

Jesu li žene oboljele od KOPB-a osjetljivije na djelovanje duhana i njegovih sastojaka?

Are women suffering from COPD more sensitive to tobacco and its ingredients?

Dubravka Pelicarić*, Bojana Butorac Petanjek, Sanja Grle Popović, Tajana Jalušić-Glunčić, Mile Bogdan

Sažetak. Cilj: Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi postoji li razlika u težini bolesti između muškaraca i žena oboljelih od kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB-a), čija se etiologija pripisuje pušenju. **Ispitanici i metode:** Istraživanje je obuhvatilo 250 ispitanika oboljelih od KOPB-a. Ispitivani uzorak činile su 82 žene (32,8 %) i 168 muškaraca (67,2 %) prosječne životne dobi od 68,2 g. Ispitanici su podijeljeni u 2 skupine shodno spolu. Svaka ispitivana skupina potom je podijeljena na podskupine nepušača, bivših pušača i aktivnih pušača. U skupini žena dominirali su nepušači (N = 35; 42 %), a u skupini muškaraca pušači (N = 58; 34,5 %). Ispitanici su podijeljeni prema kriterijima GOLD-a iz 2010. godine u 3 skupine, ovisno o težini bolesti (GOLD I, GOLD II i GOLD III). **Rezultati:** Usporedba pušačkih godina, tj. broja cigareta popušenih na dan podijeljenog s 20 (broj cigareta u kutiji) i potom pomnoženog s brojem godina pušenja (engl. *pack/year*; *p/y*) bivših i aktivnih pušača obaju spolova pokazuje da između spolova postoji razlika u težini bolesti. Ukupno manji broj žena bivših i aktivnih pušača s nižim prosječnim *p/y* postiže isti stupanj težine bolesti kao muškarci sa znatno većim prosječnim *p/y* ($p = 0,009$). **Zaključak:** Rezultati upućuju na moguću jaču osjetljivost žena na djelovanje duhanskog dima i njegovih sastojaka na dišne puteve od muškaraca.

Ključne riječi: kronična opstruktivna plućna bolest; pušenje; spol

Abstract. Aim: To determine the possible difference in disease severity between men and women suffering from chronic obstructive lung disease (COPD) attributed to smoking. **Subjects and methods:** The study comprised a total of 250 subjects suffering from COPD: 82 (32,8 %) women and 168 (67,2 %) men with the average age of 68.2 years. Subjects were first divided into two gender-based groups. Each of the latter groups was subsequently subdivided into the following subgroups: non-smokers, ex-smokers and active smokers. The study group comprised of women was dominated by non-smokers (N = 35; i.e. 42 %), while that comprised of men was dominated by smokers (N = 58; i.e. 34.5 %). In line with the GOLD criteria observed back in 2010, subjects were divided into three groups (GOLD I, GOLD II i GOLD III) based on their disease severity. **Results:** Comparison of the length of smoking expressed in the number of cigarettes smoked per day divided by 20 (no of cigarettes in a single pack) and further multiplied by the number of years of active smoking (*pack/year*; *p/y*), made between former and active smokers of both genders, shows inter-gender differences in disease severity. A lower total number of former and active female smokers having a lower *p/y* attains the same degree of the disease severity as men having a substantially higher *p/y* ($p = 0.009$). **Conclusion:** The results of this study suggest that female airways might be more sensitive to tobacco smoke and its ingredients as compared to those of men.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; gender; smoking

Klinika za plućne bolesti „Jordanovac”,
KBC Zagreb, Zagreb

Primljeno: 17. 3. 2014.

Prihvaćeno: 22. 4. 2014.

