

Aleksandra Uruska¹, Aleksandra Araszkiwicz¹, Paweł Uruski²,
Dariusz Naskręt¹, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Szpital im. Raszei, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Palenie tytoniu zwiększa insulinooporność u chorych na cukrzycę typu 1. Wyniki badania *Poznan Prospective Study* (PoProStu)

Smokers with type 1 diabetes are more insulin-resistant. Results from Poznan Prospective Study (PoProStu)

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Uruska A, Araszkiwicz A, Uruski P, Naskręt D, Zozulińska-Ziółkiewicz D. Smokers with type 1 diabetes are more insulin-resistant. Results from Poznan Prospective Study (PoProStu). Clin Diabetol 2018; 7, 2: 122–127. DOI: 10.5603/DK.2018.0007.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Cel. Celem niniejszej pracy była ocena związku między paleniem tytoniu a insulinoopornością u chorych na cukrzycę typu 1 (DM1).

Materiał i metody. Grupa badana składała się z 81 pacjentów z DM1 (51 mężczyzn, 30 kobiet, średnia wieku 34 ± 6 lat) będących uczestnikami badania *Poznan Prospective Study* (PoProStu). Średni czas trwania cukrzycy w badanej grupie wynosił 10,5 roku. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy w zależności od statusu palenia tytoniu: palacze i osoby niepalące. Insulinooporność oceniano na podstawie parametrów pośrednich, takich jak szacowany wskaźnik dystrybucji glukozy (eGDR), dane antropometryczne i czynność wątroby.

Wyniki. Palacze ($n = 36$) w porównaniu z osobami niepalącymi ($n = 45$) cechowali się: większą masą ciała ($80,4 \pm 14,4$ vs. $72,9 \pm 15$ kg; $p = 0,02$), większym ob-

wodem talii ($89,6 \pm 10,5$ vs. $83,1 \pm 10,9$ cm; $p = 0,003$), wyższym stosunkiem obwodu talii do obwodu bioder ($0,9 \pm 0,08$ vs. $0,86 \pm 0,09$; $p = 0,006$), wyższym stężeniem gamma-glutamylotransferazy [23 ($15-36$) vs. 15 ($11-21$) j./l; $p = 0,003$] i niższym eGDR ($7,11 \pm 2,47$ vs. $8,82 \pm 1,79$ mg/kg/min; $p = 0,001$). Wykazano istotny, skorygowany pod względem wieku, czasu trwania cukrzycy, stężenia triglicerydów (TG) i stężenia cholesterolu frakcji HDL, związek między paleniem tytoniu a eGDR $< 7,5$ mg/kg/min [OR 4,39 (95% CI 1,52–12,66); $p = 0,005$].

Wnioski. Wyniki badania potwierdzają szkodliwy wpływ palenia tytoniu w wymiarze zdrowotnym u chorych na cukrzycę typu 1. U osób z cukrzycą typu 1 stosujących intensywną insulinoterapię od czasu rozpoznania choroby palenie tytoniu wiąże się z insulinoopornością.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, wskaźnik dystrybucji glukozy, insulinooporność, palenie tytoniu

ABSTRACT

Aim. The aim of the study was to evaluate the relationship between smoking and insulin resistance in patients with type 1 diabetes (DM1).

Material and methods. The study group consisted of 81 patients with DM1 (51 men, 30 women) from

Adres do korespondencji:

dr n. med. Aleksandra Uruska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Szpital im. Raszei

ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań

Tel./faks: 61 847 45 79

e-mail: aleksandrauruska@gmail.com

Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska

Nadesłano: 20.12.2017

Przyjęto do druku: 05.02.2018

the Poznan Prospective Study (PoProStu), aged 34 ± 6.4 years, and with diabetes duration 10 ± 1.5 years. Patients were divided into two groups depending on the smoking status: smokers and non-smokers. Insulin resistance was assessed on the basis of indirect parameters such as: estimated glucose disposal rate (eGDR), anthropometric data and liver function.

Results. Smokers ($n = 36$) in comparison with non-smokers ($n = 45$) had: higher weight (80.4 ± 14.4 vs. 72.9 ± 15 kg, $p = 0.02$), larger waist circumference (89.6 ± 10.5 vs. 83.1 ± 10.9 cm, $p = 0.003$), higher waist-to-hip ratio (0.9 ± 0.08 vs. 0.86 ± 0.09 , $p = 0.006$), higher level of gamma-glutamyl transferase [23 ($15-36$) vs. 15 ($11-21$) U/l, $p = 0.003$] and lower eGDR (7.11 ± 2.47 vs. 8.82 ± 1.79 mg/kg/min, $p = 0.001$). A significant relationship, adjusted for age, duration of diabetes, triglycerids (TG) and high density lipoproteins (HDL) cholesterol level between smoking and eGDR < 7.5 mg/kg/min was revealed [odds ratio OR 4.39 (95% confidence interval CI 1.52–12.66); $p = 0.005$].

