

# Kouření

a jeho vliv na délku života

Komplexní přehled evidence • Meta-analýzy, kohorty a mendelovská randomizace

Verze 1.13 | 2026-04-21 | Deep Research

## KLÍČOVÁ TÉMATA

Kouření

Tabák

Nikotin

Pasivní kouření

Odvykání kouření

Kouření a mortalita

Komplexní přehled evidence o kouření a jeho vlivu na dlouhověkost a riziko civilizačních onemocnění. Přehled vychází ze 118 recenzovaných zdrojů, včetně meta-analýz a kohortových studií.

## Obsah

1. Přehled expozice a klíčové toxikanty
2. Molekulární mechanismy účinku
3. Evidence podle zdravotní oblasti
4. Intenzita expozice a vzorce kouření
5. Rizika, kontraindikace a lékové interakce
6. Limity současné evidence
7. Závěr a praktická doporučení
8. GRADE hodnocení
9. Použitá literatura

## 1. Přehled expozice a klíčové toxikanty

Kouření není „bioaktivní látka“ v terapeutickém smyslu, ale komplexní toxická expozice vznikající spalováním tabáku. Z klinického hlediska jsou nejdůležitější dvě složky této expozice: nikotin, který udržuje závislost, a spalné produkty, které nesou většinu kardiovaskulární, onkologické a respirační toxicity [[Benowitz et al., 2009](#); [Hecht et al., 2003](#)].

Nikotin je terciární aminový alkaloid se sumárním vzorcem  $C_{10}H_{14}N_2$ . Po inhalaci přechází do mozku během přibližně 10–20 s, což podporuje vysoký závislostní potenciál; metabolismus probíhá převážně přes CYP2A6 a genetická variabilita CYP2A6 významně mění rychlost eliminace [[Benowitz et al., 2009](#); [Benowitz et al., 2006](#)]. Nikotin sám není hlavním karcinogenem; hlavní karcinogenní zátěž nesou tabákově specifické nitrosaminy, polycyklické aromatické uhlovodíky, aromatické aminy, aldehydy, oxid uhelnatý, jemné částice a kovy [[Hecht et al., 2003](#)].

Farmakokineticky je pro cigarety typická rychlá pulzní expozice s vysokým behaviorálním posilováním. Po jedné cigaretě se systémově obvykle absorbuje asi 1–1,5 mg nikotinu, při intenzivním vykouření může být dávka vyšší; přesná dávka ostatních toxikantů se mezi značkami, filtrem, ventilací a topografií kouření výrazně liší [[Benowitz et al., 2009](#)].

Složka „standardní dávky“	Praktické vyjádření pro 1 cigaretu	Klinický význam
Nikotin	obvykle asi 1–1,5 mg systémově; při intenzivním vykouření i kolem 2 mg [ <a href="#">Benowitz et al., 2009</a> ]	Závislost, sympatická aktivace, udržování expozice
Oxid uhelnatý	dávka není standardizovatelná napříč produkty [ <a href="#">Hecht et al., 2003</a> ]	Hypoxie, endoteliální dysfunkce
Tabákově specifické nitrosaminy	přítomny, dávka silně variabilní [ <a href="#">Hecht et al., 2003</a> ]	Karcinogeneze
Polycyklické aromatické uhlovodíky	přítomny, dávka silně variabilní [ <a href="#">Hecht et al., 2003</a> ]	DNA adukty, karcinogeneze
Aldehydy a jemné částice	přítomny, dávka silně variabilní [ <a href="#">Hecht et al., 2003</a> ]	Oxidační stres, zánět, poškození dýchacích cest

Z klinického hlediska je podstatné, že „dávka“ kouření není standardní ani bezpečná. I velmi nízká intenzita kouření zvyšuje mortalitu a kardiovaskulární riziko, takže žádná zdravotně „optimální“ dávka neexistuje [[Inoue-Choi et al., 2017](#); [Qin et al., 2020](#); [Hackshaw et al., 2018](#)].

## 2. Molekulární mechanismy účinku

### 2.1 Karcinogeneze: DNA adukty a mutagenese

Centrální dráha tabákové karcinogeneze probíhá přes metabolickou aktivaci karcinogenů na elektrofilní intermediáty, tvorbu kovalentních DNA aduktů, chybné čtení při replikaci a

následné mutace v kritických genech, zejména TP53 a KRAS [[Hecht et al., 2012](#)]. Mezi hlavní adukty patří:

- BPDE-dG adukty z benzo[a]pyrenu [[Hang et al., 2010](#)]
- O6-methylguanin a 7-methylguanin po  $\alpha$ -hydroxylaci NNK [[Hang et al., 2010](#)]
- Cyklické deoxyguanosinové adukty vznikající z aldehydů, jako jsou akrolein a krotonaldehyd [[Hang et al., 2010](#)]

Tomu odpovídá i mutační obraz nádorů kuřáků. G:C  $\rightarrow$  T:A transverze tvoří 30 % mutací TP53 v plicích nádorech kuřáků oproti 12 % u nekuřáků a jejich hotspoty korelují s místy preferenční tvorby PAH-aduktů, zejména v kodonech 157, 158, 245, 248 a 273 [[Pfeifer et al., 2002](#)]. U KRAS jsou pro kouření asociované adenokarcinomy typické transverze G12C a G12V; nacházejí se přibližně ve 30 % těchto nádorů [[Hecht et al., 2012](#)]. Genomické analýzy dále ukazují zvýšenou mutační zátěž s dominancí signatury 4 (C>A transverze), která je konzistentní s PAH-indukovaným poškozením DNA [[Alexandrov et al., 2016](#)].

## 2.2 Oxidační stres a odpověď Nrf2/Keap1

U spalovaného tabáku není podpořen čistý antioxidační efekt; převládá prooxidační působení. Oxidanty z kouře modifikují cysteinové zbytky Keap1, uvolňují Nrf2 a aktivují ARE-dependentní geny, jako jsou HO-1, NQO1, GCLC/GCLM a GPX2, ale tato odpověď představuje spíše obrannou reakci na poškození než protektivní benefit kouření [[Rangasamy et al., 2004](#)].

Experimentální data ukazují, že při nedostatečné funkci této osy je poškození výraznější: myši s knockoutem Nrf2 vyvíjely časnější a závažnější emfyzém, se zvýšenou expresí 8-oxo-dG, větším alveolárním zánětem a vyšší apoptózou septálních buněk [[Rangasamy et al., 2004](#)]. V cévních modelech kouř současně zvyšuje mitochondriální oxidační stres a oxidaci kardiolipinu; přes osu SIRT3/SOD2 podporuje endoteliální dysfunkci a hypertenzi [[Dikalov et al., 2019](#)]. To je v souladu s tím, že chronická expozice vede spíše k vyčerpání antioxidačních rezerv, včetně deplece glutathionu, než k jejich posílení [[Rangasamy et al., 2004](#)].

## 2.3 Prozánětlivé signalizační dráhy

Dostupná evidence nepodporuje protizánětlivý přínos kouření. Naopak kouř v makrofázích a epitelových buňkách generuje reaktivní formy kyslíku, aktivuje redox-senzitivní transkripční faktory NF- $\kappa$ B a AP-1 a přes osu IKK/I $\kappa$ B- $\alpha$  zvyšuje expresi IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  a MCP-1 [[Stämpfli et al., 2009](#)].

Novější endoteliální data tento rámec rozšiřují: cigaretový extrakt poškozuje mitochondriální i jadernou DNA a aktivuje cGAS-STING s perzistentní indukcí IL-6, což podporuje chronickou sterilní zánětlivou odpověď, nikoli protektivní adaptaci [[Ueda et al., 2023](#)].

## 2.4 Endoteliální dysfunkce a protrombotické prostředí

Jedním z nejlépe podložených cévních mechanismů je endoteliální dysfunkce. Kouř snižuje biologickou dostupnost NO, mimo jiné deplecí tetrahydrobiopterinu (BH<sub>4</sub>) při snížení exprese GTPCH1; deficit BH<sub>4</sub> vede k eNOS uncoupling, takže endotel produkuje spíše superoxid než NO [[Messner et al., 2014](#); [Ambrose et al., 2004](#)]. Současně dochází k upregulaci adhezivních molekul ICAM-1 a VCAM-1, oxidaci LDL, zvýšené agregaci trombocytů a posunu k protrombotickému stavu [[Messner et al., 2014](#); [Ambrose et al., 2004](#)].

Humánním funkčním korelátem je zhoršená flow-mediated dilatation, v metaanalýze s WMD -3,15 (95 % CI -3,84 až -2,46) [[Jia et al., 2024](#)]. Mechanisticky se tak propojují oxidační poškození, zánětlivá aktivace endotelu a protrombotický stav.

## 2.5 Nerovnováha proteáz a antiproteáz

V plicích kouř rekrutuje neutrofilny a makrofágy, které uvolňují neutrofilní elastázu a matrixové metaloproteinázy MMP-1, MMP-9 a MMP-12 [[Abboud et al., 2008](#)]. Současně oxidanty inaktivují antiproteázovou ochranu, zejména  $\alpha$ 1-antitrypsin, oxidací methioninového zbytku v aktivním místě. Výsledkem je degradace elastinu a kolagenu v alveolární matrix a rozvoj emfyzému [[Abboud et al., 2008](#)].

Experimentální relevance této dráhy je podpořena tím, že myši s knockoutem neutrofilní elastázy (ELANE<sup>-/-</sup>) byly před rozvojem emfyzému při chronické expozici kouři chráněny [[Abboud et al., 2008](#)].

## 2.6 Epigenetické změny

Kouření je spojeno s rozsáhlými změnami metylace DNA. V metaanalýzách zahrnujících přibližně 16 000 jedinců překročilo Bonferroniho práh významnosti 2 623 CpG míst při srovnání kuřáků s nekuřáky; nejvýrazněji byl zasažen gen AHRR se změnou metylace až -24,4 % [[Zeilinger et al., 2013](#)].

Část těchto změn je po zanechání kouření reverzibilní, ale některé lokusy zůstávají diferencovaně metylované až 22 let. Epigenetická stopa tak přetrvává výrazně déle než samotná akutní expozice [[Zeilinger et al., 2013](#)].

## 2.7 Mechanismus závislosti na nikotinu

Nikotin se váže na nikotinové acetylcholinové receptory, zejména podtypy  $\alpha$ 4 $\beta$ 2 a  $\alpha$ 6, a v dopaminergních neuronech ventrální tegmentální oblasti zvyšuje uvolnění dopaminu v nucleus accumbens, což zprostředkovává odměňující účinek [[Benowitz et al., 2010](#)]. Na rozdíl od acetylcholinu není nikotin hydrolyzován acetylcholinesterázou, proto na synapsi přetrvává déle, vede k desenzitizaci receptorů a při chronické expozici k jejich paradoxní upregulaci [[Benowitz et al., 2010](#)].

Při abstinenci se tento adaptovaný receptorový systém podílí na bažení a odvykacích příznacích. Jde o mechanismus závislosti, nikoli o argument pro zdravotní prospěšnost kouření [[Benowitz et al., 2010](#)].