***Dopisni autor:**

Dubravka Pelicarić, dr. med.
Klinika za plućne bolesti „Jordanovac”,
KBC Zagreb
Jordanovac 104, 10 000 Zagreb
e-mail: dpelicar@kbc-zagreb.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) bolest je koju karakterizira smanjenje protoka zraka kroz dišne puteve, koje nije potpuno reverzibilno. Opstrukcija dišnih puteva uzrokovana je upalom u dišnim putevima i plućnom parenhimu, koja nastaje kao posljedica djelovanja raznih iritansa, prvenstveno sastojaka duhanskog dima¹. Kronična opstruktivna plućna bolest prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije 4. je vodeći

Cilj ovog istraživanja bio je otkriti postoji li razlika između muškaraca i žena oboljelih od KOPB-a s obzirom na utjecaj i posljedice pušenja, kao etiološkog faktora bolesti, na dišni sustav. Rezultati istraživanja pokazali su da žene pušači s manjim brojem pušačkih godina (p/y) postižu isti stupanj težine bolesti kao muškarci sa znatno većim brojem pušačkih godina (p/y).

uzrok smrti na svijetu s tendencijom i daljnjeg rasta². Predviđa se da će biti na 3. mjestu do 2020.³ Pušenje se smatra glavnim, iako ne i jedinim uzrokom KOPB-a, jer rezultati brojnih epidemioloških istraživanja pokazuju da 25 do 45 % pacijenata s KOPB-om nisu pušači i nikada nisu pušili⁴. Epidemiološka istraživanja u SAD-u 2000. godine pokazala su da žene oboljele od KOPB-a imaju viši mortalitet od muškaraca oboljelih od iste bolesti⁵. Prevalencija žena oboljelih od KOPB-a raste, kao i broj hospitalizacija⁶. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije broj pušača među muškarcima lagano opada, a broj žena pušača raste⁷. Na više od milijun pušača oko 200 milijuna su žene⁷. Istraživanja u prošlom desetljeću rezultirala su velikim brojem studija koje su ukazale i na druge moguće faktore rizika, čvrsto povezane s nastankom KOPB-a. Prema brojnim epidemiološkim studijama udio KOPB-a u nepušača mnogo je veći nego što se u početku vjerovalo⁴, a među nepušačima oboljelima od KOPB-a prevladavaju žene⁴.

Cilj ovog istraživanja bio je otkriti postoji li razlika između muškaraca i žena oboljelih od kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB) s obzirom na utjecaj i posljedice pušenja, kao etiološkog faktora bolesti, na dišni sustav.

ISPITANICI I METODE

Istraživanje je provedeno u Pulmološkoj ambulanti Klinike za plućne bolesti „Jordanovac“ Kliničkog bolničkog centra Zagreb kroz 24 mjeseca (od 2009. do 2011. godine). Istraživanje je obuhvatilo 250 ispitanika pregledanih i liječenih u Pulmološkoj ambulanti s postavljenom dijagnozom KOPB-a, prema kriterijima GOLD-a iz 2010. godine¹: post bronhodilatacijski $FEV_1/FVC \leq 70\%$. Istraživanje je trajalo 2 godine, a rezultati su prikupljeni prije pojave novih smjernica GOLD-a iz 2011. godine. Ispitanici su podijeljeni u 2 skupine prema spolu, a zatim na nepušače (NP), bivše pušače (BP) i aktivne pušače (P). Ispitanici nepušači definirani su kao osobe koje nikada nisu pušile. Bivši pušači su osobe koje nisu pušile najmanje 6 mjeseci prije uključivanja u istraživanje. Kod aktivnih pušača, pušački staž prikazan je pušačkim godinama (engl. *pack/year*; p/y), što je broj cigareta na dan/podijeljen s 20 (broj cigareta u kutiji) pomnožen brojem godina pušenja⁸.

Svi ispitanici podijeljeni su u 3 skupine prema težini bolesti prema kriterijima GOLD-a:

- GOLD I (blagi stupanj) $FEV_1 \geq 80\%$
- GOLD II (umjereni stupanj) $FEV_1 50\% \leq 80\%$ i
- GOLD III (teški i vrlo teški stupanj) $FEV_1 30\% \leq 50\%$.