Conclusions. The results of this study confirm the healthy dimension of not smoking among people with type 1 diabetes. Smoking in patients with type 1 diabetes, treated from the initial diagnosis with intensive insulin therapy, is associated with insulin resistance.

Key words: diabetes mellitus type 1, glucose disposal rate, insulin resistance, smoking

Wstęp

Insulinooporność (IR, *insulin resistance*), objaw charakterystyczny dla otyłości i cukrzycy typu 2, coraz częściej występuje także w przypadku choroby o podłożu autoimmunologicznym [1, 2]. Zmniejszona wrażliwość na działanie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 1 (DM1, *type 1 diabetes mellitus*) jest ważnym problemem klinicznym, ponieważ IR zwiększa ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy [1]. Ponadto IR jest przyczyną przedwczesnych zgonów w tej grupie pacjentów [3].

Insulinooporność jest uwarunkowana zarówno czynnikami genetycznymi, jak i środowiskowymi. Najważniejszym czynnikiem, który wpływa na zwiększenie oporności na insulinę, jest styl życia. Brak aktywności fizycznej i przejadanie się to główne przyczyny otyłości brzusznej [4]. Tkanka tłuszczowa trzewna jest źródłem wielu substancji czynnych, takich jak wolne kwasy tłuszczowe, czynnik martwicy nowotworów α i interleukiny, które mogą upośledzać działanie insuliny [5, 6]. Badania eksperymentalne wykazały u pacjentów z DM1 zmniejszoną liczbę receptorów insuliny w tkance tłuszczowej i zaburzenia funkcji transporterów

glukozy (GLUT-4, *glucose transporters*), szczególnie w mięśniach [7]. Ponadto wykazano, że nagromadzenie tkanki tłuszczowej w wątrobie i mięśniach powoduje u chorych z DM1 insulinooporność [8]. Palenie tytoniu prawdopodobnie przyspiesza rozwój tych zaburzeń [9].

Palenie tytoniu stanowi ważny problem kliniczny w populacji chorych na cukrzycę typu 1. Odsetek osób palących wśród młodych pacjentów jest prawie taki sam jak w populacji ogólnej. Palenie tytoniu uważa się za czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*). Ryzyko rozwoju CVD u chorego na cukrzycę, który pali papierosy, jest około 5-krotnie wyższe niż u osoby niepalącej i niechorującej na cukrzycę [10]. Co więcej, CVD stanowią główną przyczynę zgonów wśród pacjentów z DM1 [11]. Opisano także związek między paleniem tytoniu a powikłaniami mikroangiopatycznymi cukrzycy [11, 12]. Palenie zwiększa insulinooporność również u chorych na cukrzycę typu 2 i u osób zdrowych [13, 14]. Wiedza na temat wpływu palenia tytoniu na insulinooporność u pacjentów DM1 jest nadal ograniczona. Dodatkowo, palenie stanowi jeden z czynników ryzyka, które najtrudniej poddają się modyfikacji [10].

Badanie przeprowadzono w celu oceny związku między paleniem tytoniu a insulinoopornością u chorych na DM1 stosujących intensywną insulinoterapię od początku choroby.

Materiały i metody

Pacjenci

Badanie obejmowało 81 pacjentów rasy białej (51 mężczyzn, 30 kobiet) z cukrzycą typu 1, zakwalifikowanych do badania *Poznan Prospective Study* (PoProStu; numer identyfikacyjny badania w bazie danych ClinicalTrials.gov: NCT01411033). Średnia wieku badanych wynosiła 34 ± 6 lat. Wszyscy stosowali intensywną insulinoterapię od początku choroby. Chorych oceniano raz w roku, począwszy od roku 1999 (okres obserwacji: $10 \pm 1,5$ roku). Wszyscy badani zostali poinformowani o celu badania i wyrazili pisemną zgodę na udział w nim. Badanie zostało zatwierdzone przez lokalną komisję bioetyczną. Wszyscy pacjenci podczas pierwszej hospitalizacji związanej z rozpoznaniem cukrzycy uczestniczyli w pięciodniowym programie szkoleniowym w celu nabycia umiejętności potrzebnych do stosowania insulinoterapii metodą wielokrotnych wstrzyknięć, w tym dostosowywania dawek insuliny krótkodziałającej przed głównymi posiłkami, zgodnie z programem edukacji terapeutycznej.

Metoda zbierania danych

Wszyscy uczestnicy wypełnili znormalizowany kwestionariusz zawierający szczegółowe dane dotyczące

płci, wieku, przebytych chorób, czasu trwania cukrzycy, stosowanego leczenia, palenia tytoniu, samokontroli glikemii oraz wywiadu rodzinnego dotyczącego cukrzycy.