### 3. Evidence podle zdravotní oblasti

Dlouhodobé randomizované studie, které by osoby přiřazovaly ke kouření, neexistují a z etických důvodů existovat nemohou. Kauzální úsudek proto stojí na konvergenci velkých kohort, vztahů dávka-odpověď, poklesu rizika po zanechání kouření, datech o pasivní expozici, krátkodobé humánní fyziologii a Mendelovské randomizaci [[Larsson et al., 2022](#)].

#### 3.1 Celková mortalita a délka života

##### Prospektivní kohorty

Největší prospektivní kohorty se shodují, že kouření zhruba ztrojnásobuje celkovou mortalitu a zkracuje délku života přibližně o 10–11 let.

V 50letém sledování britských lékařů zemřeli trvalí kuřáci asi o 10 let dříve než celoživotní nekuřáci [[Doll et al., 2004](#)]. V americké kohortě NHIS byla u současných kuřáků celková mortalita téměř trojnásobná, HR 3,0 u žen a 2,8 u mužů [[Jha et al., 2013](#)]. Ve studii milionu žen v UK byla mortalita u kuřáček 2,76násobná a ztráta délky života dosahovala 11 let [[Pirie et al., 2013](#)]. Australská kohorta ukázala velmi podobný odhad, RR 2,96 [[Banks et al., 2015](#)].

##### Nízká denní spotřeba

Bezpečný práh se neukazuje ani u velmi nízké denní spotřeby. V NIH-AARP měli celoživotní kuřáci <1 cigarety denně HR 1,64 pro celkovou mortalitu a kuřáci 1–10 cigaret denně HR 1,87; v NHIS bylo již 1–2 cigarety denně spojeno s HR 1,94 [[Inoue-Choi et al., 2017](#); [Qin et al., 2020](#)].

To je prakticky důležité: „lehké“ nebo nepravidelné kouření není benigní varianta.

##### Mendelovská randomizace a globální zátěž

Pravděpodobně kauzální interpretaci dále podporuje Mendelovská randomizace. U kuřáků byla efektní alela rs1051730 spojena s 9 % zvýšením rizika celkové mortality a se zvýšenou mortalitou na nádory, oběhová i respirační onemocnění [[Vie et al., 2019](#)].

Na populační úrovni dokumentuje GBD 2021 více než 175 milionů úmrtí přičitatelných kouření mezi roky 1990 a 2021 [[GBD 2021 Tobacco Forecasting Collaborators et al., 2024](#)]. Recentní australská data navíc ukazují, že kouření je přičitatelné přibližně 15,3 % všech úmrtí u osob nad 45 let, což v absolutních číslech odpovídá asi 24 285 úmrtím ročně [[Joshv et al., 2025](#)].

#### 3.2 Onkologie

Kouření je v onkologii nejsilněji spojeno s rakovinou plic. U dalších nádorů jsou asociace obvykle menší, ale pro několik lokalizací zůstávají silné až středně silné.

### 3.2.1 Rakovina plic

U rakoviny plic je efekt nejvýraznější a vztah dávka-odpověď je konzistentní. Současní kuřáci mají vůči nekuřákům přibližně 7-8násobné relativní riziko, přičemž při vysoké denní dávce jsou odhady ještě vyšší u dlaždicobuněčného a malobuněčného histologického typu [[Lee et al., 2012](#); [O'Keeffe et al., 2018](#); [Pesch et al., 2012](#)].

Srovnání	RR/OR (95 % CI)	Zdroj
Současní kuřáci vs. nekuřáci (celkem)	RR 8,43 (7,63-9,31)	Lee et al., 2012
Muži, > 30 cig/den, dlaždicobuněčný	OR 103,5 (74,8-143,2)	Pesch et al., 2012
Muži, > 30 cig/den, malobuněčný	OR 111,3 (69,8-177,5)	Pesch et al., 2012
Muži, > 30 cig/den, adenokarcinom	OR 21,9 (16,6-29,0)	Pesch et al., 2012
Ženy celkově	RR 6,99 (5,09-9,59)	O'Keeffe et al., 2018
Muži celkově	RR 7,33 (4,90-10,96)	O'Keeffe et al., 2018

Vztah dávka-odpověď je patrný i napříč pohlavími: riziko se přibližně ztrojnásobuje od < 10 na > 20 cigaret denně u obou pohlaví [[O'Keeffe et al., 2018](#)].

### 3.2.2 Další nádory

Silné nebo středně silné asociace jsou doloženy také pro jícen, močový měchýř, pankreas, žaludek, děložní hrdlo, ledvinu, akutní myeloidní leukemii a kolorektum. U žaludku není riziko rozloženo rovnoměrně: vyšší je pro karcinom kardie než pro distální žaludek, což je klinicky důležité i patofyziologicky plausibilní [[Rota et al., 2024](#)]. U kolorekta je celkový efekt menší, ale robustní, a je silnější u podtypů MSI-high a BRAF-mut [[Wang et al., 2017](#); [Zhao et al., 2022](#); [Lugo et al., 2018](#); [Rota et al., 2024](#); [Malevolti et al., 2023](#); [Liu et al., 2019](#); [Fircanis et al., 2014](#); [Botteri et al., 2020](#)].

Lokalizace	Současní kuřáci RR/OR (95 % CI)	Zdroj
Jícen (dlaždicobuněčný)	RR 4,18 (3,42-5,12)	Wang et al., 2017
Jícen (adenokarcinom)	RR 2,34 (2,04-2,69)	Wang et al., 2017
Močový měchýř	OR 3,14 (2,53-3,75)	Zhao et al., 2022
Pankreas	RR 1,74 (1,61-1,87)	Lugo et al., 2018
Žaludek	RR 1,53 (1,44-1,62)	Rota et al., 2024
Děložní hrdlo (invazivní)	RR 1,70 (1,53-1,88)	Malevolti et al., 2023
Ledvina	RR 1,39 (1,28-1,51)	Liu et al., 2019
Akutní myeloidní leukemie	RR 1,40 (1,22-1,60)	Fircanis et al., 2014
Kolorektum	RR 1,14 (1,10-1,18)	Botteri et al., 2020
Prso	RR 1,07 (1,05-1,10)	Scala et al., 2023

U kolorektálního karcinomu je celkový efekt menší než u rakoviny plic, ale u molekulárních podtypů může být silnější; meta-analýza uvádí vyšší relativní riziko zejména pro BRAF-mutované a MSI-high nádory [[Botteri et al., 2020](#)].

U karcinomu prsu je efekt podstatně menší než u plic nebo jícnu a je vhodné jej formulovat opatrně. Pooled odhady se pohybují zhruba mezi RR 1,07 a 1,16, tedy spíše jako malé, ale pravděpodobně nenulové zvýšení rizika; v meta-analýze Scala et al. bylo relativní riziko nízké (RR 1,07–1,09), ale byl patrný vztah dávka–odpověď a při 40 cigaretách denně RR 1,26 (95 % CI 1,17–1,36) [[Scala et al., 2023](#); [Luo et al., 2011](#)].

U některých subgroup analýz mimo hlavní onkologické endpointy nejsou výsledky plně stabilní; například u orálního karcinomu nebyla asijská podskupina v jedné meta-analýze signifikantní [[Sadri et al., 2007](#)].

### 3.2.3 Pokles rizika rakoviny po zanechání kouření

Po zanechání kouření onkologické riziko klesá, ale tempo poklesu se mezi nádory liší. U rakoviny plic je pokles pomalý a nadbytečné riziko přetrvává dlouho [[Reitsma et al., 2020](#)].

Roky od zanechání	Zbývající nadbytečné riziko rakoviny plic
1 rok	81,4 %
5 let	57,2 %
10 let	36,9 %
15 let	26,7 %
20 let	19,7 %
30 let	8,9 %
přibližně 40 let	Normalizace na úroveň nekuřáků

U některých dalších nádorů může být pokles rizika po zanechání rychlejší než u plic. U dlaždicobuněčného karcinomu jícnu po více než 20 letech abstinence klesá riziko na RR 0,34 (95 % CI 0,25–0,47) ve srovnání s pokračujícími kuřáky; v některých západních populacích se tím přibližuje úrovni nekuřáků [[Wang et al., 2017](#)]. Riziko karcinomu pankreatu se vrací k úrovni nekuřáků přibližně po 20 letech [[Lugo et al., 2018](#)]. Riziko karcinomu děložního hrdla se normalizuje přibližně po 15 letech [[Malevolti et al., 2023](#)].

## 3.3 Kardiovaskulární zdraví

### Nízká dávka a kardiovaskulární riziko

Kardiovaskulární riziko neroste lineárně až při vysokých dávkách, ale strmě už při nízké spotřebě. Meta-analýza 141 kohort ukázala, že i 1 cigareta denně nese podstatnou část nadbytečného rizika ischemické choroby srdeční i cévní mozkové příhody ve srovnání s 20 cigaretami denně. U mužů šlo přibližně o 46 % nadbytečného rizika ischemické choroby srdeční a 41 % nadbytečného rizika cévní mozkové příhody; u žen přibližně o 31 % a 34 % [[Hackshaw et al., 2018](#)].

Prakticky to znamená, že pro kardiovaskulární zdraví neexistuje bezpečná nízká dávka kouření.

### Hlavní kardiovaskulární endpointy

Současní kuřáci mají zvýšené riziko napříč hlavními kardiovaskulárními endpointy. U ischemické choroby srdeční nesou ženy zhruba o 25 % vyšší nadbytečné relativní riziko než muži [[Huxley et al., 2011](#)].

U cévní mozkové příhody se pooled odhady pohybují kolem OR 1,9 pro incidenci a 1,7 pro mortalitu. U bývalých kuřáků byly některé souhrnné odhady již nesignifikantní, což odpovídá částečné reverzibilitě rizika po zanechání [[Luo et al., 2021](#); [Pan et al., 2019](#)].

U periferního arteriálního onemocnění je asociace silná (OR 2,71), ale přesná velikost efektu je méně jistá kvůli velmi vysoké heterogenitě ( $I^2 = 94,9\%$ ) a signálu publikačního zkreslení v Eggerově testu [[Lu et al., 2014](#)]. Aneurysma aorty patří k nejsilněji asociovaným kardiovaskulárním endpointům (RR 4,87) a riziko klesá s délkou abstinence [[Aune et al., 2018](#)]. Recentní data navíc ukazují výrazný pohlavní dimorfismus: absolutní incidence zůstává vyšší u mužů, ale relativní riziko spojené s kouřením je u žen vyšší než u mužů [[Welsh et al., 2025](#)].

U fibrilace síní je efekt menší, ale konzistentní, přibližně RR 1,3 [[Aune et al., 2018](#); [Zhu et al., 2016](#)]. U incidentního srdečního selhání bylo u současných kuřáků HR 1,609 [[Lee et al., 2019](#)].

### Kauzální evidence

Studie mendelovské randomizace podporují pravděpodobně kauzální interpretaci i u hlavních kardiovaskulárních endpointů. Geneticky predikované kouření bylo spojeno s OR 2,13 pro periferní arteriální onemocnění, 1,48 pro ischemickou chorobu srdeční a 1,40 pro ischemickou CMP [[Levin et al., 2021](#)].