Svi ispitanicima su klinički i funkcionalno ispitani; prošli su opsežan intervju koji je uključivao pitanja o pušačkom stažu te simptomima karakterističnim za KOPB prema smjernicama GOLD-a. Svim ispitanicima ispitivane su plućne funkcije (spirometrija i krivulja protok volumen), te test reverzibilnosti, tj. poredbeno mjerenje spirometrijskih parametara nakon primjene bronhodilatatora (salbutamola u ovom slučaju). Spirometrija i krivulja protokvolumen učinjene su na aparatu E. Jaeger Masterlab prema smjernicama ATS/ERS 2005⁹. Svaki ispitanik izvršio je 3 mjerenja, a kao vrijednost promatranog parametra uzimana je najviša vrijednost, kao postotak očekivane vrijednosti prema smjernicama Europske zajednice za ugljen i čelik CECA II¹⁰. Test reverzibilnosti učinjen je 15 – 20 minuta nakon primjene salbutamola u dozi od 400 ug (4 udaha) i praćen je forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV_1). Pozitivan test je onaj koji zadovoljava povećanje FEV_1 za najmanje 12 % ili 200 ml prema ATS / ERS kriterijima⁹. Test reverzibilnosti je

kod svih ispitanika nepušača bio negativan. Provedeno alergološko testiranje *prick* metodom na inhalacijske alergene kod svih ispitanika nepušača bilo je negativno. Stupanj dispneje odredili smo prema Modificiranoj ljestvici dispneje (mMRC)¹¹ s rasponom od 0 (blaga zaduha pri većem tjelesnom naporu) do 4 (jaka dispneja pri malom naporu). Odredili smo i indeks tjelesne mase (tjelesna težina u kilogramima / visina u m) izražen u m² (engl. *body mass indeks*; BMI)^{12,13}.

Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka provedena je uporabom statističkog programskog paketa STATISTICA verzija 10 (StatSoft, Inc. Tulsa, OK, USA). Za opis kontinuiranih varijabli korištena je aritmetička sredina i standardna devijacija (SD). Za usporedbu parametara među podskupinama korištena je jednosmjerna analiza varijance (*one-way ANOVA*). Podaci koji pripadaju kategorijskim varijablama prikazani su kao učestalost i/ili postotno. Za usporedbu razlika vrijednosti kategorijskih varijabli među skupinama korišten je χ^2 test. Kao statistički značajna smatrana je razina značajnosti $P < 0,05$.

REZULTATI

Nije bilo statistički značajne razlike između dviju skupina prema dobi. Prosječna dob skupine žena

je 69,7 godina, a muškaraca 68 godina. U skupini žena bilo je više nepušača (42,0 %), dok je u skupini muškaraca bilo više pušača (34,5 %) (tablica 1). Statistički značajna razlika na razini $P < 0$ postoji između broja pušača i nepušača koji boluju od KOPB-a, u korist pušača. U skupinama je bilo 47 žena bivših pušača (BP) i pušača (P) te 137 muškaraca BP i P.

U skupini žena bilo je više nepušača (42,0 %), a u skupini muškaraca bilo je više pušača (34,5 %) (tablica 1). Statistički značajna razlika na razini $P < 0,001$ postoji između broja pušača i nepušača koji boluju od KOPB-a u korist pušača:

