳ آورده شده است.

ثانویه، دیابت، بیماری کلیوی و افراد سیگاری حذف شدند.

گروه شاهد شامل ۲۰۰ زن و مرد بود که در همسایگی افراد گروه مورد زندگی می کردند و براساس سن، جنس، وضعیت اقتصادی - اجتماعی همسان شده بودند. در این جا نیز افراد مبتلا به افزایش چربی خون ثانویه، دیابت، بیماری کلیوی و افراد سیگاری حذف شدند. در مورد کلیه نمونه های دو گروه، پرسشنامه ای شامل اطلاعاتی مربوط به وضعیت سیگار کشیدن، محیط در معرض دود سیگار، مدت در معرض سیگار بودن، فاصله بین نمونه با فردی که سیگار می کشد و غیره تکمیل گردید. نمونه های خون وریدی پس از ۱۲ ساعت ناشتایی جمع آوری گردید. کلسترول توتال، تری گلیسرید و HDL-C به روش آنزیمی توسط دستگاه اتوآنالیزور اندازه گیری گردید.

$$LDL-C = HDL-C + \left( \frac{\text{تری گلیسرید}}{5} \right) - \text{کلسترول تام}$$

LDL - کلسترول (لیپوپروتئین با دانسیته پایین کلسترول) (LDL-C) با فرمول فریدوالد (Friedwald) محاسبه و فیبرینوژن به روش انعقادی و توسط کیت مخصوص اندازه گیری شد. کلیه اطلاعات توسط آزمون مجذور کای، تی و همبستگی پیرسون دو متغیره آنالیز گردید. P.value کم تر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

### نتایج

تعداد افراد گروه مورد در کل ۱۶۴ نفر بود. از این تعداد ۷۴ نفر در معرض دود سیگار بودند (۲۸ زن و ۴۶ مرد) و ۹۰ نفر در معرض دود نبودند (غیرسیگاری)

جدول ۱ توزیع فراوانی افراد گروه های مورد و شاهد براساس سن و به تفکیک در معرض دود سیگار بودن

OR (CI)*	سالم		بیمار		سن
	غیرسیگاری	در معرض دود سیگار	غیرسیگاری	در معرض دود سیگار	
۴/۶۷(۰/۶۴-۱۰)	۲۰	۵	۹	۸	۳۰-۳۹
۵/۰۹(۱/۶-۱۰/۳)	۳۴	۱۰	۱۶	۲۰	۴۰-۴۹
۳/۸(۱/۴۰-۹/۴)	۴۶	۱۱	۲۵	۲۱	۵۰-۵۹
۲/۳۹(۱-۵/۶)	۵۹	۱۵	۴۰	۲۵	۶۰-۶۹
۳/۱۹(۱/۹-۵/۲)	۱۵۹	۴۱	۹۰	۷۴	کل

\* Odd ratio (confidence internal) : OR(CI)

جدول ۲ مقایسه میزان فیبرینوژن و چربیهای سرم (میلی گرم بر دسی لیتر) افراد در معرض دود سیگار و غیرسیگاری براساس جنس در بیماران مبتلا به سکنه قلبی و افراد سالم