Systematický přehled studií mendelovské randomizace podpořil pravděpodobně kauzální roli kouření u 13 oběhových onemocnění [[Larsson et al., 2022](#)].

## 3.4 Respirační zdraví

### CHOPN, chronická bronchitida a emfyzém

Pro dýchací systém je škodlivost kouření mimořádně dobře doložena. Meta-analýza 218 studií ukázala u současných kuřáků RR 3,51 pro CHOPN, 3,41 pro chronickou bronchitidu a 4,87 pro emfyzém; i bývalí kuřáci si nesli zvýšené riziko oproti nikdy nekuřákům [[Forey et al., 2011](#)].

### Plicní funkce a význam odvykání

Ani nižší kumulativní expozice není bezpečná a samotná částečná redukce spotřeby obvykle nestačí. Data z velké dánské populační kohorty naznačují, že CHOPN může během 5 let vznikat i u osob s <10 pack-roky a že kuřáci s CHOPN v této kategorii mají vyšší riziko exacerbací i celkové mortality; přesná velikost efektu ale vyžaduje další replikaci

[[Colak et al., 2024](#)].

Tomu odpovídají i data o plicních funkcích. V Lung Health Study ztráceli pokračující kuřáci FEV<sub>1</sub> rychlostí 62 ± 55 ml/rok, zatímco úspěšní abstinenti 31 ± 48 ml/rok; v prvním roce po zanechání se FEV<sub>1</sub> zlepšilo o 47 ml [[Scanlon et al., 2000](#)]. Pozorovatelný efekt byl spojen hlavně s úplnou abstinencí nebo redukcí >60 %, nikoli s běžnou částečnou redukcí spotřeby [[Lee et al., 2010](#)].

### **Pneumonie a astma**

Kouření dále zvyšuje riziko pneumonie a astmatu. U komunitně získané pneumonie byly pooled odhady u současných kuřáků přibližně OR 2,17 a HR 1,52 [[Baskaran et al., 2019](#)], přičemž po odvykání riziko klesá postupně v horizontu let [[Kihara et al., 2022](#)].

U astmatu je aktivní kouření spojeno s vyšším rizikem vzniku onemocnění, častějšími exacerbacemi a relativní rezistencí na inhalační kortikosteroidy [[Bellou et al., 2022](#)].

## **3.5 Metabolické zdraví a diabetes 2. typu**

### **3.5.1 Riziko diabetu 2. typu**

Evidence pro diabetes 2. typu je robustní, i když velikost efektu je menší než u rakoviny nebo CHOPN. Nejlépe je to patrné v meta-analýze 88 prospektivních studií, kde bylo riziko vyšší u aktivních kuřáků, bývalých kuřáků i osob pasivně exponovaných tabákovému kouři [[Pan et al., 2015](#)].

Konkrétně bylo RR 1,37 u aktivních kuřáků, 1,14 u bývalých kuřáků a 1,22 u pasivně exponovaných [[Pan et al., 2015](#)]. Přítomný byl i vztah dávka-odpověď: přibližně od RR 1,21 u lehkých kuřáků k RR 1,57 u těžkých kuřáků [[Pan et al., 2015](#)].

Jistotu přesné velikosti efektu snižuje střední až vyšší heterogenita, s I<sup>2</sup> 68,6 % u aktivního a 59,7 % u bývalého kouření, a také signál publikačního zkreslení u těchto dvou kategorií [[Pan et al., 2015](#)].

### **3.5.2 Mechanistická plausibilita a kauzalita**

Mechanistická data podporují inzulinovou rezistenci jako plausibilní cestu poškození. U kuřáků byla vyšší fosforylace IRS-1<sup>ser636</sup> a nikotin aktivoval dráhu mTOR; v buněčné kultuře se inzulinem stimulované vychytávání glukózy snížilo o 57 % [[Bergman et al., 2012](#)].

Studie mendelovské randomizace podporují pravděpodobně kauzální interpretaci, ale zároveň ukazují, že část efektu zřejmě neprobíhá přímo. Po adjustaci na BMI se přímý efekt oslabil na OR 1,06, což naznačuje, že část rizika je mediována tělesnou hmotností, distribucí tuku a adipositou, nikoli jen izolovaným přímým účinkem kouření [[Yuan et al., 2019](#); [Larsson et al., 2022](#)].

### 3.5.3 Zanechání kouření a přechodné metabolické zhoršení

Po zanechání kouření může krátkodobě vzrůst riziko diabetu, zejména při větším váhovém přírůstku. V kohortě publikované v NEJM bylo při přírůstku >10 kg HR 1,59 a váhový přírůstek medioval 68,4 % zvýšeného rizika [[Hu et al., 2018](#)].

Tento přechodný metabolický efekt ale neznamená ztrátu celkového přínosu odvykání. Navzdory tomu měli abstinenti výrazně nižší celkovou mortalitu, takže dočasné metabolické zhoršení po odvykání neanuluje celkový zdravotní zisk [[Hu et al., 2018](#)].

## 3.6 Mozek, duševní zdraví a kognice

### 3.6.1 Demence a Alzheimerova choroba

Evidence u demence a Alzheimerovy choroby převážně směřuje k poškození, ale jistota je nižší než u kardiovaskulárních nebo onkologických výsledků. Meta-analýza 37 prospektivních kohort ukázala RR 1,30 pro demenci všech typů, 1,40 pro Alzheimerovu chorobu a 1,38 pro vaskulární demenci; na každých 20 cigaret denně se riziko demence zvyšovalo o 34 % [[Zhong et al., 2015](#)].

V téže meta-analýze bývalí kuřáci zvýšené riziko nevykazovali, RR 1,01 [[Zhong et al., 2015](#)]. Jiná meta-analýza ale ukázala rozdíl podle designu: studie typu case-control asociaci nenašly, zatímco kohorty ano, a heterogenita byla vysoká [[Niu et al., 2018](#)]. To vede k opatrnější interpretaci: směr je pravděpodobně škodlivý, ale přesná velikost efektu je méně jistá.

Starší tvrzení o možné „ochraně“ před Alzheimerovou chorobou nejsou přesvědčivá. Signál nižší odds Alzheimerovy choroby ze studie mendelovské randomizace podle geneticky predikovaného počtu cigaret byl jen sugestivní a po korekci na vícenásobné testování není dostatečným podkladem pro tvrzení o neuroprotektu [[Larsson et al., 2017](#)].

### 3.6.2 Duševní zdraví

U duševního zdraví je důležité odlišit účinek samotného kouření od účinku odvykání. Studie mendelovské randomizace podporují pravděpodobný kauzální podíl kouření na depresi, OR 1,99, a na schizofrenii, OR 2,27; vztah s depresí je současně částečně obousměrný [[Wootton et al., 2020](#)].

### 3.6.3 Odvykání kouření a duševní zdraví

U odvykání je obraz opačný: zanechání kouření bylo spojeno se zlepšením úzkosti, deprese a stresu a Cochrane přehled neprokázal zhoršení duševního zdraví po odvykání [[Taylor et al., 2014](#); [Taylor et al., 2021](#)].

Tyto efekty jsou statisticky přesvědčivé, ale absolutní klinická velikost je pravděpodobně spíše malá až střední.

### 3.6.4 Strukturální změny mozku

Strukturální mozkové změny tento obraz podporují. U chronických kuřáků byl popsán úbytek šedé hmoty v prefrontálním kortexu a insule, rozšířené ztenčení kůry a v analýze i vyšší odhad stáří bílé hmoty mozku [[Yang et al., 2020](#); [Karama et al., 2015](#); [Mo et al., 2023](#)].

### 3.7 Fertilita, těhotenství a reprodukční rizika

Reprodukční a těhotenské výsledky patří mezi klinicky nejdůležitější oblasti škodlivosti kouření.

#### Ženská plodnost

U žen je kouření spojeno s vyšším rizikem neplodnosti a horšími výsledky IVF. V meta-analýze rizika neplodnosti bylo OR 1,60. U IVF byla míra živě narozených na cyklus snížena přibližně na polovinu, OR 0,52, zatímco riziko potratu bylo zvýšené, OR 2,48 [[Augood et al., 1998](#); [Zhang et al., 2018](#)].

#### Mužská plodnost

U mužů evidence celkově ukazuje na horší kvalitu spermatu, ale ne všechny parametry jsou stejně konzistentní. Meta-analýza 20 studií našla nižší počet spermií, motilitu i morfologii [[Sharma et al., 2016](#)]. Meta-analýza u infertilních mužů potvrdila zejména vyšší riziko oligozoospermie a horší morfologii, ale nikoli jasný efekt na motilitu nebo reprodukční hormony [[Bundhun et al., 2019](#)]. Konzervativní závěr proto je, že kouření zhoršuje kvalitu spermatu, ale přesná velikost efektu se mezi jednotlivými parametry liší.

#### Těhotenské výsledky

V těhotenství je evidence silná a konzistentní pro několik tvrdých klinických výsledků. Meta-analýzy ukazují zvýšení mrtvorozenosti přibližně o 46–47 %, zvýšení nízké porodní hmotnosti na OR 1,89, abrupce placenty na OR 1,9 a syndromu náhlého úmrtí kojence (SIDS) na OR 2,25 při prenatální a 1,97 při postnatální expozici [[Marufu et al., 2015](#); [Pineles et al., 2016](#); [Di et al., 2022](#); [Ananth et al., 1999](#); [Zhang et al., 2013](#)].

Ani nedenní kouření v posledním trimestru není bezpečné. Bylo spojeno se zvýšením rizika small-for-gestational-age, PR 1,4, zatímco denní kouření s PR 2,0 [[Tong et al., 2017](#)].

#### Vrozené vady, otcovské kouření a gestační diabetes

Kouření v těhotenství dále zvyšuje riziko řady vrozených vad. Vyšší riziko bylo popsáno pro gastroschízu, orofaciální rozštěpy, končetinové a kardiovaskulární defekty [[Hackshaw et al., 2011](#)]. Otcovské kouření bylo spojeno se zvýšením rizika defektů neurální trubice, OR 1,68 [[Luo et al., 2021](#)].

Naopak současná evidence nepodporuje tvrzení, že samotné kouření v těhotenství konzistentně zvyšuje riziko gestačního diabetu. Pooled OR bylo 0,98 a subgroup analýzy nebyly signifikantní [[Wang et al., 2020](#)].

### 3.8 Pasivní kouření a zbytky tabákového kouře na površích

Pasivní kouření má vlastní klinickou škodlivost i u nikdy nekuřáků. Evidence jej spojuje se zvýšeným rizikem rakoviny plic, kardiovaskulárních onemocnění, cévní mozkové příhody, dětského astmatu a sípání i diabetu 2. typu.

Pro rakovinu plic vychází pooled RR 1,24, přičemž vyšší riziko bylo popsáno při expozici na pracovišti než doma [[Possenti et al., 2024](#)]. U exponovaných nekuřáků byla dále popsána zvýšená kardiovaskulární mortalita a celkové kardiovaskulární riziko [[Lv et al., 2015](#)]. U cévní mozkové příhody byla expozice od partnera spojena s RR 1,25 a při nejvyšší expozici s RR 1,56 [[Lee et al., 2006](#)].