U wszystkich chorych przeprowadzono pełne badanie przedmiotowe z pomiarami parametrów antropometrycznych i ciśnienia tętniczego. Ciśnienie mierzono dwukrotnie metodą Korotkowa w pozycji siedzącej, po 10-minutowym odpoczynku, za pomocą manometru rtęciowego. Nadciśnienie tętnicze stwierdzano w przypadku, gdy średnia z pomiarów ciśnienia wynosiła ponad 140/90 mm Hg, lub jeśli u pacjenta wcześniej rozpoznano nadciśnienie tętnicze i wdrożono odpowiednie leczenie.

Próbki krwi pobierano na czczo, przy użyciu systemu do pobierania krwi S-Monovette. Stężenia glukozy w osoczu, cholesterolu całkowitego (TCH, *total cholesterol*), cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high density lipoprotein*), cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *high density lipoprotein*), triglicerydów (TG) oraz parametry czynności wątroby [aminotransferaza asparaginianowa (AST), aminotransferaza alaninowa (ALT) i gamma-glutamylotransferaza (GGTP)] mierzono metodami standardowymi. Odsetek hemoglobiny glikowanej A_{1c} (HbA_{1c}) oceniano za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej z programem Variant Hemoglobin A_{1c} (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). Oznaczenie HbA_{1c} wykonywano dwa razy w roku. Obliczono średnią wartość HbA_{1c} z wyników uzyskanych w latach 1999–2007. Oceniono także średnią glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) i średnią wartość glikemii 2 godziny po posiłku (PPG, *postprandial glucose*) jako średnie wartości z trzech kolejnych pomiarów glikemii na czczo i pomiarów glikemii 2 godziny po śniadaniu, obiedzie i kolacji, wykonanych samodzielnie przez chorych w ramach samokontroli. Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) obliczono według wzoru opracowanego w badaniu *Modification of Diet in Renal Disease Study Equation* (MDRD).

Palenie tytoniu

W kwestionariuszu wyszczególniono trzy kategorie określające status palenia tytoniu: aktualny palacz, były palacz lub niepalący. Dane dotyczące statusu palenia ustalono dla 100% badanych. Pacjenci byli klasyfikowani jako palacze, jeśli w okresie obserwacji palili jednego lub więcej papierosów dziennie, i byli palacze, jeśli palili kiedykolwiek w przeszłości. Pacjentów pytano również o czas rozpoczęcia palenia, a jeśli byli byłymi palaczami, także o to kiedy zaprzestali palenia. W związku z tym, że grupa byłych palaczy była bardzo nieliczna (9 chorych), wszyscy palili dużo przez około 10 lat, a średni czas od

zaprzestania palenia wynosił mniej niż 8 lat, chorych podzielono na dwie grupy: niepalący i palacze (osoby palące obecnie lub w przeszłości). Liczbę papierosów wypalonych w ciągu całego życia szacowano w paczkolatach. Charakterystykę kliniczną dwóch badanych grup przedstawiono w tabeli 1.

Ocena insulinooporności

Oceniano pośrednie parametry insulinooporności, takie jak wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), obwód talii (WC, *waist circumference*), stosunek obwodu talii do obwodu bioder (WHR, *waist-to-hip ratio*), dzienne zapotrzebowanie na insulinę, szacunkowy wskaźnik dystrybucji glukozy (eGDR, *estimated glucose disposal rate*) według Williama [2] i obecność cech zespołu metabolicznego. Do pomiaru wzrostu i masy ciała używano tych samych urządzeń medycznych u wszystkich pacjentów. Masę ciała mierzono z dokładnością do 100 g, a wzrost — z dokładnością do 0,5 cm. Obwód talii i bioder mierzono za pomocą nieelastycznej taśmy z dokładnością do 1 mm. Wskaźnik masy ciała i WHR obliczano według następujących wzorów: $BMI = \text{masa ciała w kg/kwadrat wzrostu w m}$, $WHR = \text{obwód talii w cm/obwód bioder w cm}$. Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wyrażono w jednostkach całkowitej dobowej dawki insuliny (j.) na kilogram masy ciała (kg). Szacowany wskaźnik dystrybucji glukozy eGDR w mg/kg/min obliczono według wzoru: $24,31 - (12,22 \times WHR) - (3,29 \times \text{nadciśnienie tętnicze } 0/1) - (0,57 \times HbA_{1c})$ [1, 2]. Wartość progowa wynosiła 7,5 mg/kg/min — u pacjentów, u których wskaźnik eGDR wynosił poniżej 7,5 mg/kg/min, rozpoznawano insulinooporność, podobnie jak w metodzie klamry euglikemicznej według DeFronzo [15].

