

A dohányzás szerepe a cukorbetegség és szövődményeinek kialakulásában

Körei Anna Erzsébet dr.,¹ Putz Zsuzsanna dr.,¹ Istenes Ildikó dr.,¹ Tordai Dóra dr.,¹
Hajdú Noémi dr.,¹ Békeffy Magdolna Zsófia dr.,¹ Vági Orsolya dr.,¹ Kempler Péter dr.¹

¹ Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

Kulcsszavak

- diabétesz
- diabéteszes neuropathia
- dohányzás
- vaszkuláris szövődmények

Összefoglalás

A dohányzás számos krónikus betegség, a szívérrendszeri események, a daganatos megbetegedések, a krónikus obstruktív tüdőbetegségek és a halálozás fontos kockázati tényezője. Kevésbé ismert, hogy a dohányzás szerepet játszhat a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásában is, amiben mind a béta-sejteket károsító, mind pedig az inzulinrezisztenciát fokozó hatása szerepet játszik. Számos adat szól ma már mellett is, hogy a dohányzás elősegíti a cukorbetegség nemcsak makro-, de mikrovaskuláris szövődményeinek kialakulását és progresszióját.

A szerzők alábbi összefoglaló közleményükben ismertetik a dohányzás és a szénhidrátanyagcsere-zavar összefüggéseit, valamint a dohányzás szövődményekre gyakorolt hatásait, részletesen kitérve a dohányzás és a diabéteszes neuropathia kapcsolatára.

Key words

- diabetes
- diabetes vascular complications
- diabetic neuropathy
- smoking

First steps of the insulin production in Hungary

Smoking is a well-known risk factor for many chronic conditions, such as cardiovascular events, malignancies, chronic obstructive pulmonary diseases and all-cause mortality. It is less widely recognized that smoking could play part in the development of type 2 diabetes via its detrimental toxic effects on beta-cell function and through enhancing insulin resistance. An increasing body of evidence

suggests that smoking may promote the development and progression of both macro- and microvascular complications of diabetes mellitus as well. The authors review the associations of smoking with dysglycaemia and its effects on diabetic complications. Associations of smoking and diabetic neuropathy are extensively discussed.

A dohányzást számos krónikus betegség esetében a módosítható kockázati tényezők között tartjuk számon, ismereteink szerint szerepet játszik a daganatos megbetegedések, a krónikus obstruktív tüdőbetegségek, a kardiovaszkuláris események, az asztma kialakulásában. Talán kevésbé ismert a dohányzásnak a cukorbetegségben és annak szövődményei esetében betöltött szerepe. Több metaanalízis is rámutatott, hogy mind az aktív, mind a passzív dohányzás a 2-es típusú cukorbetegség kialakulása szempontjából fontos kockázati tényező. A cukorbetegség pandémiaszerű terjedésével annak egyéni és társadalmi terhei is egyre nagyobbak, így kiemelten fontosak mindazon intervenciók, amelyek segítségével a cukorbetegség és szövődményei biztonságosan és költséghatékonyan csökkenthetők. Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) ajánlása szerint a dohányzás elhagyása a cukorbetegség szövődményeinek megelőzésében kiemelt helyen szerepel.¹

A dohányzás és a cukorbetegség makrovaszkuláris szövődményeinek összefüggése jól ismertnek tekinthető, de a cigarettázás és a mikrovaszkuláris szövődmények közötti összefüggésekkel kapcsolatban is egyre több bizonyíték lát napvilágot. Az alábbiakban a dohányzás, a cukorbetegség és a diabéteszes szövődmények összefüggéseit ismertetjük áttekintve a rendelkezésre álló evidenciákat és a lehetséges patogenetikai folyamatokat.

DOHÁNYZÁS ÉS CUKORBETEGSÉG

Egyre több adat mutat rá arra, hogy a dohányzás szerepet játszik a diabétesz kialakulásában. A téma szakirodalmában igen terjedelmes, és nem könnyíti meg az összefüggések feltérképezését az sem, hogy a cigarettafüst mintegy 7360 különböző vegyületet (szén-monoxid, arzén, ólom, nikotin stb.) tartalmaz, amelyek dózis-hatás függése sok

esetben nem lineáris, és az egyes vegyi anyagok között is számos interakció lehetséges. Emellett a dohányzás által elindított szisztémás és helyi kóros metabolikus és gyulladásos folyamatok között is kölcsönhatás jöhet létre, ami tovább árnyalja a képet.²