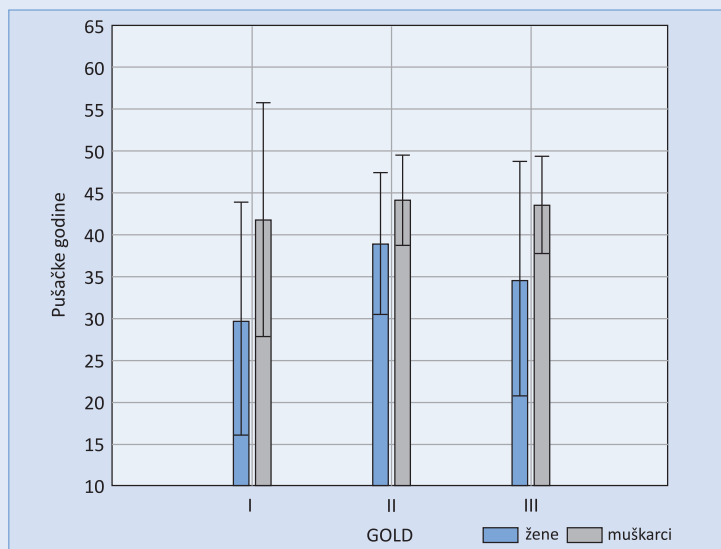
1. žene pušači su mlađe životne dobi od žena nepušača, ali razlika nije statistički značajna ($P = 0,070$)
2. muškarci pušači statistički su značajno mlađi od žena nepušača ($P = 0,004$), muškaraca nepušača ($P = 0,028$) i muškaraca bivših pušača ($P = 0,003$)
3. muškarci pušači su mlađe životne dobi i od žena bivših pušača ($P = 0,067$) i od žena pušača ($P = 0,987$), ali razlika nema statističke značajnosti.

Nema statistički značajne razlike u dobi između spolova unutar iste GOLD skupine. Prosječna dob žena u skupini GOLD I je 71 ± 8 godina, a muškarca 72 ± 9 godina. Prosječna dob žena u skupini

Tablica 1. Demografske, kliničke i funkcionalne karakteristike ispitanika

| N (± SD) | Žene | | | Muškarci | | |
|---|--------------------|------------------------|------------------|--------------------|------------------------|------------------|
| | Nepušači N = 35 | Bivši pušači N = 17 | Pušači N = 30 | Nepušači N = 31 | Bivši pušači N = 79 | Pušači N = 58 |
| Dob/godine ($\bar{x} \pm SD$) | 72 ± 10 | 72 ± 5 | 65 ± 9 | 71 ± 10 | 70 ± 11 | 63 ± 10 |
| FVC/L ($\bar{x} \pm SD$) | 1,8 ± 0,5 | 1,9 ± 0,4 | 2,3 ± 0,7 | 2,8 ± 0,7 | 2,7 ± 0,7 | 3,3 ± 0,9 |
| FVC/% ($\bar{x} \pm SD$) | 78,9 ± 16,0 | 80,6 ± 18,2 | 88,4 ± 18,9 | 74,7 ± 17,1 | 71,6 ± 15,9 | 79,4 ± 16,8 |
| FEV ₁ /L ($\bar{x} \pm SD$) | 1,2 ± 0,4 | 1,2 ± 0,3 | 1,9 ± 0,7 | 1,9 ± 0,9 | 1,6 ± 0,7 | 1,5 ± 0,5 |
| FEV ₁ /% ($\bar{x} \pm SD$) | 61,4 ± 17,2 | 61,3 ± 17,0 | 68,1 ± 17,1 | 61,3 ± 17,5 | 53,8 ± 15,7 | 57,7 ± 17,6 |
| FVC/FEV ₁ ($\bar{x} \pm SD$) | 59,8 ± 10,2 | 58,9 ± 8,2 | 60,1 ± 7,2 | 61,2 ± 11,0 | 54,7 ± 11,2 | 54,9 ± 10,4 |
| BMI/kg/m ² ($\bar{x} \pm SD$) | 28,2 ± 5,1 | 26,3 ± 4,6 | 27,10 ± 5,0 | 27,8 ± 4,5 | 26,2 ± 4,9 | 26,8 ± 5,9 |

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost \bar{x} , standardna devijacija $\pm SD$ ili ukupan broj N, ako nije drugačije naznačeno; TV = tjelesna visina; TT = tjelesna masa; GOLD = *global obstructive lung disease*; FEV₁ = forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi; FVC = forsirani vitalni kapacitet; BMI = indeks tjelesne mase (engl. *body mass indeks*).



Slika 1. Razlika između žena i muškaraca u prosječnom p/y u 3 skupine oblikovane prema GOLD-u

sječni p/y u sva 3 GOLD stupnja težine bolesti ($p = 0,009$) (tablica 2). Kod bivših pušača razlika je vidljiva u skupini GOLD I i II u korist žena, no u skupini GOLD III nema značajne razlike u p/y među spolovima (tablica 2).