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu STATISTICA 10.0. Wszystkie dane wyrażono jako średnie i odchylenia standardowe (\pm SD), wartości mediany i zakresy międzykwartylowe (IQR, *interquartile range*) lub liczby (odsetki) uczestników. Pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od statusu palenia tytoniu. Do analizy zmiennych ciągłych wykorzystano testy Manna–Whitneya lub t-Studenta, a w przypadku zmiennych kategoriowych do oceny różnic między grupami osób palących i niepalących używano testu Fishera lub testu χ^2 . Normalność rozkładu danych sprawdzono za pomocą testu Kołmogorowa–Smirnowa z poprawką Lillieforsa. Do obliczenia ilorazu szans (OR, *odds ratio*) insulinooporności ocenianej na podstawie wartości wskaźnika eGDR $< 7,5$ mg/kg/min stosowano model regresji logistycznej, skorygowany o wiek, czas trwania cukrzycy, stężenia TG i cholesterolu frakcji HDL. Ponieważ eGDR oblicza się przy użyciu wartości HbA_{1c}

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna chorych w zależności od palenia tytoniu [dane przedstawiono jako średnie \pm odchylenie standardowe, mediany (zakresy międzykwartylowe) lub n (%)]. Do porównań między grupami w przypadku zmiennych ciągłych wykorzystano test t-Studenta lub Manna-Whitneya, a w przypadku zmiennych kategoriowych — test Fishera test lub χ^2

	Osoby palące obecnie lub w przeszłości	Osoby, które nigdy nie paliły	p
Płeć: mężczyźni/kobiety	29/7	22/23	0,003
Wiek (lata)	34,0 (31,0–41,5)	32,0 (29,0–36,0)	0,055
Czas trwania cukrzycy (lata)	10,0 (9,0–11,0)	10,0 (9,0–11,0)	0,59
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	15 (19)	4 (5)	0,001
Masa ciała [kg]	80,3 \pm 14,4	72,9 \pm 15,0	0,02
BMI [kg/m ²]	25,5 \pm 3,7	24,1 \pm 3,9	0,12
Obwód talii [cm]	89,6 \pm 10,4	83,1 \pm 10,9	0,007
Obwód talii [cm] — mężczyźni	86,2 \pm 10,9	86,3 \pm 10,8	0,058
Obwód talii [cm] — kobiety	86,4 \pm 10,9	86,0 \pm 10,9	0,94
WHR	0,9 \pm 0,08	0,86 \pm 0,09	0,03
WHR — mężczyźni	0,88 \pm 0,08	0,87 \pm 0,08	0,03
WHR — kobiety	0,88 \pm 0,08	0,87 \pm 0,08	0,33
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę [j./kg/d.]	0,67 \pm 0,16	0,67 \pm 0,21	0,96
eGDR [mg/kg/min]	7,1 \pm 2,5	8,8 \pm 1,8	0,0005
eGDR < 7,5, n (%)	20 (55,6)	9 (20)	0,002
Zespół metaboliczny, n (%)	11 (30,5)	5 (11,1)	0,03
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	120,0 (110,0–132,5)	120,0 (105,0–120,0)	0,03
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	80,0 (70,0–85,0)	75,0 (60,0–80,0)	0,08
FPG [mmol/l]	8,7 (7,0–11,1)	8,6 (6,4–11,1)	0,87
PPG [mmol/l]	9,1 (7,7–10,0)	8,8 (7,6–9,7)	0,29
HbA _{1c} (%)	8,47 \pm 1,51	8,22 \pm 1,6	0,48
HbA _{1c} (średnia z okresu 1999–2007) (%)	8,43 \pm 1,46	7,97 \pm 1,39	0,16
TCH [mmol/l]	4,85 \pm 0,76	4,6 \pm 1,1	0,34
TG [mmol/l]	1,0 (0,8–1,5)	0,9 (0,6–1,2)	0,08
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	3,0 (2,4–3,5)	2,5 (2,2–3,3)	0,12
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	1,66 \pm 0,40	1,69 \pm 0,37	0,63
ALT [j./l]	19,0 (16,0–23,0)	16,0 (12,0–24,0)	0,13
AST [j./l]	18,5 (15,0–23,5)	17,0 (15,0–22,0)	0,49
GGTP [j./l]	23,0 (15,0–36,0)	15,0 (11,0–21,0)	0,003
GFR (MDRD) [ml/min/1,73 m ²]	110,5 (100,2–122,8)	107,1 (98,3–118,9)	0,77

ALT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; AST (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; eGDR (*estimated glucose disposal rate*) — szacunkowy wskaźnik dystrybucji glukozy; FPG (*fasting plasma glucose*) — glikemia na czczo; GGTP (*gamma-glutamyl transferase*) — gamma-glutamylotransferaza; GFR (*glomerular filtration rate*) — współczynnik filtracji kłębuszkowej; HDL (*high density lipoproteins*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (*low density lipoproteins*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; PPG (*postprandial plasma glucose*) — glikemia poposiłkowa; TCH (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; TG (*triglycerides*) — triglicerydy; WHR (*waist to hip ratio*) — współczynnik talia/biodra