Epidemiológiai vizsgálatok évtizedekkel ezelőtt rámutattak a cigarettázás és a 2-es típusú cukorbetegség között fennálló kapcsolatra. Az Insulin Resistance Atherosclerosis tanulmányban közel ezer, a vizsgálat kezdetén nem diabéteszes felnőtt körében a követés 5 éve alatt a dohányzók 25%-ában, míg a nem dohányzó egyének 14%-ában alakult ki 2-es típusú cukorbetegség, és a dohányzás a diabétesz kialakulása tekintetében nemtől, a hipertónia fennállásától, az antropometriai és metabolikus paraméterektől független, önálló kockázati tényezőként volt azonosítható. A vizsgálatban a dohányzás időtartama és a cukorbetegség kialakulásának kockázata között korrelációt mutattak ki: úgy tűnik, hogy a dohányzás elősegíti a hiperglikémia, a hyperinsulinaemia és a hipertónia fellépését.³ Egy másik vizsgálatban a legalább napi 2 doboz cigarettát szívó férfiak körében a 2-es típusú cukorbetegség kockázata 45%-kal, míg nők esetében 75%-kal volt nagyobb, mint nem cigarettázó társaiké. A vizsgálatban a dohányzás elhagyása nőkben 5, míg férfiakban 10 év alatt csökkentette a kockázatot a nem dohányzó egyénekével egyenértékűre.⁴ Az Egyesült Államokban végzett átfogó (több mint 114 ezer nő) epidemiológiai tanulmányban a dohányzó nők esetében 1,42-szeres többletkockázat volt kimutatható a cukorbetegség kialakulására nézve a nem dohányzó nőkhöz képest a többi rizikófaktorra történt korrekciót követően is.⁵ Más vizsgálatok férfiakban egyértelmű összefüggést igazoltak a jelen és korábbi dohányzás, valamint a cukorbetegség kialakulásának kockázata között, míg az összefüggés nők esetében nem volt ilyen egyértelmű.⁶ Wannamethee és mtsai több mint 7000 középkorú férfi 17 éves követése során 290 új diabéteszes

esetet regisztráltak. Az életkor, a BMI és az egyéb kockázati tényezők figyelembevételét követően a dohányzás az új keletű cukorbetegség prediktora maradt, bár ezen tanulmányban a dohányzás időtartama, illetve erőssége és a cukorbetegség kockázata között nem sikerült összefüggést kimutatni.⁷

A legtöbb tanulmányban a dohányzás a 2-es típusú cukorbetegség kifejlődése tekintetében 1,13–4,09-szeres relatív kockázatnövekedéssel járt,^{8,9} és a dohányzás intenzitása (szál/nap), illetve időtartama és a cukorbetegség kockázata között dózis-hatás összefüggést is találtak. Egy 46 tanulmány adatait feldolgozó metaanalízisben a 2-es típusú cukorbetegség incidenciáját vizsgálták, és aktív dohányzók esetében az összevont (pooled) relatív kockázat $RR=1,37$ -nek (95%-os CI: 1,31–1,44) adódott. A metaanalízisben a dohányzás intenzitásával a cukorbetegség kialakulásának kockázata is növekedett: míg az enyhe dohányosok esetében $RR=1,25$ (CI: 1,14–1,37), addig az erős dohányosokban $RR=1,54$ (CI: 1,40–1,68) volt a relatív kockázat fokozódása. A korábban dohányzók diabétesz-kockázata 1,14 volt a nem dohányzókhoz képest, vagyis ezen csoport kockázata az aktív dohányosok és a nem dohányzó személyek kockázata között helyezkedett el.¹⁰

Hogyan járulhat hozzá a dohányzás a cukorbetegség kialakulásához? Mai ismereteink alapján a dohányzás egyfelől béta-sejt-diszfunkciót okoz, másrésztől fokozza az inzulinrezisztenciát.

Régi megfigyelés, hogy dohányosokban gyakrabban alakul ki krónikus pancreatitis és hamarabb szorulnak inzulinkezelésre, körükben a pancreas-calcificatio is gyakrabban figyelhető meg. A krónikus dohányzás részben direkt toxikus hatásokkal rendelkezik, másrészt az oxidatív stressz, gyulladásos reakció, mitokondriális diszfunkció és apoptózis révén pusztíthatja előbb az exokrin, majd az endokrin pancreast is. Immunhisztokémiai módszerekkel dohányzó, krónikus pancreatitisben szenvedő betegek pancreasában – különösen a farki régióban – csökkent az inzulin mennyisége.¹¹ Újabban nikotinos acetilkolin-receptorokat (nAChR) találtak a béta-sejtek felszínén, amelyek mind akut (60 perc), mind krónikus (48 óra) nikotinexpozíció esetén az inzulinszekréció csökkenését okozzák.¹² Állatkísérletes modellekben a pre- és posztnatális nikotinexpozíció a béta-sejtek diszfunkcióját és apoptózisát okozta, és vezetett az utódállatokban

szénhidrátanyagcsere-zavar kialakulásához.¹³ Mások azt találták, hogy a magzati vagy neonatális nikotinexpozíció a testzsír mennyiségének növekedéséhez, inzulinrezisztenciához és megváltozott glükóztoleranciához vezetett a fiatal (7–26 hetes) állatokban.¹⁴

Számos bizonyíték látott napvilágot arra vonatkozóan is, hogy a dohányzás a későbbiek folyamán is többféle mechanizmuson keresztül képes inzulinrezisztenciát előidézni. Fiatal, egészséges férfiakban a cigarettázás akutan csökkenti a perifériás inzulinhatást.¹⁵ Dohányosokban 10–40%-kal elmarad az inzulindependens glükózfelvétel a nem dohányzóknál mérhető értékhez képest,^{16,17} illetve egyébként egészséges dohányos férfiakban magasabb inzulinkoncentrációkat figyeltek meg. 2-es típusú diabéteszes betegekben végzett clamp vizsgálatok is csökkent perifériás glükózfelvételt igazoltak a dohányos alcsoportban: dohányos betegekben az orálisan adott glükóz hatására nagyobb inzulin- és C-peptid-elválasztás jelentkezett, holott a vércukorszintek érdemben nem különböztek a dohányzó és nem dohányzó betegek között.¹⁸ Nem túlsúlyos férfiakban a dohányzás elhagyása után 8 héttel az inzulinérzékenység javulását figyelték meg a testtömeg mérsékelt gyarapodása ellenére.¹⁷