Od ukupno 82 žene, 16 (19,5 %) ih je bilo u skupini GOLD I, u skupini GOLD II 50 (60,9 %) i 18 (21,9 %) u skupini GOLD III. Od 168 muškaraca 16 (9,5 %) ih je bilo u skupini GOLD I, 96 (51,2 %) u skupini GOLD II i 66 (39,2 %) u skupini GOLD III. Muškarci imaju statistički značajno niži prosječni FVC od žena u sve 3 skupine GOLD-a (svi $P < 0,05$). Muškarci nepušači imaju niži i prosječni FVC od žena nepušača ($P < 0,001$). Muškarci aktivni pušači imaju statistički značajno niži prosječni FVC od žena aktivnih pušača ($P < 0,001$) i muškaraca bivših pušača ($P < 0,001$). Prosječna vrijednost FEV_1 svih ispitanika iznosi $58,9 \pm 17,28$ % (raspon od

Tablica 2. Razlika između žena i muškaraca bivših pušača i pušača u prosječnom p/y u tri skupine oblikovane prema GOLD-u

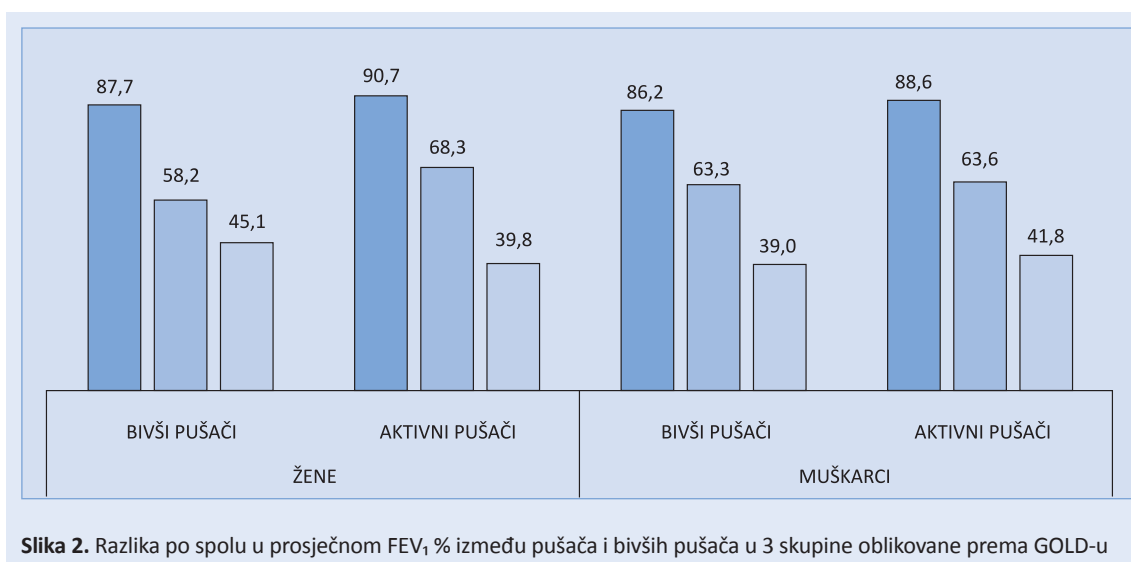
| p/y | Bivši pušači | | | | | Pušači | | | | |
|--------------------|----------------|-------------|--------------------|-------------|---------------|----------------|-------------|--------------------|-------------|----------------|
| | žene \bar{x} | \pm SD | Muškarci \bar{x} | \pm SD | razlika | Žene \bar{x} | \pm SD | Muškarci \bar{x} | \pm SD | razlika |
| GOLD I (p/y) | 33,75 | $\pm 7,50$ | 40 | $\pm 18,03$ | + 6,25 | 27,17 | $\pm 15,5$ | 42,6 | $\pm 14,54$ | + 15,4 |
| GOLD II (p/y) | 39,38 | $\pm 21,78$ | 43,72 | $\pm 22,21$ | + 4,34 | 38,79 | $\pm 18,63$ | 45 | $\pm 23,53$ | + 6,21 |
| GOLD III (p/y) | 44,4 | $\pm 22,9$ | 42,53 | $\pm 28,46$ | - 1,87 | 24,9 | $\pm 16,73$ | 45,3 | $\pm 22,30$ | + 20,35 |