Také v dalších oblastech se pasivní kouření pojí s nepříznivými nálezy. U dětí zvyšuje riziko lékařem diagnostikovaného astmatu a sípání [[He et al., 2020](#)] a pro diabetes 2. typu bylo u pasivní expozice popsáno RR 1,22 [[Pan et al., 2015](#)].

Zvláštní a jistotou slabší oblast představují zbytky tabákového kouře, které po kouření ulpívají na oblečení, nábytku, stěnách a prachu a mohou se z nich znovu uvolňovat. V anglické literatuře se pro tento jev používá termín third-hand smoke. Byla v nich identifikována řada těkavých organických sloučenin i dalších toxických látek včetně tabákově specifických nitrosaminů, jako jsou NNA, NNK a NNN; povrchová kontaminace může přetrvávat déle než 62 dní i po čištění [[Jacob P 3rd et al., 2017](#)].

Dostupná evidence je zde převážně mechanistická a experimentální. Zvířecí modely ukazují jaterní steatózu, prediabetické změny glukózy, zvýšenou agregaci trombocytů a poruchu hojení ran [[Jacob P 3rd et al., 2017](#)]. V malém humánním experimentu vedla tříhodinová dermální expozice těmto reziduí u 10 zdravých nekuřáků ke zvýšení markerů oxidativního poškození a aktivaci proteomických drah souvisejících se zánětem a aterosklerózou [[Sakamaki-Ching et al., 2022](#)].

Současně ale chybějí dlouhodobé humánní kohorty s tvrdými endpointy. U zbytků tabákového kouře na površích proto nelze mluvit o stejně silné jistotě jako u aktivního nebo pasivního kouření [[Hang et al., 2020](#)].

### 3.9 Přínosy zanechání kouření a časový průběh poklesu rizika

#### 3.9.1 Celoživotní přínos podle věku zanechání

Přínos odvykání je velký v každém věku, největší je ale při časném zanechání. Data z britské studie lékařů, NHIS a studie milionu žen se shodují, že zanechání kolem 30 let vrací přibližně 10 let života, kolem 40 let asi 9 let a kolem 50 let asi 6 let [[Doll et al., 2004](#); [Jha et al., 2013](#)].

Stejným směrem ukazují i odhady nadbytečné mortality. Zanechání před 40. rokem odvrací přibližně 90 % nadbytečné mortality; ve studii milionu žen bylo toto číslo přibližně 97 % [[Jha et al., 2013](#); [Pirie et al., 2013](#)].

### 3.9.2 Pokles kardiovaskulárního rizika po odvykání

Kardiovaskulární riziko po odvykání klesá průběžně, ale přiblížení k úrovni nekuřáků je pomalé. V CHANCES konsorciu se nadbytečné kardiovaskulární riziko přibližovalo úrovni nekuřáků po 20–29 letech abstinence [[Mons et al., 2015](#)].

Přínos je patrný i po již prodělané příhodě. Po infarktu myokardu bylo zanechání kouření spojeno s přibližně 46 % relativním poklesem mortality, OR 0,54 (95 % CI 0,46–0,62); orientační NNT je přibližně 13 při předpokládané 20 % mortalitě u pokračujících kuřáků [[Wilson et al., 2000](#)].

### 3.9.3 Onkologický přínos a rychlost poklesu rizika

Onkologický přínos je také významný, u některých nádorů ale riziko klesá pomalu. U časného nemalobuněčného karcinomu plic bylo pokračující kouření spojeno s vyšší mortalitou, HR 2,94, a výrazně horším pětiletým přežitím [[Parsons et al., 2010](#)].

U rakoviny plic klesá nadbytečné riziko po zanechání pomalu: po 1 roce přetrvává 81,4 % nadbytečného rizika, po 10 letech 36,9 %, po 20 letech 19,7 % a k téměř úplné normalizaci dochází až zhruba po 40 letech [[Reitsma et al., 2020](#)]. U některých jiných nádorů je návrat k úrovni nekuřáků rychlejší, přibližně po 15–20 letech [[Wang et al., 2017](#); [Lugo et al., 2018](#); [Malevolti et al., 2023](#)].

### 3.9.4 Limity reverzibility

Přínos odvykání je velký, reverzibilitu ale není vhodné formulovat příliš optimisticky. U CHOPN se po odvykání zlepšují trajektorie plicních funkcí, strukturální poškození, zejména emfyzém, však není plně reverzibilní [[Scanlon et al., 2000](#); [Forey et al., 2011](#)].

Určité reziduální riziko může přetrvávat i po časném zanechání. V NHIS měly i osoby, které přestaly před 40. rokem, stále o něco vyšší mortalitu než celoživotní nekuřáci, HR 1,2 [[Iha et al., 2013](#)].

## 3.10 Praktická expozice a hodnocení rizika

### Žádná bezpečná dávka

Praktický závěr napříč oblastmi je jednoduchý: pro spalovaný tabák neexistuje bezpečný práh. To se v dostupné evidenci konzistentně ukazuje pro celkovou mortalitu, kardiovaskulární onemocnění, CHOPN i těhotenské výsledky [[Inoue-Choi et al., 2017](#); [Hackshaw et al., 2018](#); [Forey et al., 2011](#); [Marufu et al., 2015](#)].

### Lehké a nepravidelné kouření

Lehké, občasné a nepravidelné kouření proto nelze považovat za klinicky nevýznamné. V NIH-AARP bylo i <1 cigarety denně spojeno se zvýšenou mortalitou a v NHIS i JAMA Network Open měli celoživotně nepravidelní i dříve denní nepravidelní kuřáci významně vyšší riziko úmrtí než nekuřáci [[Inoue-Choi et al., 2017](#); [Inoue-Choi et al., 2020](#)].

Samotné snížení denní dávky bez úplného zanechání kouření proto nelze považovat za adekvátní zdravotní strategii. U plicních funkcí se jasný benefit ukazoval především při úplné abstinenci [[Lee et al., 2010](#)].

#### 4. Intenzita expozice a vzorce kouření

U spalovaného tabáku neexistuje bezpečná ani zdravotně prospěšná dávka. Z hlediska dlouhověkosti, kardiometabolického zdraví a rizika rakoviny je nejbezpečnější dávka 0 cigaret denně [[Jha et al., 2013](#); [Hackshaw et al., 2018](#)]. Prakticky to znamená, že strategie „jen pár cigaret“ nebo „jen sociálně“ nesnižuje riziko na bezpečnou úroveň [[Inoue-Choi et al., 2017](#); [Qin et al., 2020](#)].

- **Spalované cigarety:** Bezpečná dávka není doložena; i 1 cigareta denně nese velkou část nadbytečného kardiovaskulárního rizika a pro srdce a cévy nepředstavuje bezpečný kompromis [[Hackshaw et al., 2018](#)].
- **„Lehké“ nebo občasné kouření:** Stále zvyšuje mortalitu, riziko rakoviny plic a CHOPN [[Inoue-Choi et al., 2017](#); [Qin et al., 2020](#); [Colak et al., 2024](#)].
- **Úplné zanechání kouření:** Jde o preferovanou strategii; je spojeno s velkým snížením mortality i tehdy, pokud k němu dojde později v životě [[Jha et al., 2013](#); [Pirie et al., 2013](#)].
- **Nikotinová substituce:** Má výrazně nižší toxickou zátěž než kouření a sama neindukuje CYP1A2, protože interakční problém je dán spalnými produkty, nikoli nikotinem [[Schaffer et al., 2009](#)].
- **Vareniklin / bupropion:** Jde o účinnou farmakoterapii odvykání; nepředstavují důkaz pro „bezpečnost“ kouření, ale pro bezpečnější léčbu závislosti [[Gonzales et al., 2006](#); [Anthenelli et al., 2016](#)].

Pro farmakologické odvykání jsou ověřené zejména tyto režimy:

- **Vareniklin:** Standardně se titruje 1 týden před dnem odvykání na 1 mg 2× denně a obvykle se podává 12 týdnů; v přehledu je doporučeno 0,5 mg 1× denně dny 1–3, 0,5 mg 2× denně dny 4–7 a od 8. dne 1 mg 2× denně, s možností další 12týdenní udržovací léčby [[Lam et al., 2007](#)]. Při clearance kreatininu pod 30 ml/min se zahajuje 0,5 mg 1× denně a dle tolerance lze dávku zvýšit maximálně na 0,5 mg 2× denně; u hemodialyzovaných pacientů je maximum 0,5 mg 1× denně [[Lam et al., 2007](#)] (renální úprava dle DailyMed SPC, 2026).
- **Režimy použité ve studii EAGLES:** Vareniklin 1 mg 2× denně, bupropion 150 mg 2× denně a nikotinová náplast 21 mg/den s postupným snižováním [[Anthenelli et al., 2016](#)].

Bupropion je kontraindikován u pacientů s epilepsií nebo jinou záchvatovou poruchou, s mentální anorexií nebo bulimií, při akutním odnětí alkoholu, benzodiazepinů, barbiturátů nebo antiepileptik, při souběhu s MAOI včetně linezolidu a intravenózní methylenové modři a při hypersenzitivitě. Nádor CNS není absolutní kontraindikace, ale významný rizikový faktor pro záchvaty; zvýšené opatrnosti je třeba i u další medikace snižující práh pro křeče (dle DailyMed SPC, 2026). Detailní dávkování a finální bezpečnostní rozhodnutí je nutné ověřit dle konkrétního SPC.

## 5. Rizika, kontraindikace a lékové interakce

### Nežádoucí účinky a jejich frekvence

U spalovaného tabáku je přesnější mluvit o systémové toxicitě než o „nežádoucích účincích“ ve smyslu léčiva. Nejčastější a nejzávažnější následky jsou závislost, vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění, rakoviny, CHOPN, infekčních komplikací, reprodukčního poškození a kostně-svalového poškození [[Benowitz et al., 2009](#); [Jha et al., 2013](#); [Colak et al., 2024](#); [Marufu et al., 2015](#); [Vestergaard et al., 2003](#)].

U léků pro odvykání: ve studii Gonzales et al. byla nejčastější nauzea u vareniklinu (28,1 %) a insomnie u bupropionu (21,9 %) [[Gonzales et al., 2006](#)]. V trialu EAGLES byly nejčastější nežádoucí účinky obdobné, ale nižší: nauzea u vareniklinu přibližně 25 % a insomnie u bupropionu přibližně 12 %; středně těžké a těžké neuropsychiatrické nežádoucí příhody byly v nepsychiatrické kohortě 1,3 % u vareniklinu, 2,2 % u bupropionu, 2,5 % u náplasti a 2,4 % u placebo, takže studie neprokázala excess neuropsychiatrického rizika vareniklinu oproti placebo ani NRT [[Anthenelli et al., 2016](#)]. Kardiovaskulární příhody byly v EAGLES-CV vzácné, MACE <0,5 %, bez signifikantních rozdílů mezi léčbami [[Benowitz et al., 2018](#)].