گروه افراد سالم			گروه بیماران			متغیرها (میلی گرم بر دسی لیتر)
P*	غیرسیگاری	افراد در معرض دود سیگار	P*	غیرسیگاری	افراد در معرض دود سیگار	
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار		میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	
						<b>زنان:</b>
۰/۰۲	۱۸۷±۳۳	۲۳۳±۳۶	۰/۰۳	۲۲۱±۶۱	۲۵۷±۵۸	کلسترول توتال
۰/۲	۱۳۹±۳۶	۱۳۲±۳۱	۰/۳	۱۵۵±۴۸	۱۶۰±۴۴	LDL - کلسترول
۰/۵	۳۷±۱۱	۳۵±۱۰	۰/۶	۳۵±۷	۳۳±۶	HDL - کلسترول
۰/۰۲	۲۰۶±۳۱	۲۴۶±۴۳	۰/۷	۲۰۷±۴۶	۲۱۶±۷۴	تری گلیسرید
۰/۲	۲۸۸±۹۰	۲۸۲±۵۶	۰/۵	۳۵۱±۱۳۳	۳۶۰±۱۳۶	فیبرینوژن
						<b>مردان:</b>
۰/۰۴	۲۱۵±۴۳	۲۲۸±۴۲	۰/۸	۲۰۲±۴۶	۲۰۰±۶۵	کلسترول توتال
۰/۰۶	۱۳۸±۳۶	۱۵۸±۳۶	۰/۵	۱۴۴±۳۸	۱۴۶±۵۳	LDL - کلسترول
۰/۰۴	۳۹±۱۰	۳۱±۸	۰/۶	۳۲±۷	۳۵±۵	HDL - کلسترول
۰/۰۲	۱۵۴±۶۲	۱۸۵±۴۲	۰/۸	۱۴۰±۶۸	۱۴۱±۷۸	تری گلیسرید
۰/۴	۲۹۴±۹۵	۲۹۹±۶۱	۰/۸	۳۸۱±۱۹۲	۳۸۹±۱۲۱	فیبرینوژن
						<b>کل:</b>
۰/۰۴	۲۰۵±۳۹	۲۳۱±۴۰	۰/۶	۲۱۱±۵۲	۲۲۱±۶۳	کلسترول توتال
۰/۰۳	۱۳۸±۳۸	۱۴۵±۳۴	۰/۰۳	۱۴۷±۲۲	۱۵۶±۳۱	LDL - کلسترول
۰/۰۴	۳۸±۱۰	۳۳±۸	۰/۷	۳۳±۷	۳۴±۵	HDL - کلسترول
۰/۰۳	۱۷۴±۴۹	۲۱۶±۶۸	۰/۴	۱۶۶±۶۳	۱۶۹±۷۸	تری گلیسرید
۰/۰۴	۲۸۸±۷۸	۲۹۲±۹۴	۰/۰۳	۳۶۸±۵۲	۳۷۸±۷۱	فیبرینوژن

\* P. value :P

جدول ۳ ارتباط فیبرینوژن با چربیهای سرم براساس جنس و وضعیت سیگار کشیدن در افراد سالم

غیرسیگاری		افراد در معرض دود سیگار		متغیرها
P	r	P**	r*	
				<b>زنان:</b>
۰/۷	۰/۱۵	۰/۰۰۳	۰/۳	کلسترول توتال
۰/۴	۰/۱۵	۰/۰۶	۰/۱۲	تری گلیسرید
۰/۴	۰/۳	۰/۰۴	۰/۲۲	LDL - کلسترول
۰/۲	۰/۳۷	۰/۰۴	-۰/۲	HDL - کلسترول
				<b>مردان:</b>
۰/۳	۰/۲۶	۰/۰۴	۰/۱۷	کلسترول توتال
۰/۸	۰/۰۶	۰/۳	۰/۱۲	تری گلیسرید
۰/۳	۰/۲۶	۰/۰۲	۰/۱۵	LDL - کلسترول
۰/۹	۰/۰۲	۰/۳	-۰/۱۲	HDL - کلسترول
				<b>کل:</b>
۰/۵	۰/۱۴	۰/۰۰۲	۰/۲۴	کلسترول توتال
۰/۱	۰/۲۲	۰/۰۳	۰/۲۱	تری گلیسرید
۰/۴	۰/۲۷	۰/۰۱	۰/۲	LDL - کلسترول
۰/۳	-۰/۰۴	۰/۰۳	-۰/۱۸	HDL - کلسترول

\* coefficient correlation c :r

\*\* p.value :P

چربی‌های سرم در افراد سالم و در شرایط عادی مؤثر بوده، احتمال عدم تأثیر آن در بیماران احتمالاً به علت تأثیر انفارکتوس قلبی بر چربی‌های سرم است که معمولاً اثر کاهنده بر چربی‌های سرم دارد [۲۰ و ۲۱].