\bar{x} srednja vrijednost; \pm SD standardna devijacija; p/y = broj cigareta na dan/20 x broj godina pušenja,

GOLD II je 69 ± 10 godina, a muškaraca 67 ± 11 godina. U skupini GOLD III oba spola imaju jednaku prosječnu dob, žene 68 ± 10 godina, a muškarci 68 ± 11 godina. Ispitanici obaju spolova s težim stupnjem bolesti (GOLD II i III) statistički su značajno mlađe životne dobi od ispitanika istog spola s blažim stupnjem bolesti (GOLD I) ($P = 0,033$). Prosječan p/y žena P i BP iznosi $36,1 \pm 18,6$ godina, a muškaraca P i BP $43,8 \pm 47$ godina. Razlika je statistički značajna ($P = 0,045$). Kada smo komparirali stupanj težine bolesti s prosječnim p/y utvrdili smo kako postoji razlika između spolova. Žene (BP i P), imaju niži prosječni p/y , ali postižu isti stupanj težine bolesti, kao muškarci sa znatno većim prosječnim p/y (slika 1). Žene imaju niži prosječni p/y u sva tri GOLD stupnja težine bolesti, ali nismo utvrdili statističku značajnost (slika 1). Statistički značajna razlika po spolu dokazana je u skupini aktivnih pušača, žene imaju niži pro-

16,2 do 105,0 %) ili $1,6 \pm 0,7$ L (u rasponu od 0,47 do 5,69 L). Postoji statistički značajna razlika u prosječnoj vrijednosti FEV_1 između žena i muškaraca ($P < 0,001$). Muškarci imaju niže prosječne vrijednosti FEV_1 od žena u sva tri GOLD stupnja težine bolesti (tablica 1). Muškarci pušači imaju statistički značajno niže prosječne vrijednosti FEV_1 u odnosu na žene pušače u skupini GOLD I i II ($P < 0,001$) (slika 2). Žene pušači imaju statistički značajno niže prosječne vrijednosti FEV_1 % u skupini GOLD III od muškaraca pušača ($P = 0,002$) (slika 2). Stupanj dispneje prema ljestvici mMRC progresivno raste sa stupnjem težine bolesti u obje skupine, bez statistički značajne razlike.

Prosječna vrijednost BMI-ja žena iznosi $27,2 \pm 4,9$ kg/m^2 , a muškaraca $26,9 \pm 5,1$ kg/m^2 ($P = 0,131$). Bivši pušači i aktivni pušači obaju spolova imaju statistički značajno niže prosječne vrijednosti BMI-ja od nepušača (tablica 1). Prosječan BMI in-



Slika 2. Razlika po spolu u prosječnom FEV₁ % između pušača i bivših pušača u 3 skupine oblikovane prema GOLD-u

deksa nepušača statistički je značajno veći od prosječnog zajedničkog BMI-ja bivših i aktivnih pušača ($28,51 \pm 4,93 \text{ kg/m}^2$ vs. $26,53 \pm 4,79 \text{ kg/m}^2$, $P = 0,004$). Nema statistički značajne razlike u prosječnoj vrijednosti BMI-ja s obzirom na spol.