### Situace s nulovou tolerancí expozice

- Těhotenství a plánování gravidity

Mechanismus: placentární vazokonstrikce, oxid uhelnatý, chronická hypoxie a toxická expozice plodu. Klinické riziko: mrtvorozenost, perinatální úmrtí a růstová restrikce plodu (SGA). Praktický postup: okamžité zanechání kouření; standardem má být behaviorální intervence. Nikotinovou substitucí lze zvažovat individuálně, pokud by žena bez ní pravděpodobně pokračovala v kouření, ale evidence její účinnosti v těhotenství má nízkou jistotu. Pro bupropion je dat velmi málo a pro vareniklin chybí randomizované studie, takže se oba léky v těhotenství rutinně nedoporučují [[Marufu et al., 2015](#); [Pineles et al., 2016](#); [Tong et al., 2017](#); [Claire et al., 2020](#)].

- Jakékoli používání spalovaného tabáku jako údajně preventivního nebo léčebného prostředku

Mechanismus: neexistuje žádný klinicky validovaný zdravotní přínos spalované formy, zatímco škodlivost je robustně prokázána. Klinické riziko: zkrácení života, kardiovaskulární onemocnění, rakovina a CHOPN. Praktický postup: spalovaný tabák nemá v medicíně indikaci; doporučením je úplná abstinence [[Jha et al., 2013](#); [Larsson et al., 2022](#)].

### Zvýšená opatrnost

- Pacienti s ischemickou chorobou srdeční, cévní mozkovou příhodou, periferním arteriálním onemocněním nebo aneurysmatem

Mechanismus: endoteliální dysfunkce, trombogeneze, oxidativní stres. Klinické riziko: rekurence příhod, rychlejší progresse onemocnění. Praktický postup: netolerovat „harm reduction“ ve smyslu několika cigaret denně; cíl je úplná abstinence [[Hackshaw et al., 2018](#); [Lu et al., 2014](#); [Welsh et al., 2025](#)].

- CHOPN, astma, opakované infekce dýchacích cest

Mechanismus: zánět, remodelace, porucha mukociliární clearance. Klinické riziko: exacerbace, pneumonie, vyšší mortalita. Praktický postup: úplné odvykání, plicní sledování, očkování dle standardů [[Colak et al., 2024](#); [Kihara et al., 2022](#); [Sanchez-Ramirez et al., 2020](#)].

- Pacienti s osteoporózou, vysokým rizikem zlomenin nebo sarkopenií

Mechanismus: nižší kostní denzita, horší hojení, svalová dysfunkce. Klinické riziko: zlomeniny, nižší síla, horší funkční prognóza. Praktický postup: odvykání kouření jako součást léčby kostně-svalové fragility [[Ward et al., 2001](#); [Vestergaard et al., 2003](#); [Steffl et al., 2015](#); [Sha et al., 2025](#)].

- Psychiatrická léčba léky metabolizovanými CYP1A2

Mechanismus: spalné produkty, nikoli nikotin, indukují CYP1A2; po zanechání kouření stoupají hladiny některých léků. Klinické riziko: toxicita clozapinu/olanzapinu, theofylinu a dalších. Praktický postup: aktivně sledovat změnu kuřáckého statusu a upravovat dávky [[Dobrinas et al., 2011](#); [Lowe et al., 2010](#); [Schaffer et al., 2009](#)].

- Léčba bupropionem a stavy se sníženým prahem pro křeče

Mechanismus: bupropion snižuje práh pro vznik křečí a riziko roste při predisponujících stavech nebo souběžné medikaci. Klinické riziko: křeče, toxická aktivace, nevhodně zvolená farmakoterapie odvykání. Praktický postup: při epilepsii nebo jiné záchvatové poruše, mentální anorexii nebo bulimii a při akutním odnětí alkoholu, benzodiazepinů, barbiturátů nebo antiepileptik bupropion nenasazovat; nádor CNS zvyšuje riziko záchvatů, ale není absolutní kontraindikací. Zvýšené opatrnosti je třeba u dalších léků snižujících práh pro křeče (dle DailyMed SPC, 2026).

- Těžká porucha funkce ledvin při léčbě vareniklinem

Mechanismus: vareniklin se vylučuje převážně ledvinami a při těžké renální insuficienci stoupá expozice. Klinické riziko: vyšší frekvence nežádoucích účinků při standardním dávkování. Praktický postup: při clearance kreatininu <30 ml/min zahajovat 0,5 mg 1× denně a dle tolerance zvyšovat maximálně na 0,5 mg 2× denně; u hemodialyzovaných pacientů je maximum 0,5 mg 1× denně (dle DailyMed SPC, 2026).

### Tabulka lékových interakcí

Relevantní interakce nejsou u kouření převážně absorpční nebo chelatační, ale metabolické. Proto zde obvykle neplatí řešení „odstupem v hodinách“; místo toho je nutné monitorovat během dnů až týdnů po změně kuřáckého statusu. Požadované chelatační interakce typu levothyroxin, tetracykliny, fluorochinolony nebo bisfosfonáty nejsou pro tabákový kouř jako takový relevantní.

Vedle farmakokinetických interakcí existují i farmakodynamické souvislosti: aktivní kouření může měnit hemodynamickou odpověď na beta-blokádu a u inzulín léčených diabetiků bývá spojeno s vyšší potřebou inzulínu [[Penny et al., 1986](#); [Madsbad et al., 1980](#)].

Lék / skupina	Co mění hladinu posuzované látky	Jak kouření mění léčivo	Praktický postup
Clozapin	Zanechání kouření snižuje CYP1A2 aktivitu	Hladiny po odvykání stoupají; často nutná redukce dávky o 30-40 % <a href="#">[Lowe et al., 2010]</a>	Monitorovat kliniku i hladiny během dnů až 4 týdnů <a href="#">[Dobrinas et al., 2011]</a>
Olanzapin	Totéž jako výše	Vyšší clearance u kuřáků, po odvykání riziko toxicity <a href="#">[Lowe et al., 2010]</a>	Přehodnotit dávku po změně kuřáckého statusu
Theofylin	Zanechání kouření ruší indukci CYP1A2	Hrozí vzestup hladin a toxicita <a href="#">[Schaffer et al., 2009]</a>	Kontrola hladin; nejde řešit hodinovým odstupem
Warfarin	Zanechání kouření může změnit metabolismus	Potřeba těsnějšího sledování INR po odvykání <a href="#">[Schaffer et al., 2009]</a>	Kontrola INR v časném období po změně expozice
Beta-blokátory	Nikotin a kouření zvyšují sympatickou aktivaci	I při beta-blokádě může u aktivních kuřáků při stejné zátěži přetrvávat vyšší tepová frekvence než u nekuřáků <a href="#">[Penny et al., 1986]</a>	Sledovat účinek na tepovou frekvenci a krevní tlak individuálně; po zanechání znovu přehodnotit titraci
Inzulin	Kouření zhoršuje inzulinovou senzitivitu a může zvyšovat potřebu inzulinu	U inzulin léčených diabetiků byla u kuřáků popsána přibližně o 15-20 % vyšší potřeba inzulinu, u těžkých kuřáků až o 30 % <a href="#">[Madsbad et al., 1980]</a>	Po zanechání znovu zhodnotit dávky inzulinu a kompenzaci glykemie
Kofein	Kouření indukuje CYP1A2	Po odvykání může stoupat expozice kofeinu <a href="#">[Dobrinas et al., 2011]</a>	Prakticky snížit příjem kofeinu a sledovat symptomy
Nikotinová substituce	Nenavozuje indukci CYP1A2	Neudrží interakci způsobenou spalnými produkty <a href="#">[Schaffer et al., 2009]</a>	NRT není farmakokineticky ekvivalentní kouření

## 6. Limity současné evidence

První limit je strukturální: nejvyšší úroveň klasických randomizovaných studií expozice kouři neexistuje, takže celé pole stojí na triangulaci různých designů. To pro pravděpodobně kauzální interpretaci u tak silného efektu většinou stačí, ale u jemnějších asociací, například demence, deprese nebo některých nádorů, zůstává prostor pro reziduální zkreslení, konkurenční rizika a chybnou klasifikaci [\[Larsson et al., 2022; Peters et al., 2008; Niu et al., 2018\]](#).

Druhým limitem je heterogenita, která je u části endpointů vysoká a zvyšuje nejistotu přesné velikosti efektu. Platí to například pro rozdíly mezi pohlavími u rakoviny plic, pro periferní arteriální onemocnění se signálem publikačního zkreslení i pro některé metabolické a

neurodegenerativní výsledky [[O'Keeffe et al., 2018](#); [Lu et al., 2014](#); [Pan et al., 2015](#); [Niu et al., 2018](#)]. To ale nepopírá samotný směr škody; omezuje to hlavně přesnost, s jakou lze kvantifikovat její velikost.

Třetím limitem je kvalita měření expozice. Mnoho kohort používá sebehlášené údaje, takže pack-roky, intenzita i doba od odvykání mohou být zatíženy chybou. Zvláště problematické je to u „lehkého“ nebo přerušovaného kouření a u pasivní expozice [[Inoue-Choi et al., 2017](#); [Possenti et al., 2024](#)]. U některých výsledků se navíc objevuje zkreslení zdravějších bývalých kuřáků: bývalí kuřáci se mohou od současných kuřáků lišit v komorbiditách, motivaci i zdravotním chování.

Čtvrtým limitem jsou zbytky tabákového kouře na površích, tedy látky ulpívající po kouření na oblečení, nábytku, stěnách a prachu. Zde existují biologické a experimentální signály škodlivosti, ale dlouhodobá humánní data s tvrdými klinickými endpointy chybějí [[Sakamaki-Ching et al., 2022](#); [Hang et al., 2020](#)].

## 7. Závěr a praktická doporučení

Nejsilnější praktická zpráva je přínos úplného zanechání kouření. Pokud člověk přestane před 40. rokem, odvrátí přibližně 90–97 % nadbytečné mortality. Prospěch je doložen i později: bývalí kuřáci mají nižší kardiovaskulární i celkovou úmrtnost než ti, kteří pokračují, a po infarktu myokardu je po zanechání úmrtnost nižší než při dalším kouření.

Současně je škodlivost aktivního kouření doložena velmi silně. Kouření zhruba ztrojnásobuje riziko předčasného úmrtí, zkracuje život asi o 10–11 let a bezpečná dávka nevyplývá ani pro méně než 1 cigaretu denně. Silná evidence ukazuje vyšší riziko rakoviny plic, ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, chronické obstrukční plicní nemoci a emfyzému.

Středně silná evidence podporuje také vyšší riziko periferního arteriálního onemocnění, komunitně získané pneumonie, diabetu 2. typu, demence, neplodnosti u žen, nižší míry živě narozených při asistované reprodukci a kardiovaskulárního onemocnění z pasivního kouření. Slabší až středně silná evidence podporuje vyšší riziko aneurysmatu aorty, fibrilace síní, metabolického syndromu, deprese, mrtvorozenosti a perinatálního úmrtí, zatímco po zanechání se může zlepšit úzkost.

Praktický závěr je proto jednoduchý: u spalovaného tabáku nedává smysl hledat bezpečnou dávku a cílem by mělo být úplné zanechání, ne jen omezení počtu cigaret. Největší přínos má odvykání co nejdříve, ale smysl má i později a po infarktu myokardu; současně má smysl chránit okolí před pasivní expozicí.