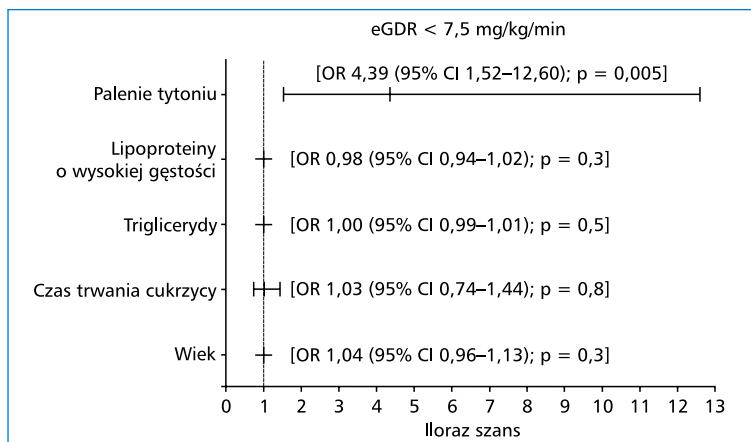
i WHR oraz w odniesieniu do obecności lub braku nadciśnienia tętniczego, danych tych nie wykorzystano w modelu regresji. Różnice, w przypadku których wartości p wynosiły < 0,05, uznano za statystycznie istotne.

Wyniki

Po około 10-letniej obserwacji w badanej populacji było 45 (55,6%) osób, które nigdy nie paliły tytoniu, oraz 36 (44,4%) palaczy (27 palących obecnie i 9 byłych

palaczy). Wśród palaczy było 29 mężczyzn (80,5%). Częstość palenia tytoniu wśród mężczyzn wynosiła 56,8%, a wśród kobiet — 23,3%. Średnia liczba wypalonych w tym okresie papierosów wyniosła 3734,9 \pm 2411,6 paczkoroku. Oporność na insulinę, określaną jako wartości wskaźnika eGDR < 7,5 mg/kg/min, stwierdzono u 29 chorych (35,8%).

W porównaniu z osobami, które nigdy nie paliły, chorzy, którzy palili w okresie badania lub kiedykolwiek



Rycina 1. Wyniki uzyskane w modelu regresji logistycznej: iloraz szans (95% przedział ufności) wystąpienia insulinooporności (szacunkowy wskaźnik dystrybucji glukozy wynoszący < 7,5 mg/kg/min) skorygowany względem wieku, czasu trwania cukrzycy, stężenia triglicerydów i stężenia cholesterolu frakcji HDL. CI (*confidence interval*) — przedział ufności; eGDR (*estimated glucose disposal rate*) — szacunkowy wskaźnik dystrybucji glukozy; OR (*odds ratio*) — iloraz szans

wcześniej, częściej byli płci męskiej (80,5% vs. 49%, $p = 0,003$) i cechowali się większą masą ciała ($80,4 \pm 14,4$ vs. $72,9 \pm 15$ kg, $p = 0,02$), większym obwodem talii ($89,6 \pm 10,5$ vs. $83,1 \pm 10,9$ cm, $p = 0,003$), wyższym współczynnikiem WHR ($0,9 \pm 0,08$ vs. $0,86 \pm 0,09$; $p = 0,006$) i skurczowym ciśnieniem tętniczym [120 (110–132) vs. 120 (105–120) mm Hg; $p = 0,03$], większą aktywnością GGTP [23 (15–36) vs. 15 (11–21) j./l; $p = 0,003$] oraz niższym wskaźnikiem eGDR ($7,11 \pm 2,47$ vs. $8,82 \pm 1,79$ mg/kg/min; $p = 0,001$) (tab. 1).

Stwierdzono istotną zależność między paleniem tytoniu a eGDR < 7,5 mg/kg/min po skorygowaniu względem wieku, czasu trwania cukrzycy, stężenia TG i stężenia cholesterolu frakcji HDL [OR 4,39; 95% przedział ufności CI (*confidence interval*) 1,52–12,66]; $p = 0,005$] (ryc. 1).

Dyskusja

Wyniki badania pokazały wyraźnie, że palenie tytoniu jest niezależnie związane z insulinoopornością u pacjentów z DM1. Insulinooporność wpływa na skuteczność leczenia cukrzycy typu 1 i zwiększa ryzyko jej przewlekłych powikłań [1, 16]. Związek palenia z insulinoopornością opisano u chorych na cukrzycę typu 2 [13] i osób bez cukrzycy [14]. Dane na temat związku palenia z IR wśród pacjentów z DM1 są niezbyt liczne i nie ma żadnych wcześniejszych publikacji na temat związku palenia z pośrednimi markerami insulinooporności w tej grupie chorych. Dlatego bardzo ważne wydaje się zidentyfikowanie czynników ryzyka IR u chorych na DM1.

Metodą referencyjną służącą do określania wrażliwości na insulinę w tej grupie pacjentów jest metoda klamry euglikemicznej, opisana przez DeFronzo [15].