RASPRAVA

U našem istraživanju skupine pušača i nepušača koji boluju od KOPB-a prvenstveni je cilj istraživanja bio otkrivanje uzroka pojave te bolesti kod nepušača. Rezultati su objavljeni 2013.¹⁴ Tijekom istraživanja i obrade podataka dobiveni su rezultati koji su upućivali na zanimljive razlike između žena i muškaraca koji boluju od iste bolesti. U našem istraživanju među ispitanicima skupine nepušača prevladavaju žene, kao i u ranijim studijama koje su istraživale uzroke pojave KOPB-a kod nepušača^{7,8,15,16}, a u skupini pušača još uvijek prevladavaju muškarci. Brojna istraživanja, osobito ona posljednjih godina, ukazuju na pojačanu osjetljivost žena na djelovanje duhana i sastojaka duhanskog dima na dišni sustav^{6,17}. Martinez i sur. 2007. godine¹⁸ u svojoj su studiji proveli istraživanje razlike među spolovima u odnosu na pušačke godine i težinu emfizema od kojeg boluju. Rezultati su pokazali da žene boluju od težeg oblika emfizema, a manje puše od muškaraca. I rezultati našeg istraživanja pokazuju da žene koje puše značajno manje, dakle imaju manji p/y , boluju od jednako teškog stupnja bolesti prema GOLD klasifikaciji kao i muškarci s duljim pušačkim stažem i većom godišnjom količinom cigareta. Rezultati našeg istraživanja pokazali su i da žene pušači s najtežim stupnjem bolesti

imaju statistički značajno veći gubitak plućne funkcije od muškaraca pušača. Razlike u posljedicama pušenja mogu biti rezultat različitih faktora: spolne razlike u anatomiji i osjetljivosti dišnih puteva, u hormonalnim i imunološkim faktorima, drugačijim pušačkim navikama, izloženosti zagađenju u okolini, kao i u profesionalnoj ekspoziciji štetnim tvarima⁶. Do sada objavljena istraživanja pokazuju vrlo različite, kontroverzne rezultate i zaključke. Rezultati studija iz Kanade, Kopenhagena, sedam gradova u Francuskoj i Nizozemske¹⁹⁻²³ ukazuju na pojačanu osjetljivost dišnih puteva i jači utjecaj pušenja na plućnu funkciju kod žena. Xu sa suradnicima tu razliku pripisuje većoj zastupljenosti muškaraca među pušačima²⁴. Tores sa suradnicima u svojoj studiji iz 2005. prikazuje rezultate prema kojima muškarci i žene s istim FEV₁ postotkom imaju različite kliničke manifestacije bolesti. Žene imaju veći stupanj zaduhe, lošiju toleranciju napora već u lakšim stupnjevima bolesti²⁵. U studiji iz 2007. godine isti autori prikazuju statistički značajne razlike među spolovima u svim parametrima BODE indeksa: kod muškaraca na rezultat BODE indeksa značajnije utječu vrijednosti parametra plućne funkcije (FEV₁ %), dok kod žena veći utjecaj imaju niži mMRC, BMI i rezultati 6-minutnog testa hoda²⁶. Rezultati su pokazali da žene imaju jaču dispneju, lošiju toleranciju napora i veći gubitak tjelesne mase u ranijim fazama bolesti. Slične rezultate prikazao je Sorheim sa suradnicima u studiji objavljenj 2010. u Thoraxu, provedenoj na 954 ispitanika kojima je postavljena dijagnoza KOPB-a²⁷. Rezultati su pokazali da žene imaju niže vrijednosti FEV₁ i

teži stupanj bolesti. U toj studiji žene pušači pokazuju veći gubitak plućne funkcije (niže vrijednosti FEV₁ za isti stupanj težine bolesti prema GOLD-u) teži oblik bolesti, čak i raniji početak bolesti, a imaju značajno kraći pušački staž sa znatno manjom dnevnom potrošnjom cigareta. I naša studija se svojim rezultatima uklapa u dosad navedene. Žene imaju isti ili teži oblik bolesti s manjim prosječnim brojem pušačkih godina od muškaraca i pokazuju veći gubitak plućne funkcije od muškaraca pušača, osobito u najtežem stupnju bolesti.