Dohányzás mellett nő a triglicerid- és csökken a HDL-koleszterin-szint, illetve az független összefüggést mutat a centrális típusú obezitással.¹⁹ A dohányzás ráadásul egyes szerzők szerint a BMI-től független összefüggést mutat a hasi zsírdépő kialakulásával,²⁰ ami magyarázatot adhat arra, hogy a dohányzás mellett általában csökkenő testsúly ellenére miért növekszik ezen betegek metabolikus kockázata. A vizsцерális zsírszövet felszaporodása a dohányzás mellett megfigyelhető magasabb kortizolszinttel hozható kapcsolatba, ami a dohányzás szimpatikus idegrendszeri stimuláló hatásának eredménye lehet.²¹

A dohányzás elhagyásával a diabétesz kialakulásának kockázata idővel csökken. Bár a cigaretta letételét követő első 3–5 évben általános a testsúlygyarapodás, a hosszú távú kedvező metabolikus hatások és a betegek kardiovaszkuláris kockázatának, szövődményterheinek csökkenése mindenképpen a dohányzás elhagyása mellett szól. Egy 10 prospektív vizsgálat adatait feldolgozó, szisztematikus metaanalízis azt találta, hogy a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásának relatív kockázata a nem dohányzó kontrollszemélyekhez képest dohányosokban

a dohányzás elhagyását követően 5 év múlva $RR=1,54$ (95%-os CI: 1,36–1,74), 5–9 év múlva $RR=1,18$ (95%-os CI: 1,07–1,29) és 10 év múlva $RR=1,11$ (95%-os CI: 1,02–1,20).²² Az adatok további elemzése alapján az összefüggés nem lineáris, és a dohányzás elhagyását követően 5 évvel még relatíve magas ezen személyek többletkockázata, míg 12 év múlva a soha nem dohányzott egyénekéhez válik hasonlónak.²³ Más szerzők szerint a dohányzás elhagyását követő többletkockázat a 2-es típusú diabétesz kialakulása tekintetében függ a korábbi teljes expozíciótól is: erős dohányosokban valóban jelentős kockázat áll fenn, míg a könnyű dohányosoknál ez nem figyelhető meg.^{24,25}

A dohányzás a glikémiás kontrollt sem hagyja érintetlenül, dohányzó cukorbetegekben általában magasabb HbA_{1c} -értékeket, illetve labilisabb anyagcserét figyeltek meg. Egyfelől a dohányzás számos kontrainzuláris hatású hormon (GH, kortizol, vazopresszin) szekrécióját fokozza, ami fokozza ezen betegek inzulinigényét, másfelől e betegek a súlyos hipoglikémiás epizódokra is hajlamosabbak.²⁶

A DOHÁNYZÁS ÉS A CUKORBETEGSÉG SZÖVŐDMÉNYEI

A dohányzás és a szív-érrendszeri események, illetve a halálozás közötti összefüggés régóta ismert. A dohányzás cukorbeteg körében is a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás növekedéséhez vezet. Egy metaanalízis eredményei alapján a dohányzó cukorbetegben a bármely eredetű halálozás kockázata 48%-kal, a koszorúérbetegségé 54%-kal, a stroke 44%-kal és a miokardiális infarktuszé 52%-kal volt magasabb, mint nem dohányzó cukorbeteg társaiké, azonban a dohányzás elhagyását követően a kardiovaszkuláris kockázat csökkenése volt kimutatható.²⁷ A koszorúérbetegség és a dohányzás összefüggését mind 1-es, mind 2-es típusú diabéteszes betegekben számos tanulmány igazolta.^{28,29} A Nurses' Health Studyban 2-es típusú diabéteszes nők körében a dohányzás és a halálozás, valamint a koszorúér-betegség közötti összefüggés dóziszfüggését is kimutatták. Azon egyéneknek, akik napi 1–14 szál cigarettát szívtak, $RR=1,66$ (95%-os CI: 1,10–2,52), míg azoknak, akik napi 15 vagy több szálát szívtak, $RR=2,68$ (95%-os CI: 2,07–3,48) volt a relatív kockázatuk nem dohányzó társaikéhoz képest.³⁰ Egy

89 prospektív kohorszvizsgálatot felölelő metaanalízis alapján a cigarettázás a teljes halálozás esetében 55%-os, a kardiovaszkuláris halálozásra 49%-os, a koronária-betegségekre 51%-os, a perifériás érbetegség tekintetében pedig 43%-os többletkockázatot jelent, míg a stroke kialakulására több mint kétszeres kockázatot jelent cukorbeteg körében.³¹ A dohányzás mint független kockázati tényező szerepét a stroke vonatkozásában 2-es típusú cukorbetegben több más tanulmány is alátámasztja.^{32,33}