Jednak w praktyce klinicznej jest ona zbyt skomplikowana i zbyt droga. Dlatego w omawianym badaniu postanowiono ocenić insulinooporność, obliczając wskaźnik eGDR. Metoda szacowania eGDR została stworzona przez autorów badania *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study*. Williams i wsp. dokonali weryfikacji wyniku w skali opartej na czynnikach klinicznych w korelacji z wynikami klamry euglikemicznej, w celu określenia stopnia insulinooporności w cukrzycy typu 1 [2]. Ten wskaźnik insulinooporności zastosowano w randomizowanych badaniach z udziałem chorych na cukrzycę typu 1, takich jak *Diabetes Control and Complications Trial* oraz *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study*. Oszacowane w tych badaniach wartości wskaźnika eGDR wykorzystano do oceny związku IR z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy [1, 17]. W niniejszym badaniu insulinooporność oceniona za pomocą eGDR występowała u 29 (36%) pacjentów. Stwierdzono istotny niezależny związek między paleniem tytoniu a eGDR u chorych na cukrzycę typu 1. Attvall i wsp. w badaniu z zastosowaniem metody klamry euglikemicznej stwierdzili u zdrowych nawykowych palaczy znaczne zmniejszenie całkowitego zużycia glukozy podczas palenia w porównaniu z wynikami uzyskanymi u osób niepalących [18]. U palących pacjentów z cukrzycą typu 2 wartość wskaźnika eGDR podczas hiperinsulinemicznej klamry euglikemicznej była o około 45% niższa niż u osób niepalących [13]. Według wiedzy autorów opisywane badanie stanowi pierwszą ocenę związku palenia tytoniu z pośrednimi parametrami insulinooporności, takimi jak eGDR, u chorych na cukrzycę typu 1.

Ponadto w badanej grupie oceniono inne pośrednie parametry IR, takie jak: dane antropometryczne,

profil lipidowy, czynność wątroby i obecność zespołu metabolicznego. U chorych na DM1 z grupy palących występowały cechy charakterystyczne dla zespołu insulinooporności. Po pierwsze, u osób z tej grupy stwierdzono wyższe wartości parametrów wskazujących na otyłość brzuszna — współczynnika WHR i obwodu talii. W podobnym badaniu *National Heart, Lung and Blood Institute* oceniono 265 par bliźniąt jednojajowych, co pozwoliło na wyeliminowanie wpływu czynników genetycznych. Autorzy tego badania wykazali, że WHR i obwód talii były silnie związane z paleniem tytoniu [19]. Wśród osób otyłych palacze cechowali się większym obwodem talii niż osoby niepalące [20, 21]. Po drugie, w niniejszym badaniu u palaczy stwierdzono wyższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego i częściej rozpoznawano u nich nadciśnienie tętnicze niż u osób niepalących. Palenie powoduje zwiększenie wartości ciśnienia u zdrowych mężczyzn. Frati i wsp. wykazali znaczne zwiększenie wartości ciśnienia tętniczego w okresie palenia tytoniu [21]. Jednak badania epidemiologiczne pokazały wyraźnie, że palenie tytoniu ma również znaczny długookresowy wpływ na ciśnienie [22]. Ponadto, u palaczy stwierdzono istotnie wyższe stężenia GGTP w surowicy, które jednak mieściły się w zakresie wartości prawidłowych. Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych może być wskaźnikiem tłuszczu trzewnego, stłuszczenia wątroby i insulinooporności wątrobowej. W badaniu *Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome* (D.E.S.I.R.) stwierdzono zależność między GGTP a zwiększonym ryzykiem zespołu metabolicznego, diagnozowanego zgodnie z definicją *International Diabetes Federation*, co było związane z insulinoopornością ocenianą za pomocą wskaźnika HOMA-IR [23]. U ponad 10 000 zdrowych osób wykazano dodatnią zależność między paleniem tytoniu a wartościami GGTP i HOMA-IR. Co więcej, GGTP wiązało się z paleniem dużej liczby papierosów [24].

Istnieje kilka mechanizmów, które mogą wyjaśnić patofizjologiczne zależności między paleniem tytoniu a rozwojem IR. Po pierwsze, palenie powoduje zwiększone wydzielanie hormonów regulujących wydzielanie insuliny, takich jak kortyzol, hormon wzrostu i katecholaminy [18, 25]. Po drugie, aktywuje ono współczulny układ nerwowy i stymuluje produkcję endoteliny. Tak więc palenie może zmniejszyć przepływ w naczyniach włosowatych i spowodować niedotlenienie [9, 22, 23]. Ponadto, modyfikacje aktywności niektórych enzymów biorących udział w metabolizmie lipidów oraz zwiększona lipoliza mogą skutkować podwyższonymi stężeniami wolnych kwasów tłuszczowych. Nikotyna i tlenek

węgla zmniejszają aktywność lipazy lipoproteinowej i zwiększają aktywność reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA oraz dehydrogenazy glukozy-3-fosfatazy [28, 29]. Mechanizmy te są prowadzą do gromadzenia się tłuszczu w mięśniach, co indukuje IR u chorych na cukrzycę typu 1 [8]. Dodatkowo, wolne kwasy tłuszczowe bezpośrednio zaburzają ścieżkę sygnalizacji insuliny [6]. Bergman i wsp. badali wpływ palenia tytoniu na metabolizm lipidów w mięśniach i wykazali, że działanie insuliny można łączyć nie ze stężeniem triglicerydów w mięśniach, ale z ich zwiększoną saturacją. Co więcej, u osób palących badacze ci zaobserwowali zwiększoną w porównaniu z osobami niepalącymi fosforylację reszty serynowej Ser⁶³⁶ substratu-1 receptora insulinowego, co hamuje sygnalizację insuliny [30].