ZAKLJUČAK

Naše istraživanje rezultatima pripada skupini studija koje su ukazale na povećanu osjetljivost žena na pušenje, u odnosu na muškarce. Razumijevanje mehanizma koji dovode do te različitosti podrazumijeva daljnje istraživanje genetike, hormonalnih razlika i socijalnih utjecaja. Može poslužiti u svrhu zdravstvene politike promicanja zdravlja zbog rastuće ekspanzije pušenja kod žena diljem svijeta, ukazujući ženama na poguban utjecaj duhana i njegovih sastojaka na njihovo zdravlje.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- GOLD [Internet]. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Scientific information and recommendations for COPD programs. [cited 2013 Dec 4]. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
- Burden of COPD 2013 [Internet]. Geneva: World Health organization, 2013 [cited 2013 Dec 4]. Available from: www.who.int/entity/respiratory/copd/burden/en/.
- Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436–42.
- Sundeeep SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733–43.
- Mannino D, Homa D, Akinbami L, Ford E, Redd S. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971–2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1–16.
- Han KM, Postma D, Mannino DM, Giardino ND, Buist S, Curtis JL et al. Gender and chronic obstructive pulmonary disease, why it matters. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1179–84.
- Gender and tobacco with emphasis on marketing to women: WORLD No Tobacco Day [Internet]. Geneva: World Health organization, 2013 [cited 2013 Dec 4]. Available from: <http://www.who.int/gender/topics/wntd2010/en/>.
- Prignot J. Quantification and chemical markers of tobacco exposure. *Eur J Respir Dis* 1987;70:1–7.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–38.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pederson OF, Pleslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilator flows. Report Working Party Standardisation of Lung Function Test, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Resp J* 1993;6[Suppl16]:5–40.
- Brooks SM. Surveillance for respiratory hazards. *ATS News* 1982;8:12–6.
- BMI classification, Global Database on Body Mass Index [Internet]. Geneva: World Health organization, 2013 [cited 2013 Dec 4]. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
- Eknoyan G, Quetelet A. The average man and indices of obesity. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;23:47–51.
- Pelicarić D, Butorac Petanjek B, Grle Popović S, Jalušić-Gluničić, Bodgan M. COPD bei Nichtraucherern. *Atemw-Lungenkrkh* 2013;39:1–9.
- Behrend CE. Mild and moderate to severe COPD in non-smokers: Distinct demographic profiles. *Chest* 2005;128:1239–44.
- Whittmore AS, Perlin SA, DiCiccio Y. Chronic obstructive pulmonary disease in lifelong non-smokers: Results from NHANES. *Am J Public Health* 1995;85:702–6.
- Varkey AB. Chronic obstructive pulmonary disease in women: exploring gender differences. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:98–103.
- Martinez F, Curtis J, Sciruba F, Mumford J, Giardino ND, Weinmann G et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:243–52.
- Xu X, Li BL, Wang LH. Gender difference in smoking effects on adult pulmonary function. *Eur Respir J* 1994;7:477–83.
- Chen Y, Horne SL, Dosman JA. Increased susceptibility to lung dysfunction. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1224–30.
- Kauffmann F, Tessier J, Oriol P. Adult passive smoking in the home environment: a risk factor for chronic airflow limitation. *Am J Epidemiol* 1983;117:269–80.
- Lange P, Groth S, Nyboe J, Mortensen J, Appleyard M, Jensen G et al. Effects of smoking and changes in smoking habits on the decline of FEV1. *Eur Respir J* 1989;2:811–6.
- Buist AS, Ghezzo H, Anthonisen NR, Cherniack RM, Duccic S, Macklem PT et al. Relationship between the single-breath N2 test and age, sex and smoking habit in three north American cities. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:305–18.
- Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994;7:1056–61.
- de Torres JP, Casanova C, Hernandez C, Abreu J, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. *Chest* 2005;128:2012–6.
- de Torres JP, Casanova C, de Garcini AM, Jaime AA, Celli BR. COPD heterogeneity: Gender differences in the multidimensional BODE index. *J Chron Obstruct Pulm Dis* 2007;2:151–5.
- Sørheim IC, Johannesen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax* 2010;65:480–5.