A dohányzás által okozott többletkockázat a halálozás és a kardiovaszkuláris események tekintetében a fiatal (18–28 év) 1-es típusú cukorbetegeket sem kíméli, sőt ebben a betegcsoportban a dohányzó cukorbetegben a különböző eredetű kórházi felvételek száma mintegy háromszorosa volt a nem dohányzóknak.³⁴

A dohányzás cukorbetegben a mikrovaskuláris szövődmények kifejlődését és progresszióját is elősegíti. Korai megfigyelés, hogy dohányzó cukorbetegben sokkal gyakoribb a diabéteszes nephropathia: mind a micro-, mind a macroalbuminuria és a csökkent GFR összefüggést mutatnak a dohányzással.³⁵ Egy tanulmányban a cigarettázás dóziszfüggő módon befolyásolta a proteinuria megjelenését 2-es típusú diabéteszes betegekben: 15–30 dobozévnnyi dohányzás esetén 2,78-szoros, míg 30 dobozév felett 3,2-szeres valószínűséggel jelentkezett proteinuria a nem dohányzó cukorbetegekkel összehasonlítva és a kockázat a fiatal, rövid diabétesztartammal és megfelelően beállított vérnyomással rendelkező betegekben is kimutatható volt.³⁶ Dohányzó 2-es típusú férfi betegekben gyakoribb a beszűkült vesefunkció ($eGFR < 60$ ml/min).³⁷ A dohányzás gyorsítja a diabéteszes nephropathia progresszióját, míg a dohányzás elhagyása lassíthatja.³⁸

1-es típusú cukorbetegben hasonló összefüggés volt igazolható a dohányzás, valamint a microalbuminuria között. Egy nemzetközi, multicentrikus, több mint 1100 1-es típusú cukorbeteg bevonásával végzett tanulmányban 7 év után a betegek 13%-ában jelentkezett microalbuminuria, és a dohányzás az egyik legerősebb prediktornak bizonyult.³⁸ A DCCT adatai szerint a dohányzó 1-es típusú cukorbeteg magasabb HbA_{1c} -értékkel rendelkezik, és gyakoribb körükben a retinopathia és a nephropathia is, mint a nem dohányzóknak. A dohányzás által okozott többletkockázat ugyanakkor az adatok HbA_{1c} -értékre történő korrekcióját követően elveszett, vagyis a dohányzás

mikrovaszkulaturára kifejtett káros hatásait – legalább részben – a rosszabb anyagcserehelyzeten keresztül fejt ki.³⁹ Finnországban több mint 3000 1-es típusú diabéteszes betegben a dohányzás intenzitása és a nephropathia progressziója között igazoltak összefüggést, ez esetben azon betegek kockázata, akik már korábban elhagyták a dohányzást, a nem dohányzókéhoz hasonlóan adódott.⁴⁰

A diabéteszes retinopathia és a dohányzás összefüggését tekintve némileg ellentmondásos a szakirodalom. A EUODIAB IDDM Complications tanulmányban a korábbi és az aktív dohányzás mellett is magasabb volt a retinopathia kialakulásának kockázata 1-es típusú cukorbetegség körében, és az összefüggés az adatok HbA_{1c}-értékre, életkorra, diabétesztartamra, szisztolés vérnyomásra és iskolázottsági fokra történt korrekcióját követően is megmaradt.⁴¹ Egy kisebb esetszámmal, de 25 évig tartó prospektív vizsgálatban a bevonás időpontjában dohányzó 1-es típusú cukorbetegben gyakrabban alakult ki ugyan a proliferatív retinopathia, mint a nem dohányzóknál, de a különbség nem volt szignifikáns.⁴² A UKPDS vizsgálat 6 éves követése során pedig éppen ellenkezőleg, 2-es típusú cukorbetegség körében a dohányzás csökkentette az új keletű retinopathia kockázatát, és dohányzó betegekben a retinopathia lassabb progresszióját figyelték meg.⁴³ A Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy 10 éves követése során sem a dohányzástátusz, sem a dobozések száma nem mutatott összefüggést a diabéteszes retinopathia incidenciájával, illetve progressziójával.⁴⁴

DIABÉTESZES NEUROPATHIA ÉS DOHÁNYZÁS

A diabéteszes neuropathia kórfejlődésében metabolikus és vaszkuláris tényezők játszanak szerepet, amelyek egymással is kölcsönhatásban vannak. A hiperglikémia mellett nem elhanyagolható a csökkent idegi perfúzió, az endoneuriális hipoxia és az endotheldiszfunkció patogenetikai szerepe sem.⁴⁵ Számos korai tanulmány vizsgálta a kardiovaszkuláris rizikófaktorok és ezek között a dohányzás szerepét a diabéteszes neuropathia kialakulásában és progressziójában.