Podsumowując, u chorych na cukrzycę typu 1, którzy palą lub palili w przeszłości, stwierdza się większą oporność na insulinę. W diagnozowaniu insulinooporności w praktyce klinicznej mogą być pomocne pośrednie parametry insulinooporności, zwłaszcza eGDR, a także WC, WHR i aktywność GGTP. Należy podkreślić, że wyniki przedstawionego badania mogą mieć szczególne znaczenie, ponieważ brakuje danych na temat związku palenia tytoniu z pośrednimi parametrami IR w DM1. Dodatkowo, badanie obejmowało wyjątkową grupę pacjentów, którzy po postawieniu diagnozy przeszli takie samo szkolenie i stosowali intensywną insulinoterapię od początku choroby. Ponieważ palenie jest czynnikiem modyfikowalnym, można zrobić znacznie więcej, aby zapobiec przewlekłym powikłaniom cukrzycy. Lekarze powinni pytać swoich pacjentów o palenie tytoniu i zachęcać ich do jego zaprzestania. Ryzyko wystąpienia angiopatii cukrzycowej można zmniejszyć, gdy u osoby, która zaprzestała palenia, zastosuje się interwencje zmniejszające oporność na insulinę.

Wnioski

Wyniki badania potwierdzają szkodliwy wpływ palenia tytoniu u chorych na cukrzycę typu 1. U osób z cukrzycą typu 1 stosujących intensywną insulinoterapię od czasu rozpoznania choroby palenie tytoniu wiąże się z insulinoopornością.

Podziękowania

Badanie zostało sfinansowane ze środków przekazanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, grant numer: N N402 357238.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w związku z artykułem.