براساس یک مطالعه، ارتباط مثبت معناداری بین فیبرینوژن با کلسترول توتال، LDL-C و تری گلسیرید مشخص گردیده است [۲۲]. براساس جدول ۳ در این مطالعه نیز ارتباط مثبت معناداری بین فیبرینوژن با این چربی‌های سرم و ارتباط منفی معناداری با HDL-C تنها در افراد در معرض دود سیگار سالم وجود دارد، ولی در گروه بیماران ارتباط معناداری بین چربی‌های سرم و فیبرینوژن وجود نداشته است.

احتمال نسبی فیبرینوژن بالا در افراد در معرض دود سیگار نسبت به افراد غیرسیگاری در گروه سالم ۴/۶ است ( $P < 0/0001$ ) که این نتایج مشابه نتایج تحقیقات حاصل در سایر نقاط دنیا است [۲۳-۱۷]، در حالی که این مقایسه در گروه بیماران معنادار نگردیده که شاید به دلیل افزایش میزان فیبرینوژن به دنبال انفارکتوس قلبی باشد.

مطالعات نشان می‌دهند که سکتة قلبی بر میزان برخی فاکتورهای خونی از جمله فیبرینوژن مؤثر است [۲۰ و ۲۱] و شاید معنادار نگردیدن اثر در معرض دود سیگار بر فیبرینوژن به علت انفارکتوس قلبی در این افراد است. همچنین احتمال نسبی افزایش LDL-C و کاهش HDL-C در افراد به ترتیب ۲/۲،۵/۳ برابر افراد غیرسیگاری گروه سالم است. علی‌رغم محدودیت‌های مطالعه و با توجه به تأثیر دود سیگار بر فیبرینوژن و چربی‌های سرم هیچ‌گونه تفاوتی بین آثار دود سیگار بر این فاکتورها در بیماران قلبی و افراد سالم دیده نشد. بنابراین با توجه به ارتباط معنادار بین فیبرینوژن و چربی‌های سرم خصوصاً در افراد در معرض دود سیگار، و همچنین تأثیر دود سیگار بر فیبرینوژن، ممانعت از کشیدن سیگار در مکان‌های عمومی اهمیت فراوانی پیدا می‌کند.

احتمال نسبی بروز فیبرینوژن بالا (فیبرینوژن  $\leq 400$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) ۴/۶ برابر ( $P < 0/001$ ) و LDL-C بالا ( $\leq 160$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) و HDL-C پایین ( $\leq 35$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) به ترتیب ۲/۳ و ۲/۵ برابر است که این مقایسه در گروه بیمار معنادار نگردیده است.

### بحث و نتیجه‌گیری

دود سیگار خطر بروز بیماری‌های عروق کرونر را افزایش می‌دهد [۵، ۷ و ۱۸] و همچنین موجب افزایش تری گلسیرید، LDL-C و نیز کاهش HDL-C می‌شود [۱۱ و ۱۵]. دود سیگار وزیسکوزیته و هماتوکریت را به علت هیپوکسی ایجاد شده در اثر دود سیگار افزایش می‌دهد و همچنین موجب افزایش برخی عوامل انعقادی نظیر فیبرینوژن می‌گردد [۵، ۷ و ۱۹]. فیبرینوژن در کل افراد در معرض دود سیگار دو گروه بیمار و سالم به‌طور معنادار بالاتر از افراد غیرسیگاری است ( $P < 0/05$ )؛ ولی این مقایسه در زنان و مردان به‌طور جداگانه معنادار نگردیده است. مطالعات انجام شده در سایر نقاط دنیا نیز این مطلب را تأیید می‌کند [۴ و ۱۹]، ولی در مطالعه‌ای دود سیگار اثر قوی‌تری در زنان غیرسیگاری داشته است [۱۹].

نتایج در مورد آثار دود سیگار بر سطوح چربی‌های سرم در بیماران قلبی و افراد سالم نشان می‌دهد که کلسترول توتال در زنان در معرض دود دو گروه مورد مطالعه و تنها در کل افراد در معرض دود و مردان در معرض دود سیگار گروه سالم به‌طور معناداری بیش‌تر است.