A már korábban említett EUODIAB IDDM Prospective Complications tanulmányban több mint 1100 1-es

típusú diabéteszes betegben a követés körülbelül 7 éve alatt összefüggést igazoltak a dohányzás és a diabéteszes neuropathia között (OR [odds ratio] = 1,68). A dohányzás többváltozós logisztikus regressziós modellben a HbA_{1c}, a diabétesztartam és egyéb mikrovaszkuláris szövődmények figyelembevételét követően is a diabéteszes neuropathia független kockázati tényezője maradt.⁴⁶ A prospektív adatok ezzel megerősítették a korábbi keresztmetszeti vizsgálatok eredményeit.^{47,48} Egy kisebb esetszámmal, 2-es típusú diabéteszes betegekben folytatott, 3 éves követéses vizsgálatban dohányzó betegekben kisebb volt a kockázat a neuropathia kialakulására nézve, amennyiben az összefüggést a bőr autofluoreszcenciájára, a nemre, a HbA_{1c}-értékre, a diabétesztartamra, a szisztolés vérnyomásra, a BMI-re és a lipidparaméterekre korrigálták.⁴⁹

Egy átfogó, 10 prospektív vizsgálat közel 5600 diabéteszes betegnek 2–10 éves követéses adatait felölelő metaanalízisben a dohányzás szignifikánsan növelte a diabéteszes neuropathia kifejlődésének kockázatát (összevont OR=1,26; 95%-os CI: 0,86–1,85), de az összefüggés csak 1-es típusú cukorbetegben volt szignifikáns (OR=1,74; 95%-os CI: 1,48–2,04). 2-es típusú cukorbetegben az összefüggés nem volt kimutatható. Általában a nagyobb esetszámmal, több zavaró tényezőre korrigált és hosszabb követési idővel bíró vizsgálatok mutattak a dohányzás és a neuropathia között pozitív összefüggést. Ugyanezen metaanalízis 28 keresztmetszeti vizsgálatot (összesen több mint 27 ezer cukorbeteg) is górcső alá vett, és ez esetben is kimutatható volt a neuropathia gyakoribb előfordulása a dohányzó betegekben (összevont OR=1,42; 95%-os CI: 1,21–1,65).⁵⁰ Meg kell azonban jegyezni, hogy a metaanalízis alapjául szolgáló vizsgálatok többségét 1-es típusú cukorbetegben végezték, és jelentős heterogenitás volt megfigyelhető a vizsgálatok követési idejében és az alkalmazott módszerekben, ami mindenképpen nehezíti az eredmények helyes interpretálását.

Az utóbbi évek adatai is jobbra 1-es típusú cukorbetegből álló kohorszvizsgálatokból származnak. A DCCT/EDIC vizsgálat több mint 20 éves követése során a résztvevők 33%-ában alakult ki perifériás szenzomotoros neuropathia és 44%-ában kardiovaszkuláris autonóm neuropathia. A nemrégiben megjelent eredmények alapján a perifériás neuropathia legfontosabb rizikófaktor

a magasabb HbA_{1c} volt, amelyet az életkor, a hosszabb diabétesztartam, a testmagasság, a macroalbuminuria, a magasabb pulzusszám, a béta-blokkoló használata követett. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kialakulásának prediktorai pedig az életkor és a magasabb HbA_{1c} voltak, ezt követte a sorban az albuminuria, a hosszabb diabétesztartam, a magasabb pulzusszám és a szisztolés vérnyomás, a béta-blokkoló használata, a GFR és a dohányzás.⁵¹ A dohányzás tehát e vizsgálatban nem tartozott a neuropathia major rizikófaktorai közé, bár korábban a DCCT során egyáltalán nem volt igazolható a dohányzás és a neuropathia összefüggése.⁵² Meg kell azonban jegyezni, hogy a dohányzás kvantifikálása (pl. dobozév) nem történt meg a vizsgálatban.

A SEARCH (SEARCH for Diabetes in Youth) vizsgálatban fiatal 1-es (1734 fő) és 2-es típusú (258 fő) cukorbetegekben vizsgálták a perifériás neuropathia rizikófaktorait. E fiatal, keresztmetszeti kohorszban az 1-es típusú cukorbetegek 7%-ában volt kimutatható diabéteszes polyneuropathia, amely összefüggést mutatott a diabétesztartammal, az életkorral, a dohányzással, illetve a diasztolés vérnyomással, az obezitással, a magasabb LDL-, triglicerid- és alacsonyabb HDL-koleszterinszinttel. 2-es típusú diabéteszes betegek 22%-ában találtak perifériás neuropathiát, a fő kockázati tényezők az életkor, a férfi nem, a diabétesztartam, a dohányzás és az alacsonyabb HDL-koleszterin-szint volt.⁵³ Hasonló eredmények láttak napvilágot az Egyesült Államokban folytatott, multicentrikus T1D Exchange vizsgálat (>5900 1-es típusú cukorbeteg, átlagéletkor 39±18 év, medián betegségtartam 18 év) adatainak elemzése során is. A diabéteszes neuropathiában szenvedő 1-es típusú diabéteszes betegek idősebbek voltak és hosszabb betegségtartammal rendelkeztek, több volt köztük a dohányos, magasabb HbA_{1c}-értékkel és BMI-vel rendelkeztek, mint nem neuropathiás társaik, de gyakoribb volt körükben a magas trigliceridszint, a retinopathia, a csökkent GFR és a kardiovaszkuláris betegség is.⁵⁴

A több mint 800 újonnan felfedezett 2-es típusú diabéteszes betegben (átlagéletkor 60 év) végzett Verona Diabetes Study szintén azt találta, hogy a dohányzás mind a perifériás szenzomotoros neuropathia, mind a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia szempontjából kockázati tényezőként azonosítható. A vizsgálatban részt vevő,

betegségkarrierjük elején lévő személyek mintegy felében volt kimutatható valamilyen diabéteszes célszervkárosodás: neuropathia 40%-ban, makrovaszkuláris szövődmény 20%-ban.⁵⁵