PIŚMIENICTWO

1. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(3): 707–712, doi: [10.2337/dc06-1982](https://doi.org/10.2337/dc06-1982), indexed in Pubmed: [17327345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17327345/).
2. Williams KV, Erbey JR, Becker D, et al. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes*. 2000; 49(4): 626–632, doi: [10.2337/diabetes.49.4.626](https://doi.org/10.2337/diabetes.49.4.626), indexed in Pubmed: [10871201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10871201/).
3. Mäkinen VP, Forsblom C, Thorn LM, et al. FinnDiane Study Group. Metabolic phenotypes, vascular complications, and premature deaths in a population of 4,197 patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2008; 57(9): 2480–2487, doi: [10.2337/db08-0332](https://doi.org/10.2337/db08-0332), indexed in Pubmed: [18544706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18544706/).
4. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*. 2007; 56(11): 2655–2667, doi: [10.2337/db07-0882](https://doi.org/10.2337/db07-0882), indexed in Pubmed: [17827399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17827399/).
5. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension*. 2005; 45(5): 828–833, doi: [10.1161/01.HYP.0000163475.04421.e4](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000163475.04421.e4), indexed in Pubmed: [15824195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15824195/).
6. Ye J. Role of insulin in the pathogenesis of free fatty acid-induced insulin resistance in skeletal muscle. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2007; 7(1): 65–74, doi: [10.2174/187153007780059423](https://doi.org/10.2174/187153007780059423), indexed in Pubmed: [17346204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17346204/).
7. Kahn BB, Rosen AS, Bak JF, et al. Expression of GLUT1 and GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle of humans with insulin-dependent diabetes mellitus: regulatory effects of metabolic factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74(5): 1101–1109, doi: [10.1210/jcem.74.5.1569156](https://doi.org/10.1210/jcem.74.5.1569156), indexed in Pubmed: [1569156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1569156/).
8. Perseghin G, Lattuada G, Danna M, et al. Insulin resistance, intramyocellular lipid content, and plasma adiponectin in patients with type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 285(6): E1174–E1181, doi: [10.1152/ajpendo.00279.2003](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00279.2003), indexed in Pubmed: [12933352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12933352/).
9. Chioloro A, Faeh D, Paccaud F, et al. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(4): 801–809, indexed in Pubmed: [18400700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18400700/).
10. Mühlhauser I. Cigarette smoking and diabetes: an update. *Diabet Med*. 1994; 11(4): 336–343, doi: [10.1111/j.1464-5491.1994.tb00283.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1994.tb00283.x), indexed in Pubmed: [8088104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8088104/).
11. Sinha RN, Patrick AW, Richardson L, et al. A six-year follow-up study of smoking habits and microvascular complications in young adults with type 1 diabetes. *Postgrad Med J*. 1997; 73(859): 293–294, doi: [10.1136/pgmj.73.859.293](https://doi.org/10.1136/pgmj.73.859.293), indexed in Pubmed: [9196703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9196703/).
12. Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH, et al. 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](https://doi.org/10.2337/diacare.18.6.785), indexed in Pubmed: [7555504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7555504/).
13. 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](https://doi.org/10.1210/jcem.82.11.4351), indexed in Pubmed: [9360516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9360516/).
14. 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](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90730-q), indexed in Pubmed: [1349365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1349365/).
15. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979; 237(3): E214–E223, doi: [10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214](https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214), indexed in Pubmed: [382871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/382871/).
16. Uruska A, Araszkiwicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, et al. Insulin resistance is associated with microangiopathy in type 1 diabetic patients treated with intensive insulin therapy from the onset of disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010; 118(8): 478–484, doi: [10.1055/s-0030-1249635](https://doi.org/10.1055/s-0030-1249635), indexed in Pubmed: [20373280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20373280/).
17. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2003; 26(5): 1374–1379, doi: [10.2337/diacare.26.5.1374](https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1374), indexed in Pubmed: [12716791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12716791/).
18. 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](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1993.tb00680.x), indexed in Pubmed: [8463765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8463765/).
19. Selby JV, Newman B, Quesenberry CP, et al. Genetic and behavioral influences on body fat distribution. *Int J Obes*. 1990; 14(7): 593–602, indexed in Pubmed: [2228394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2228394/).
20. Mizuno O, Okamoto K, Sawada M, et al. Obesity and smoking: relationship with waist circumference and obesity-related disorders in men undergoing a health screening. *J Atheroscler Thromb*. 2005; 12(4): 199–204, doi: [10.5551/jat.12.199](https://doi.org/10.5551/jat.12.199), indexed in Pubmed: [16141623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16141623/).
21. Frati AC, Iniestra F, Ariza CR. Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Care*. 1996; 19(2): 112–118, doi: [10.2337/diacare.19.2.112](https://doi.org/10.2337/diacare.19.2.112), indexed in Pubmed: [8718429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8718429/).
22. Primates P, Falaschetti E, Gupta S, et al. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension*. 2001; 37(2): 187–193, doi: [10.1161/01.hyp.37.2.187](https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.2.187), indexed in Pubmed: [11230269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11230269/).
23. André P, Balkau B, Vol S, et al. DESIR Study Group. Gamma-glutamyltransferase activity and development of the metabolic syndrome (International Diabetes Federation Definition) in middle-aged men and women: Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) cohort. *Diabetes Care*. 2007; 30(9): 2355–2361, doi: [10.2337/dc07-0440](https://doi.org/10.2337/dc07-0440), indexed in Pubmed: [17586745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17586745/).
24. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda EI, et al. Association between gamma-glutamyltransferase levels and insulin resistance according to alcohol consumption and number of cigarettes smoked. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17(5): 476–485, doi: [10.5551/jat.2717](https://doi.org/10.5551/jat.2717), indexed in Pubmed: [20228611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228611/).
25. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, et al. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med*. 1976; 295(11): 573–577, doi: [10.1056/NEJM197609092951101](https://doi.org/10.1056/NEJM197609092951101), indexed in Pubmed: [950972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/950972/).
26. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, et al. The effect of smoking on peripheral insulin sensitivity and plasma endothelin level. *Diabetes Metab*. 2004; 30(2): 147–152, doi: [10.1016/s1262-3636\(07\)70100-3](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(07)70100-3), indexed in Pubmed: [15223986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15223986/).
27. Kiowski W, Linder L, Stoschitzky K, et al. Diminished vascular response to inhibition of endothelium-derived nitric oxide and enhanced vasoconstriction to exogenously administered endothelin-1 in clinically healthy smokers. *Circulation*. 1994; 90(1): 27–34, doi: [10.1161/01.cir.90.1.27](https://doi.org/10.1161/01.cir.90.1.27), indexed in Pubmed: [8026008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8026008/).
28. Hellerstein MK, Benowitz NL, Neese RA, et al. Effects of cigarette smoking and its cessation on lipid metabolism and energy expenditure in heavy smokers. *J Clin Invest*. 1994; 93(1): 265–272, doi: [10.1172/JCI116955](https://doi.org/10.1172/JCI116955), indexed in Pubmed: [8282797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8282797/).
29. Chajek-Shaul T, Berry EM, Ziv E, et al. Smoking depresses adipose lipoprotein lipase response to oral glucose. *Eur J Clin Invest*. 1990; 20(3): 299–304, doi: [10.1111/j.1365-2362.1990.tb01859.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1990.tb01859.x), indexed in Pubmed: [2114991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2114991/).
30. Bergman BC, Perreault L, Hunerdosse DM, et al. Intramuscular lipid metabolism in the insulin resistance of smoking. *Diabetes*. 2009; 58(10): 2220–2227, doi: [10.2337/db09-0481](https://doi.org/10.2337/db09-0481), indexed in Pubmed: [19581421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19581421/).