U zbytků tabákového kouře na površích, tedy látek, které po kouření ulpívají na oblečení, nábytku, stěnách a prachu, existují biologické a experimentální signály škodlivosti. Dlouhodobé humánní studie s tvrdými klinickými endpointy ale zatím chybějí, takže jistota je zde nižší než u aktivního nebo pasivního kouření.

## 8. GRADE hodnocení

A - Silná evidence		B - Střední evidence		C - Omezená evidence		D - Slabá evidence	
Oblast / Outcome	Gr.	Směr efektu	Orientační velikost	Typ důkazů			
<b>Dlouhověkost</b>							
Riziko předčasného úmrtí (celková mortalita, současní kuřáci vs. nekuřáci) Zdroje: <a href="#">[22]</a> <a href="#">[23]</a> <a href="#">[24]</a> <a href="#">[25]</a> <a href="#">[26]</a> <a href="#">[108]</a> <a href="#">[109]</a>	<b>A</b>	Nepříznivý	Hazard ratio (HR) 2,8-3,0	6 Velkých prospektivních kohort, n > 3 miliony; závěr podporuje triangulace napříč designy			
Ztráta délky života (roky života ztracené kouřením) Zdroje: <a href="#">[22]</a> <a href="#">[23]</a> <a href="#">[24]</a> <a href="#">[25]</a>	<b>A</b>	Nepříznivý	10-11 ztracených let	4 Velké prospektivní kohorty, n > 1,6 milionu			
Riziko úmrtí i při méně než 1 cigaretě denně (žádná bezpečná dávka) Zdroje: <a href="#">[4]</a> <a href="#">[93]</a>	<b>A</b>	Nepříznivý	Hazard ratio (HR) 1,64-1,99 vs. nekuřáci	2 Velké prospektivní kohorty, n > 795 000			
Snížení celkové a kardiovaskulární úmrtnosti po zanechání kouření Zdroje: <a href="#">[23]</a> <a href="#">[24]</a> <a href="#">[61]</a> <a href="#">[108]</a>	<b>A</b>	Příznivý	Při zanechání před 40. rokem odvrácení přibližně 90-97 % nadbytečné mortality; u dlouhodobých bývalých kuřáků hazard ratio (HR) 0,50 oproti současným kuřákům	Velké kohorty, n > 1,5 milionu			
<b>Onkologie</b>							
Riziko rakoviny plic (současní kuřáci vs. nekuřáci) Zdroje: <a href="#">[28]</a> <a href="#">[29]</a> <a href="#">[30]</a>	<b>A</b>	Nepříznivý	Relativní riziko (RR) 8,43 (7,63-9,31)	Metaanalýza 287 studií + sdružená analýza 29 179 subjektů			
Riziko karcinomu prsu Zdroje: <a href="#">[39]</a> <a href="#">[40]</a>	<b>C</b>	Nepříznivý	Malé zvýšení; RR zhruba 1,07-1,09, při 40 cigaretách/den RR 1,26	2 Meta-analýzy observačních studií; patrný dose-response, ale malý efekt a možné reziduální confounding			
<b>Kardiovaskulární zdraví</b>							
Snížení mortality po infarktu myokardu (zanechání vs. pokračování v kouření) Zdroje: <a href="#">[91]</a>	<b>B</b>	Příznivý	Poměr šancí (OR) 0,54 (0,46-0,62); orientační NNT ≈ 13 při předpokládané 20 % mortalitě u pokračujících kuřáků	Metaanalýza 12 kohort, n = 5 878; benefit je klinicky výrazný, ale observační základ snižuje jistotu			

Oblast / Outcome	Gr.	Směr efektu	Orientační velikost	Typ důkazů
Riziko ischemické choroby srdeční (1 cigareta denně, ženy) Zdroje: [6]	<b>B</b>	Nepříznivý	Adjustované relativní riziko (RR) 2,19	Metaanalýza 141 kohortových studií, n přibližně 5,6 milionu; modelovaný odhad z kategorií spotřeby silně podporuje absenci bezpečné nízké dávky, ale jistota přesné velikosti efektu je nižší
Riziko periferního arteriálního onemocnění Zdroje: [46][51]	<b>B</b>	Nepříznivý	Poměr šancí (OR) 2,71 (2,28–3,21)	Metaanalýza 55 studií; kauzální interpretaci podporuje mendelovská randomizace
Riziko aneurysmatu aorty Zdroje: [47]	<b>C</b>	Nepříznivý	Relativní riziko (RR) 4,87 (3,93–6,02)	Metaanalýza 23 prospektivních studií; velmi vysoká heterogenita ( $i^2 = 92\%$ ) významně snižuje jistotu přesné velikosti efektu
Riziko kardiovaskulárního onemocnění z pasivního kouření Zdroje: [85]	<b>B</b>	Nepříznivý	Relativní riziko (RR) 1,23 (1,16–1,31)	Metaanalýza 40 studií
Riziko fibrilace síní Zdroje: [48]	<b>C</b>	Nepříznivý	Relativní riziko (RR) 1,32 (1,12–1,56)	Metaanalýza 29 studií; vysoká heterogenita ( $i^2 = 84\%$ ) a menší velikost efektu
Riziko cévní mozkové příhody (současní kuřáci) Zdroje: [6][44][45]	<b>A</b>	Nepříznivý	Poměr šancí (OR) 1,90 (1,55–2,34)	Metaanalýza 25 studií, n = 3 734 216
Respirační zdraví				
Riziko chronické obstrukční plicní nemoci Zdroje: [52]	<b>A</b>	Nepříznivý	Relativní riziko (RR) 3,51 (3,08–3,99)	Metaanalýza 218 studií
Riziko emfyzému Zdroje: [52]	<b>A</b>	Nepříznivý	Relativní riziko (RR) 4,87 (2,83–8,41)	Metaanalýza 28 studií
Riziko komunitně získané pneumonie Zdroje: [55]	<b>B</b>	Nepříznivý	Poměr šancí (OR) 2,17 (1,70–2,76)	Metaanalýza 27 observačních studií, n = 460 592; efekt klinicky významný, ale heterogenita snižuje jistotu
Riziko chronické obstrukční plicní nemoci a těžkých exacerbací i pod 10 pack-roky Zdroje: [112]	<b>B</b>	Nepříznivý	Klinicky významný signál: 23 % rozvoj chronické obstrukční plicní nemoci za 5 let; hazard ratio (HR) 2,83 (1,72–4,66) pro exacerbace	Velká populační kohorta s dlouhým sledováním; přesná velikost efektu vyžaduje další replikaci

Oblast / Outcome	Gr.	Směr efektu	Orientační velikost	Typ důkazů
<b>Diabetes a metabolismus</b>				
Riziko metabolického syndromu Zdroje: <a href="#">[110]</a>	<b>B</b>	Nepříznivý	Relativní riziko (RR) 1,26 (1,10-1,44), $i^2 = 73,8\%$	Metaanalýza 13 prospektivních studií, n = 56 691
Riziko diabetu 2. typu (aktivní kouření) Zdroje: <a href="#">[21]</a> <a href="#">[58]</a> <a href="#">[60]</a> <a href="#">[111]</a>	<b>B</b>	Nepříznivý	Relativní riziko (RR) 1,37 (1,33-1,42)	Metaanalýza 88 studií, n = 5 898 795; směr podporují i studie mendelovské randomizace, ale část efektu může být mediována BMI a distribucí tuku
<b>Kognice a duševní zdraví</b>				
Riziko demence (všechny typy, současní kuřáci) Zdroje: <a href="#">[62]</a> <a href="#">[63]</a> <a href="#">[64]</a> <a href="#">[107]</a>	<b>B</b>	Nepříznivý	Relativní riziko (RR) 1,30 (1,18-1,45)	Metaanalýza 37 prospektivních studií, $i^2 = 50,6\%$ ; jistotu snižuje heterogenita a riziko reziduálního confoundingu
Zlepšení duševního zdraví po zanechání kouření (úzkost) Zdroje: <a href="#">[66]</a> <a href="#">[67]</a>	<b>B</b>	Příznivý	Standardizovaný rozdíl průměrů (SMD) -0,37 (-0,70 až -0,03)	Metaanalýza 26 studií + cochrane přehled
Pravděpodobný kauzální podíl kouření na depresi (mendelovská randomizace) Zdroje: <a href="#">[65]</a>	<b>B</b>	Nepříznivý	Poměr šancí (OR) 1,99 (1,71-2,32)	Mendelovská randomizace, n = 462 690; interpretace závisí na obvyklých předpokladech validity genetického instrumentu
<b>Reprodukce a perinatální zdraví</b>				
Riziko neplodnosti u žen Zdroje: <a href="#">[71]</a>	<b>B</b>	Nepříznivý	Poměr šancí (OR) 1,60 (1,34-1,91)	Metaanalýza 12 studií
Snížení míry živě narozených při asistované reprodukci Zdroje: <a href="#">[72]</a>	<b>B</b>	Nepříznivý	Poměr šancí (OR) 0,52 (0,37-0,74)	Metaanalýza 28 studií, n = 15 087
Riziko syndromu náhlého úmrtí kojence (perinatální expozice) Zdroje: <a href="#">[79]</a>	<b>B</b>	Nepříznivý	Poměr šancí (OR) 2,25 (2,03-2,50)	Metaanalýza 35 studií; velký efekt, ale observační základ snižuje jistotu
Vyšší riziko vybraných specifických vrozených vad Zdroje: <a href="#">[81]</a>	<b>B</b>	Nepříznivý	OR přibližně 1,09-1,50 podle typu vady; souhrn všech vad bez jasného nárůstu	Metaanalýza 173 687 případů; efekt se týká specifických vad, ne souhrnu všech vad
Riziko mrtvorozenosti a perinatálního úmrtí Zdroje: <a href="#">[75]</a> <a href="#">[76]</a>	<b>B</b>	Nepříznivý	OR 1,47 pro mrtvorozenost; SRR 1,33 pro perinatální úmrtí	Meta-analýzy observačních studií
Riziko gestačního diabetu Zdroje: <a href="#">[83]</a>	<b>B</b>	Neutrální	Pooled OR 0,98; bez signifikantních subgroup rozdílů	Meta-analýza observačních studií bez konzistentního signálu zvýšení rizika