Összességében, míg 2-es típusú diabéteszben kevésbé egyöntetű adatokkal rendelkezünk a dohányzás és a neuropathiás szövődmények összefüggésére vonatkozóan, addig 1-es típusú cukorbetegségben erős evidencia áll rendelkezésre, hogy a dohányzás elősegíti a diabéteszes neuropathia kialakulását és progresszióját. A helyzetet nem könnyíti, hogy a diabéteszes neuropathia kórfejlődésében számos egymással is kölcsönhatásba lépő metabolikus és vaszkuláris folyamat játszik szerepet, így roppant nehéz annak megítélése, hogy ebben mekkora szerep juthat a dohányzásnak. A dohányzás direkt toxikus hatása mellett szabad gyökök termelődésén keresztül mélyíti az oxidatív stresszt, fokozza a nem enzimátikus glikációt, rontja a mitokondriális funkciót és okoz az idegekben strukturális és funkcionális károsodást. A vasa nervorum károsodása endoneuriális hipoxiához vezet. Diabéteszes neuropathia esetén megvastagodik a kapillárisokban a bazális membrán, pericitadegeneráció és endoteliális hyperplasia figyelhető meg, az eltérések korrelálnak a klinikai tünetekkel. Az endothelium hyperplasiája a hipoxiára adott kóros válaszreakció lehet, ami azonban a hipoxiát csak tovább mélyíti. A dohányzás által kiváltott gyulladásos reakció a diabéteszben egyébként is fennálló proinflammatorikus és protrombotikus állapotot súlyosbíthatja. Az oxidatív és nitrozatív stressz lipidperoxidációt, endotheldiszfunkciót, vazokonstrikciót okoz, ami a mikrokeringést még tovább rontja.^{45,50}

ÖSSZEFOGLALÁS

A dohányzás rontja a béta-sejt-funkciót és növeli az inzulinrezisztenciát, illetve több módon segíti elő a cukorbetegség szövődményeinek kialakulását és progresszióját. A direkt toxikus hatások mellett fontos az indirekt metabolikus és vaszkuláris tényezők szerepe is.

A HDL-koleszterin szerepet játszik a gyulladás elleni védekezésben, az oxidatív stressz csökkentésében. Ahogyan láttuk, a dohányzás elősegíti a centrális típusú obezitás kialakulását, a vizsцерális zsírszövet

felszaporodását, csökkenti a HDL-koleszterin szintjét, így a dohányzás indirekt módon is elősegíti a proinflammatorikus, protrombotikus állapot kialakulását, a lipid-peroxidációt, növeli az oxidatív és nitroztatív stresszt.⁵⁶ A SEARCH tanulmány azt is megmutatta, hogy már fiatal cukorbetegekben igen gyakoriak a neuropathiás szövődmények, és ennek fontos kockázati tényezője a dohányzás. Mivel ezen betegek esetében még hosszú betegségtartamra számíthatunk, kiemelten fontos, hogy a glikémiás kontroll mellett a szövődményeket meghatározó további rizikófaktorokat is felismerjük és kezeljük. A testmozgás, a dohányzás elhagyása, a testsúlycsökkenés és a megfelelő diéta a HDL-koleszterin-szint emelkedését és a glikémiás kontroll szignifikáns javulását eredményezi. Nem véletlen, hogy az Amerikai Diabetes Társaság ajánlása a dohányzásról való leszokás elősegítését a diabétesz életmódterápiájának elengedhetetlen részeként említi. A betegek dohányzási szokásait célzottan szükséges feltérképezni és a leszokást elősegítő tanácsadásra irányítani. A farmakológiai terápiák (pl. nikotintapas) is hatékonyak, de legsikeresebb a tanácsadás és a farmakológiai intervenció kombinációja.¹

A dohányzás elhagyásával csökkenthető a betegek teljes és kardiovaszkuláris halálozása, javul a glikémiás kontroll és a lipidprofil, csökkenthetőek a makrovaszkuláris

és – bár az adatok ilyen irányú vizsgálatok hiányában kevésbé egyértelműek – a mikrovaszkuláris szövődmények. Bár néhány korai vizsgálatban (EURODIAB Prospective Complications Study) is kimutatható volt a dohányzás és a diabéteszes neuropathia közötti összefüggés,⁴⁶ más vizsgálatok – elsősorban 2-es típusú diabéteszes betegekben – sok esetben nem igazolták ugyanezt az összefüggést. Ennek magyarázata feltehetően az, hogy a legtöbb ilyen irányú vizsgálatra 1-es típusú diabéteszes betegek-ből álló kohorszokban került sor, 2-es típusú cukorbeteggekkel kapcsolatban csak kevés és jobbára kis esetszámú vizsgálat áll rendelkezésre. A dohányzás 1-es és 2-es típusú diabéteszben is hozzájárul a diabéteszes nephropathia kialakulásához és gyorsabb progressziójához. A retinopathia és a dohányzás összefüggésével kapcsolatban ellentmondásos a szakirodalom. Megjegyzendő, hogy a bemutatott adatok a hagyományos cigarettára vonatkoznak, és nem az újabban egyre gyakrabban használt, csökkent ártalommal járó dohánytermékekre, pl. az e-cigarettára.