LDL-C در کل افراد در معرض دود سیگار دو گروه بالاتر از افراد غیرسیگاری بوده و HDL-C در مردان و در کل افراد در معرض دود گروه سالم پایین‌تر بوده است. تری گلسیرید افراد در معرض دود سیگار نیز در هر دو جنس گروه سالم بالاتر بوده است. در بقیه موارد، مقایسه چربی‌های سرم معنادار نگردیده که این نتایج نشان می‌دهد به‌طور کلی دود سیگار بر میزان

منابع

12. Hopkins MG. Passive smoking as determined by salivary cotinine and of smoking and non-smoking parents. *Am sports Med* 1990; 5(2): 96-104.
13. Neu fekd EJ, Mietus - Sryder M, Beiser AS, et al. Passive cigarette smoking and reduced HDL cholesterol levels in children with high - risk lipid profiles. *Circulation* 1997; 96(5): 1403-7.
14. Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, et al. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA* 2001; 286(4): 436-41.
15. Kannel WB, Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking and the risk of cardiovascular disease: Insight from the Framingham Study. *Am heart J* 1987; 113: 1006-8.
16. Tuut M, Hense HW. Smoking, other risk factors and fibriongen levels, evidence effect modification. *Ann Epidemial* 2001; 11(4): 232-8.
17. Iso H, Shimamoto T, Satos, et al. passive smoking and plasma fibrinogen concentrations. *Am J Epidmial* 1996; 144 (12): 1151-40
18. He Y, Lam TH, Li Ls, et al. Passive smoking at work as a risk factor for coronary heart disease in Chinese women who have never smoked. *BMI*. 1994 ; 308(6925): 380-4.
19. Lam TH, He Y. Passive smoking and coronary heart disease: a brief review. *Clin Exp Pharmacol phsiol* 1997; 24(12): 993-6.
20. Moreno JA, Cornodella R, Galvez M. Evaluation of fibrinolytic system in myocardial infarction. *Sangre - Bare* 1994 Feb; 39(1): 23-7.
21. Chandler WL, Stratton JR. Labaratory evaluation of fibrinolysis in pateints with a history of myocarial infarction. *AM-J-Clin- pathol* 1994 ; 102(20): 248-52.
22. Fawkes FG, Lee AJ, Louse GD, Riemersma RA, Housley E. Inter-relationships of plasm fibrinogen, low-density lipoprotein cholesteol, cigaretee smoking and the prevalence of cardiovascular disease. *J Cardiovascular Risk* 1996; 3(31): 307-11.
23. Samaan SA, Crawford, MH. Estrogen and cardiovascular function after menopause. *J- AM- Coll- Cardiol* 1995; 26(6): 1403-1
1. Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al. Mortality from tobacco in developed countries: Indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 1992; 339: 1268-72.
2. Kannel WB, Higin M. Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *J. Hypertens* 1996; 8: 53-8.
3. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Vestbeo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population. *BMJ* 1998; 316(7137): 1043-7.
4. He J, Vupputri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease - a meta - analysis of epidemiologic studies. *N Engl J med* 1999; 340(12): 920-6.
5. Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. *Circulation* 1997; 95(10): 2374-9.
6. Kannel WB, Wolf PA, Castell WP, D Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham Study. *JAMA* 1987; 258: 1183-1185.
7. Sato S, Kobaya T, Iida M, et al. A case reference study on plasma fibrinogen concentrations and cornary atherosclerosis in Japanese. *J Epidemid* 1996; 6(2): 81-6.
8. Sato S, Nakamura M, Iida M, et al. Plasma fibrinogen and coronary heart disease in urban Japanese. *AM J Epidemiol* 2000; 152(5): 420-3.
9. Woodward M, Lowe GD, Rumley A, et al. Firinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle aged men and women. *The Scottish Heart, Healthy Study. Eur Heart J* 1999; 19(1): 55-62.
10. Ernst E. Fibrinogen: It's emerging role as a cardiovascular risk factor. *Angiology*, 1994 Feb; 45(2): 87-93.
11. Eriskson M, Egberg N, Womala S, Orth-Gomer K, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K. Relationship between palsma fibrinogen and coronary heart disease in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(1): 67-72