## 9. Použitá literatura

- [1] Benowitz NL, et al. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. Handbook of experimental pharmacology. 2009. PMID 19184645. DOI 10.1007/978-3-540-69248-5\_2.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19184645/>
- [2] Hecht SS, et al. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. Nature reviews. Cancer. 2003. PMID 14570033. DOI 10.1038/nrc1190.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14570033/>
- [3] Benowitz NL, et al. CYP2A6 genotype and the metabolism and disposition kinetics of nicotine. Clinical pharmacology and therapeutics. 2006. PMID 17112802. DOI 10.1016/j.cpt.2006.08.011.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17112802/>
- [4] Inoue-Choi M, et al. Association of Long-term, Low-Intensity Smoking With All-Cause and Cause-Specific Mortality in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. JAMA internal medicine. 2017. PMID 27918784. DOI 10.1001/jamainternmed.2016.7511.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27918784/>
- [5] Qin W, et al. Light Cigarette Smoking Increases Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality: Findings from the NHIS Cohort Study. International journal of environmental research and public health. 2020. PMID 32679883. DOI 10.3390/ijerph17145122.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32679883/>
- [6] Hackshaw A, et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. BMJ (Clinical research ed.). 2018. PMID 29367388. DOI 10.1136/bmj.j5855.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29367388/>
- [7] Hecht SS, et al. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. International journal of cancer. 2012. PMID 22945513. DOI 10.1002/ijc.27816.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22945513/>
- [8] Hang B, et al. Formation and repair of tobacco carcinogen-derived bulky DNA adducts. Journal of nucleic acids. 2010. PMID 21234336. DOI 10.4061/2010/709521.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21234336/>
- [9] Pfeifer GP, et al. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. Oncogene. 2002. PMID 12379884. DOI 10.1038/sj.onc.1205803.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12379884/>
- [10] Alexandrov LB, et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. Science (New York, N.Y.). 2016. PMID 27811275. DOI 10.1126/science.aag0299.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27811275/>
- [11] Rangasamy T, et al. Genetic ablation of Nrf2 enhances susceptibility to cigarette smoke-induced emphysema in mice. The Journal of clinical investigation. 2004. PMID 15520857. DOI 10.1172/jci21146.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15520857/>
- [12] Dikalov S, et al. Tobacco smoking induces cardiovascular mitochondrial oxidative stress, promotes endothelial dysfunction, and enhances hypertension. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. 2019. PMID 30608177. DOI 10.1152/ajpheart.00595.2018.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30608177/>
- [13] Stämpfli MR, et al. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. Nature reviews. Immunology. 2009. PMID 19330016. DOI 10.1038/nri2530.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19330016/>
- [14] Ueda K, et al. Cigarette smoke induces mitochondrial DNA damage and activates cGAS-STING pathway: application to a biomarker for atherosclerosis. Clinical science (London, England : 1979). 2023. PMID 36598778. DOI 10.1042/cs20220525.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36598778/>
- [15] Messner B, et al. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2014. PMID 24554606. DOI 10.1161/atvbaha.113.300156.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24554606/>

- [16] Ambrose JA, et al. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004. PMID 15145091. DOI 10.1016/j.jacc.2003.12.047.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15145091/>
- [17] Jia X, et al. The association between smoking exposure and endothelial function evaluated using flow-mediated dilation values: a meta-analysis. *BMC cardiovascular disorders*. 2024. PMID 38840064. DOI 10.1186/s12872-024-03915-x.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38840064/>
- [18] Abboud RT, et al. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2008. PMID 18371259.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18371259/>
- [19] Zeilinger S, et al. Tobacco smoking leads to extensive genome-wide changes in DNA methylation. *PLoS one*. 2013. PMID 23691101. DOI 10.1371/journal.pone.0063812.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23691101/>
- [20] Benowitz NL, et al. Nicotine addiction. *The New England journal of medicine*. 2010. PMID 20554984. DOI 10.1056/nejmra0809890.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20554984/>
- [21] Larsson SC, et al. Appraising the causal role of smoking in multiple diseases: A systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. *EBioMedicine*. 2022. PMID 35816897. DOI 10.1016/j.ebiom.2022.104154.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35816897/>
- [22] Doll R, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2004. PMID 15213107. DOI 10.1136/bmj.38142.554479.ae.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15213107/>
- [23] Jha P, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *The New England journal of medicine*. 2013. PMID 23343063. DOI 10.1056/nejmsa1211128.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23343063/>
- [24] Pirie K, et al. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet (London, England)*. 2013. PMID 23107252. DOI 10.1016/s0140-6736(12)61720-6.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23107252/>
- [25] Banks E, et al. Tobacco smoking and all-cause mortality in a large Australian cohort study: findings from a mature epidemic with current low smoking prevalence. *BMC medicine*. 2015. PMID 25857449. DOI 10.1186/s12916-015-0281-z.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25857449/>
- [26] Vie GÅ, et al. The effect of smoking intensity on all-cause and cause-specific mortality—a Mendelian randomization analysis. *International journal of epidemiology*. 2019. PMID 31074779. DOI 10.1093/ije/dyz081.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31074779/>
- [27] GBD 2021 Tobacco Forecasting Collaborators, et al. Forecasting the effects of smoking prevalence scenarios on years of life lost and life expectancy from 2022 to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet. Public health*. 2024. PMID 39366729. DOI 10.1016/s2468-2667(24)00166-x.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39366729/>
- [28] Lee PN, et al. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer. *BMC cancer*. 2012. PMID 22943444. DOI 10.1186/1471-2407-12-385.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22943444/>
- [29] O'Keeffe LM, et al. Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2018. PMID 30287668. DOI 10.1136/bmjopen-2018-021611.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287668/>
- [30] Pesch B, et al. Cigarette smoking and lung cancer—relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *International journal of cancer*. 2012. PMID 22052329. DOI 10.1002/ijc.27339.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22052329/>
- [31] Wang QL, et al. Smoking Cessation and Risk of Esophageal Cancer by Histological Type: Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017. PMID 29933436. DOI 10.1093/jnci/djx115.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29933436/>

- [32] Zhao X, et al. Cigarette smoking and risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis. *International urology and nephrology*. 2022. PMID 35332429. DOI 10.1007/s11255-022-03173-w.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35332429/>
- [33] Lugo A, et al. Strong excess risk of pancreatic cancer for low frequency and duration of cigarette smoking: A comprehensive review and meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2018. PMID 30347287. DOI 10.1016/j.ejca.2018.09.007.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30347287/>
- [34] Rota M, et al. Dose-response association between cigarette smoking and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2024. PMID 38231449. DOI 10.1007/s10120-023-01459-1.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38231449/>
- [35] Malevolti MC, et al. Dose-risk relationships between cigarette smoking and cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2023. PMID 36440802. DOI 10.1097/cej.0000000000000773.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36440802/>
- [36] Liu X, et al. Dose-response relationships between cigarette smoking and kidney cancer: A systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2019. PMID 31387065. DOI 10.1016/j.critrevonc.2019.07.019.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31387065/>
- [37] Fircanis S, et al. The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *American journal of hematology*. 2014. PMID 24753145. DOI 10.1002/ajh.23744.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24753145/>
- [38] Botteri E, et al. Smoking and Colorectal Cancer Risk, Overall and by Molecular Subtypes: A Meta-Analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2020. PMID 32773458. DOI 10.14309/ajg.0000000000000803.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32773458/>
- [39] Scala M, et al. Dose-response Relationships Between Cigarette Smoking and Breast Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of epidemiology*. 2023. PMID 36967121. DOI 10.2188/jea.je20220206.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36967121/>
- [40] Luo J, et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2011. PMID 21363864. DOI 10.1136/bmj.d1016.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21363864/>
- [41] Sadri G, et al. Tobacco smoking and oral cancer: a meta-analysis. *Journal of research in health sciences*. 2007. PMID 23343867.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23343867/>
- [42] Reitsma M, et al. Reexamining Rates of Decline in Lung Cancer Risk after Smoking Cessation. A Meta-analysis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2020. PMID 32603182. DOI 10.1513/annalsats.201909-659oc.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603182/>
- [43] Huxley RR, et al. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet (London, England)*. 2011. PMID 21839503. DOI 10.1016/s0140-6736(11)60781-2.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21839503/>
- [44] Luo J, et al. Cigarette Smoking and Risk of Different Pathologic Types of Stroke: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Frontiers in neurology*. 2021. PMID 35145466. DOI 10.3389/fneur.2021.772373.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35145466/>
- [45] Pan B, et al. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis. *Medicine*. 2019. PMID 30896633. DOI 10.1097/md.00000000000014872.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30896633/>
- [46] Lu L, et al. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and peripheral arterial disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2014. PMID 23922053. DOI 10.1136/heartjnl-2013-304082.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23922053/>

- [47] Aune D, et al. Tobacco smoking and the risk of abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Scientific reports*. 2018. PMID 30283044. DOI 10.1038/s41598-018-32100-2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30283044/>
- [48] Aune D, et al. Tobacco smoking and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European journal of preventive cardiology*. 2018. PMID 29996680. DOI 10.1177/2047487318780435. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29996680/>
- [49] Zhu W, et al. Association of smoking with the risk of incident atrial fibrillation: A meta-analysis of prospective studies. *International journal of cardiology*. 2016. PMID 27236125. DOI 10.1016/j.ijcard.2016.05.013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27236125/>
- [50] Lee H, et al. Influence of Smoking Status on Risk of Incident Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *International journal of environmental research and public health*. 2019. PMID 31362333. DOI 10.3390/ijerph16152697. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31362333/>
- [51] Levin MG, et al. Genetics of Smoking and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: A Mendelian Randomization Study. *JAMA network open*. 2021. PMID 33464320. DOI 10.1001/jamanetworkopen.2020.34461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33464320/>
- [52] Forey BA, et al. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. *BMC pulmonary medicine*. 2011. PMID 21672193. DOI 10.1186/1471-2466-11-36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21672193/>
- [53] Scanlon PD, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000. PMID 10673175. DOI 10.1164/ajrccm.161.2.9901044. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10673175/>
- [54] Lee PN, et al. Systematic review of the evidence relating FEV1 decline to giving up smoking. *BMC medicine*. 2010. PMID 21156048. DOI 10.1186/1741-7015-8-84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21156048/>
- [55] Baskaran V, et al. Effect of tobacco smoking on the risk of developing community acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2019. PMID 31318967. DOI 10.1371/journal.pone.0220204. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31318967/>
- [56] Kihara T, et al. The association of smoking cessation with mortality from pneumonia among middle-aged and elderly community residents: The Japan Collaborative Cohort (JACC) study. *Preventive medicine*. 2022. PMID 35961622. DOI 10.1016/j.ypmed.2022.107188. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35961622/>
- [57] Bellou V, et al. Asthma and Tobacco Smoking. *Journal of personalized medicine*. 2022. PMID 36013180. DOI 10.3390/jpm12081231. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36013180/>
- [58] Pan A, et al. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2015. PMID 26388413. DOI 10.1016/s2213-8587(15)00316-2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26388413/>
- [59] Bergman BC, et al. Novel and reversible mechanisms of smoking-induced insulin resistance in humans. *Diabetes*. 2012. PMID 22966072. DOI 10.2337/db12-0418. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22966072/>
- [60] Yuan S, et al. A causal relationship between cigarette smoking and type 2 diabetes mellitus: A Mendelian randomization study. *Scientific reports*. 2019. PMID 31852999. DOI 10.1038/s41598-019-56014-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31852999/>
- [61] Hu Y, et al. Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. *The New England journal of medicine*. 2018. PMID 30110591. DOI 10.1056/nejmoa1803626. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110591/>