Bár röviddel a dohányzás elhagyását követően a betegek egy részében testsúlygyarapodás figyelhető meg, ez a testsúlytöbblet nem befolyásolja a dohányzás elhagyása által okozott hosszabb távú metabolikus, kardiovaszkuláris és egyéb előnyöket.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ADA: Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association); **BMI:** testtömegindex (body mass index); **CI:** konfidenciaintervallum (confidence interval); **eGFR:** becsült GFR (estimated GFR); **GFR:** glomeruláris filtrációs ráta; **GH:** növekedési hormon (growth hormon); **HbA_{1c}:** hemoglobin A_{1c}; **HDL:** nagy sűrűségű lipoprotein (high-density lipoprotein); **LDL:** kis sűrűségű lipoprotein (low-density lipoprotein); **nAChR:** nikotinos acetilkolin-receptor; **OR:** esélyhányados (odds ratio); **RR:** relatív kockázat (relative risk)

IRODALOMJEGYZÉK

1. American Diabetes Association 5. Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S46–S60. doi: 10.2337/dc19-S005
2. Sliwinski-Mosson M, Milnerowicz H: The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diab Vasc Dis Res* 2017; 14(4): 265–276. doi: 10.1177/1479164117701876
3. Foy CG, Bell RA, Farmer DF, et al.: Smoking and incidence of diabetes among U.S. adults: findings from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2005; 28(10): 2501–2507. doi: 10.2337/diacare.28.10.2501
4. Will JC, Galuska DA, Ford ES, et al.: Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2001; 30(3): 540–546. doi: 10.1093/ije/30.3.540
5. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, et al.: Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 1993; 83(2): 211–214. doi: 10.2105/ajph.83.2.211
6. Beziaud F, Halimi JM, Lecomte P, et al.: Cigarette smoking and diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2004; 30(2): 161–166. doi: 10.1016/s1262-3636(07)70102-7

7. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry JJ, British Regional Heart Study: Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2001; 24(9): 1590-1595. doi: 10.2337/diacare.24.9.1590
8. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, et al.: Effects of smoking on the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Replication and extension in a Japanese cohort of male employees. *Am J Epidemiol* 1997; 145(2): 103-109. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009080
9. Nakanishi N, Nakamura K, Matsuo Y, et al.: Cigarette smoking and risk for impaired fasting glucose and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Ann Intern Med* 2000; 133(3): 183-191. doi: 10.7326/0003-4819-133-3-200008010-00009
10. Other Specific Outcomes. Diabetes. In: *The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health*, 2014. pp. 537-545. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294318>
11. Sliwinski-Mosson M, Milnerowicz H, Milnerowicz S, et al.: Immunohistochemical localization of somatostatin and pancreatic polypeptide in smokers with chronic pancreatitis. *Acta Histochem* 2012; 114(5): 495-502. doi: 10.1016/j.acthis.2011.09.003
12. Yoshikawa H, Hellström-Lindahl E, Grill V: Evidence for functional nicotinic receptors on pancreatic beta cells. *Metabolism* 2005; 54(2): 247-254. doi: 10.1016/j.metabol.2004.08.020
13. Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC: Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicol Sci* 2010; 116(2): 364-374. doi: 10.1093/toxsci/kfq103
14. Holloway AC, Lim GE, Petrik JJ, et al.: Fetal and neonatal exposure to nicotine in Wistar rats results in increased beta cell apoptosis at birth and postnatal endocrine and metabolic changes associated with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(12): 2661-2666. doi: 10.1007/s00125-005-0022-5
15. Attvall S, Fowelin J, Lager I, et al.: Smoking induces insulin resistance - a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 1993; 233(4): 327-332. doi: 10.1111/j.1365-2796.1993.tb00680.x
16. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, et al.: Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992; 339(8802): 1128-1130. doi: 10.1016/0140-6736(92)90730-q
17. Eliasson B, Mero N, Taskinen MR, et al.: The insulin resistance syndrome and postprandial lipid intolerance in smokers. *Atherosclerosis* 1997; 129(1): 79-88. doi: 10.1016/s0021-9150(96)06028-5
18. Targher G, Alberiche M, Zenere MB, et al.: Cigarette smoking and insulin resistance in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(11): 3619-3624. doi: 10.1210/jcem.82.11.4351
19. Canoy D, Wareham N, Luben R, et al.: Cigarette smoking and fat distribution in 21,828 British men and women: a population-based study. *Obes Res* 2005; 13(8): 1466-1475. doi: 10.1038/oby.2005.177
20. Berlin I: Smoking-induced metabolic disorders: a review. *Diabetes Metab* 2008; 34(4 Pt 1): 307-314. doi: 10.1016/j.diabet.2008.01.008
21. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, et al.: Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994; 90(1): 248-253. doi: 10.1161/01.cir.90.1.248
22. Pan A, Wang Y, Talaei M, et al.: Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(12): 958-967. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00316-2
23. Pham NM, Nguyen CT, Binns CW, et al.: Non-linear association between smoking cessation and incident type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(12): 932. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00416-7
24. Yeh HC, Duncan BB, Schmidt MI, et al.: Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152(1): 10-17. doi: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00005
25. Luo J, Rossouw J, Tong E, et al.: Smoking and diabetes: does the increased risk ever go away? *Am J Epidemiol* 2013; 178(6): 937-945. doi: 10.1093/aje/kwt071
26. Zhu P, Pan XF, Sheng L, et al.: Cigarette Smoking, Diabetes, and Diabetes Complications: Call for Urgent Action. *Curr Diab Rep* 2017; 17(9): 78. doi: 10.1007/s11892-017-0903-2
27. Qin R, Chen T, Lou Q, et al.: Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: meta-analysis of observational prospective studies. *Int J Cardiol* 2013; 167(2): 342-350. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.12.100
28. Meigs JB, Singer DE, Sullivan LM, et al.: Metabolic control and prevalent cardiovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): The NIDDM Patient Outcome Research Team. *Am J Med* 1997; 102(1): 38-47. doi: 10.1016/s0002-9343(96)00383-x
29. Morrish NJ, Stevens LK, Fuller JH, et al.: Risk factors for macrovascular disease in diabetes mellitus: the London follow-up to the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 1991; 34(8): 590-594. doi: 10.1007/BF00400279
30. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, et al.: Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2002; 162(3): 273-279. doi: 10.1001/archinte.162.3.273
31. Pan A, Wang Y, Talaei M, et al.: Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation* 2015; 132(19): 1795-1804. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017926
32. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, et al.: Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 1996; 27(2): 210-215. doi: 10.1161/01.str.27.2.210
33. Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, et al.; DAI Study Group: Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients: the DAI study. *Stroke* 2007; 38(4): 1154-1160. doi: 10.1161/01.STR.0000260100.71665.2f
34. Gay EC, Cai Y, Gale SM, et al.: Smokers with IDDM experience excess morbidity. The Colorado IDDM Registry. *Diabetes Care* 1992; 15(8): 947-952. doi: 10.2337/diacare.15.8.947
35. Ikeda Y, Suehiro T, Takamatsu K, et al.: Effect of smoking on the prevalence of albuminuria in Japanese men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 36(1): 57-61. doi: 10.1016/s0168-8227(97)01370-3
36. Hsu CC, Hwang SJ, Tai TJ, et al.: Cigarette smoking and proteinuria in Taiwanese men with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2010; 27(3): 295-302. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.02947.x
37. De Cosmo S, Lamacchia O, Rauseo A, et al.: Cigarette smoking is associated with low glomerular filtration rate in male patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(11): 2467-2470. doi: 10.2337/dc06-0940
38. Phisitkul K, Hegazy K, Chuahirun T, et al.: Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med Sci* 2008; 335(4): 284-291. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318156b799
39. Braffett BH, Rice MM, Young HA, et al.: Mediation of the association of smoking and microvascular complications by glycemic control in type 1 diabetes. *PLoS One* 2019; 14(1): e0210367. doi: 10.1371/journal.pone.0210367
40. Feodoroff M, Harjutsalo V, Forsblom C, et al.: Smoking and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2016; 53(4): 525-533. doi: 10.1007/s00592-015-0822-0
41. Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH: The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care* 1995; 18(6): 785-792. doi: 10.2337/diacare.18.6.785

42. Gaedt Thorlund M, Borg Madsen M, Green A, et al.: Is smoking a risk factor for proliferative diabetic retinopathy in type 1 diabetes? *Ophthalmologica* 2013; 230(1): 50-54. doi: 10.1159/000350813
43. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al.: UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44(2): 156-163. doi: 10.1007/s001250051594
44. Moss SE, Klein R, Klein BE: Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1996; 103(9): 1438-1442. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30486-7
45. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, et al.: Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; 44(11): 1973-1988. doi: 10.1007/s001250100001
46. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al.: EURODIAB Prospective Complications Study Group: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352(4): 341-350. doi: 10.1056/NEJMoa032782
47. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al.: Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39(11): 1377-1384. doi: 10.1007/s001250050586
48. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al.: Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2002; 19(11): 900-909. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x
49. Gerrits EG, Lutgers HL, Kleefstra N, et al.: Skin autofluorescence: a tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications. *Diabetes Care* 2008; 31(3): 517-521. doi: 10.2337/dc07-1755
50. Clair C, Cohen MJ, Eichler F, et al.: The Effect of Cigarette Smoking on Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* 2015; 30(8): 1193-1203. doi: 10.1007/s11606-015-3354-y
51. Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, et al.: Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2020; 69(5): 1000-1010. doi: 10.2337/db19-1046
52. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group: Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 31-38. doi: 10.2337/dc13-2114
53. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, et al.: Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2017; 40(9): 1226-1232. doi: 10.2337/dc17-0179
54. Mizokami-Stout KR, Li Z, Foster NC, et al.; for T1D Exchange Clinic Network; T1D Exchange Clinic Network: The Contemporary Prevalence of Diabetic Neuropathy in Type 1 Diabetes: Findings From the T1D Exchange. *Diabetes Care* 2020; 43(4): 806-812. doi: 10.2337/dc19-1583
55. Bonora E, Trombetta M, Dauriz M, et al.: Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 9. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8(1): e001549. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001549
56. Patel S, Drew BG, Nakhla S, et al.: Reconstituted high-density lipoprotein increases plasma high-density lipoprotein anti-inflammatory properties and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(11): 962-971. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.008