- [62] Zhong G, et al. Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. *PloS one*. 2015. PMID 25763939. DOI 10.1371/journal.pone.0118333. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25763939/>
- [63] Niu H, et al. Smoking and Risk for Alzheimer Disease: A Meta-Analysis Based on Both Case-Control and Cohort Study. *The Journal of nervous and mental disease*. 2018. PMID 30124567. DOI 10.1097/nmd.0000000000000859. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30124567/>
- [64] Larsson SC, et al. Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2017. PMID 29212772. DOI 10.1136/bmj.j5375. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29212772/>
- [65] Wootton RE, et al. Evidence for causal effects of lifetime smoking on risk for depression and schizophrenia: a Mendelian randomisation study. *Psychological medicine*. 2020. PMID 31689377. DOI 10.1017/s0033291719002678. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689377/>
- [66] Taylor G, et al. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2014. PMID 24524926. DOI 10.1136/bmj.g1151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24524926/>
- [67] Taylor GM, et al. Smoking cessation for improving mental health. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2021. PMID 33687070. DOI 10.1002/14651858.cd013522.pub2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33687070/>
- [68] Yang Z, et al. Meta-analysis of brain gray matter changes in chronic smokers. *European journal of radiology*. 2020. PMID 33010686. DOI 10.1016/j.ejrad.2020.109300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010686/>
- [69] Karama S, et al. Cigarette smoking and thinning of the brain's cortex. *Molecular psychiatry*. 2015. PMID 25666755. DOI 10.1038/mp.2014.187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25666755/>
- [70] Mo C, et al. Evaluating the causal effect of tobacco smoking on white matter brain aging: a two-sample Mendelian randomization analysis in UK Biobank. *Addiction (Abingdon, England)*. 2023. PMID 36401354. DOI 10.1111/add.16088. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36401354/>
- [71] Augood C, et al. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1998. PMID 9688387. DOI 10.1093/humrep/13.6.1532. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9688387/>
- [72] Zhang RP, et al. The effects of maternal cigarette smoking on pregnancy outcomes using assisted reproduction technologies: An updated meta-analysis. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. 2018. PMID 30142473. DOI 10.1016/j.jogoh.2018.08.004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30142473/>
- [73] Sharma R, et al. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *European urology*. 2016. PMID 27113031. DOI 10.1016/j.eururo.2016.04.010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27113031/>
- [74] Bundhun PK, et al. Tobacco smoking and semen quality in infertile males: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health*. 2019. PMID 30621647. DOI 10.1186/s12889-018-6319-3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30621647/>
- [75] Marufu TC, et al. Maternal smoking and the risk of still birth: systematic review and meta-analysis. *BMC public health*. 2015. PMID 25885887. DOI 10.1186/s12889-015-1552-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25885887/>
- [76] Pineles BL, et al. Systematic Review and Meta-Analyses of Perinatal Death and Maternal Exposure to Tobacco Smoke During Pregnancy. *American journal of epidemiology*. 2016. PMID 27370789. DOI 10.1093/aje/kwv301. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27370789/>
- [77] Di HK, et al. Maternal smoking status during pregnancy and low birth weight in offspring: systematic review and meta-analysis of 55 cohort studies published from 1986 to 2020. *World journal of pediatrics : WJP*. 2022. PMID 35089538. DOI 10.1007/s12519-021-00501-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35089538/>

- [78] Ananth CV, et al. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. *Obstetrics and gynecology*. 1999. PMID 10214847. DOI 10.1016/s0029-7844(98)00408-6.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10214847/>
- [79] Zhang K, et al. Maternal smoking and increased risk of sudden infant death syndrome: a meta-analysis. *Legal medicine (Tokyo, Japan)*. 2013. PMID 23219585. DOI 10.1016/j.legalmed.2012.10.007.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219585/>
- [80] Tong VT, et al. Risks of Preterm Delivery and Small for Gestational Age Infants: Effects of Nondaily and Low-Intensity Daily Smoking During Pregnancy. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2017. PMID 28181676. DOI 10.1111/ppe.12343.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28181676/>
- [81] Hackshaw A, et al. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Human reproduction update*. 2011. PMID 21747128. DOI 10.1093/humupd/dmr022.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21747128/>
- [82] Luo L, et al. Association of paternal smoking with the risk of neural tube defects in offspring: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Birth defects research*. 2021. PMID 33068074. DOI 10.1002/bdr2.1823.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068074/>
- [83] Wang JW, et al. Association between cigarette smoking during pregnancy and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2020. PMID 30001664. DOI 10.1080/14767058.2018.1500547.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30001664/>
- [84] Possenti I, et al. Association between second-hand smoke exposure and lung cancer risk in never-smokers: a systematic review and meta-analysis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2024. PMID 39537242. DOI 10.1183/16000617.0077-2024.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39537242/>
- [85] Lv X, et al. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2015. PMID 26188829. DOI 10.1016/j.ijcard.2015.07.011.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26188829/>
- [86] Lee PN, et al. Environmental tobacco smoke exposure and risk of stroke in nonsmokers: a review with meta-analysis. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2006. PMID 17904075. DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2006.05.002.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17904075/>
- [87] He Z, et al. The association between secondhand smoke and childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric pulmonology*. 2020. PMID 32667747. DOI 10.1002/ppul.24961.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667747/>
- [88] Sakamaki-Ching S, et al. Dermal thirdhand smoke exposure induces oxidative damage, initiates skin inflammatory markers, and adversely alters the human plasma proteome. *EBioMedicine*. 2022. PMID 36137411. DOI 10.1016/j.ebiom.2022.104256.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36137411/>
- [89] Hang B, et al. Thirdhand smoke: Genotoxicity and carcinogenic potential. *Chronic diseases and translational medicine*. 2020. PMID 32226932. DOI 10.1016/j.cdtm.2019.08.002.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32226932/>
- [90] Mons U, et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2015. PMID 25896935. DOI 10.1136/bmj.h1551.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25896935/>
- [91] Wilson K, et al. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Archives of internal medicine*. 2000. PMID 10761958. DOI 10.1001/archinte.160.7.939.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10761958/>
- [92] Parsons A, et al. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2010. PMID 20093278. DOI 10.1136/bmj.b5569.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20093278/>

- [93] Inoue-Choi M, et al. Dose-Response Association of Low-Intensity and Nondaily Smoking With Mortality in the United States. *JAMA network open*. 2020. PMID 32492162. DOI 10.1001/jamanetworkopen.2020.6436. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492162/>
- [94] Schaffer SD, et al. A review of smoking cessation: potentially risky effects on prescribed medications. *Journal of clinical nursing*. 2009. PMID 19490292. DOI 10.1111/j.1365-2702.2008.02724.x. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19490292/>
- [95] Gonzales D, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006. PMID 16820546. DOI 10.1001/jama.296.1.47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16820546/>
- [96] Anthenelli RM, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2016. PMID 27116918. DOI 10.1016/s0140-6736(16)30272-0. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27116918/>
- [97] Lam S, et al. Varenicline: a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist approved for smoking cessation. *Cardiology in review*. 2007. PMID 17438382. DOI 10.1097/01.crd.0000260270.12829.45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17438382/>
- [98] Vestergaard P, et al. Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. *Journal of internal medicine*. 2003. PMID 14641798. DOI 10.1111/j.1365-2796.2003.01232.x. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14641798/>
- [99] Benowitz NL, et al. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2018. PMID 29630702. DOI 10.1001/jamainternmed.2018.0397. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630702/>
- [100] Welsh P, et al. Sex-Specific Risk of Smoking for Abdominal Aortic Aneurysm and Exploration of Potential Mechanism: Meta-Analysis and Prospective Cohort Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2025. PMID 40336481. DOI 10.1161/atvbaha.125.322601. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40336481/>
- [101] Sanchez-Ramirez DC, et al. Underlying respiratory diseases, specifically COPD, and smoking are associated with severe COVID-19 outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory medicine*. 2020. PMID 32763754. DOI 10.1016/j.rmed.2020.106096. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32763754/>
- [102] Ward KD, et al. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcified tissue international*. 2001. PMID 11683532. DOI 10.1007/bf02390832. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11683532/>
- [103] Steffl M, et al. Relation between cigarette smoking and sarcopenia: meta-analysis. *Physiological research*. 2015. PMID 25536323. DOI 10.33549/physiolres.932802. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25536323/>
- [104] Sha T, et al. Smoking, alcohol and risk of sarcopenia: a Mendelian randomisation study. *BMJ open*. 2025. PMID 40194871. DOI 10.1136/bmjopen-2024-091656. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40194871/>
- [105] Dobrinas M, et al. Impact of smoking, smoking cessation, and genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2011. PMID 21593735. DOI 10.1038/clpt.2011.70. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21593735/>
- [106] Lowe EJ, et al. Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *The Annals of pharmacotherapy*. 2010. PMID 20233914. DOI 10.1345/aph.1m398. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20233914/>
- [107] Peters R, et al. Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC geriatrics*. 2008. PMID 19105840. DOI 10.1186/1471-2318-8-36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19105840/>
- [108] Cho ER, et al. Smoking Cessation and Short- and Longer-Term Mortality. *NEJM evidence*. 2024. PMID 38329816. DOI 10.1056/evidoa2300272. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38329816/>

- [109] Joshy G, et al. Relationship of tobacco smoking to cause-specific mortality: contemporary estimates from Australia. *BMC medicine*. 2025. PMID 39994694. DOI 10.1186/s12916-025-03883-9.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39994694/>
- [110] Sun K, et al. Active smoking and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS one*. 2012. PMID 23082217. DOI 10.1371/journal.pone.0047791.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23082217/>
- [111] Yuan S, et al. An atlas on risk factors for type 2 diabetes: a wide-angled Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2020. PMID 32895727. DOI 10.1007/s00125-020-05253-x.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32895727/>
- [112] Çolak Y, et al. Low smoking exposure and development and prognosis of COPD over four decades: a population-based cohort study. *The European respiratory journal*. 2024. PMID 38936967. DOI 10.1183/13993003.00314-2024.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38936967/>
- [113] Jacob P 3rd, et al. Thirdhand Smoke: New Evidence, Challenges, and Future Directions. *Chemical research in toxicology*. 2017. PMID 28001376. DOI 10.1021/acs.chemrestox.6b00343.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28001376/>
- [114] Claire R, et al. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews*. 2020. PMID 32129504. DOI 10.1002/14651858.CD010078.pub3.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32129504/>
- [115] DailyMed. BUPROPION HYDROCHLORIDE tablet, extended release (SR). 2026. URL <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=48a7e42b-9360-4ec6-e054-00144ff88e88>  
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=48a7e42b-9360-4ec6-e054-00144ff88e88>
- [116] DailyMed. VARENICLINE tablet. 2026. URL <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=1d4c9535-f185-4ea3-9140-60c4bb77f736&type=display>  
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=1d4c9535-f185-4ea3-9140-60c4bb77f736&type=display>
- [117] Penny W J, Mir M A. Cardiorespiratory response to exercise before and after acute beta-adrenoreceptor blockade in nonsmokers and chronic smokers. *International journal of cardiology*. 1986. PMID 3721630. DOI 10.1016/0167-5273(86)90034-3.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3721630/>
- [118] Madsbad S, et al. Influence of smoking on insulin requirement and metabolic status in diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1980. PMID 6996967. DOI 10.2337/diacare.3.1.41.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6996967/>

Dokument vygenerován automaticky na základě analýzy vědecké literatury. Verze 1.13 | 2026-04-21 | Deep Research | claude-opus-4.7 + codex (deep-research)