

# Активното и пасивното тютюнопушене и индуциране на нарушен глюкозен толеранс при млади пациенти: проучването CARDIA

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Коронарен артериален риск при млади хора (Coronary artery risk development in young adults, CARDIA) е проспективно проучване, започнало през 1985-1986 година с 15-годишен период на проследяване. В него са включени мъже и жени на възраст 18-30 години без данни за нарушен глюкозен толеранс, от които 1386 активни пушачи, 621 бивши пушачи, 1452 непушачи, но с експозиция на цигарен дим (валидирана чрез серумната концентрация на котинин 1-15 ng/ml) и 1113 непушачи без експозиция на цигарен дим. Оценено е време за поява на нарушен глюкозен толеранс (глюкоза  $\geq 100$  mg/dl или прием на медикаменти за контрол на кръвната захар) по време на 15-годишния период на проследяване. Средната възраст на участниците в началото на проучването е 25 години. 55% от участниците са жени. За периода на проследяване при 16.7% от участниците е диагностициран нарушен глюкозен толеранс, като най-висока е честотата му сред пушачи (21.8%), а след това при пасивни пушачи (17.2%) и бивши пушачи (14.4%), а най-ниска е при участниците, които никога не са пушили и на били изложени на действието на цигарен дим (11.5%). Настоящите и пасивните пушачи имат по-висок риск в сравнение с непушачите след ajustиране на множествените социално-демографски, биологични и поведенчески фактори, но рискът за бившите пушачи е подобен на този за непушачите, неизложени на експозиция на цигарен дим. Резултатите от проучването потвърждават ролята на активното и пасивното тютюнопушене за поява на нарушен глюкозен толеранс в млада възраст.

Тютюнът е отдавна известен голям рисков фактор за сърдечно-съдова болест<sup>1</sup> и няколко съвременни проучвания потвърдиха правопрпорционалната зависимост между тютюнопушенето и развитието на диабет.<sup>2-6</sup> Тютюнопушенето е свързано с нарушение на глюкозния толеранс и инсулинова резистентност.<sup>10, 11</sup> Въпреки че отказът от тютюнопушенето е свързан с умерено повишаване на телесното тегло,<sup>2</sup> самото тютюнопушене е асоциирано с много по-изразено неправилно разпределение на наднормената телесна маса в

горната половина на тялото и повишено отношение талия/ханш.<sup>12</sup> Тютюнопушенето е свързано и с повишен риск от хроничен панкреатит и рак на панкреаса, което предполага директното токсично въздействие на цигарения дим върху панкреаса.<sup>13</sup>

Проучването CARDIA (Coronary artery risk development in young adults) е проспективно, мултицентрово проучване на естествено развитие на сърдечно-съдовия риск при млади хора. В проучването са включени мъже и жени на възраст 18-30 години по принципа на случай-

на селекция на телефонни номера по данни от статистическото преброяване на населението в Бирмингам, Чикаго, Минеаполис и Оукланд. В началото е проведено измерване на артериалното налягане и антропометрични измервания, определяне на биохимичните показатели и нивата на липидите, изследване на урина, белодробни тестове, попълване на социално-демографски, медицински и въпросници за фамилната анамнеза, психо-социална характеристика, режим на хранене и др.<sup>15, 16</sup> С участниците е осъществявана телефонна връзка ежегодно и са провеждани контролни прегледи на 2, 5, 7, 10 и 15 година от началото на проучването. Протоколът за набиране на данни се запазва непроменен по време на проследяването.

От общо 5115 участници 4903 са се явили на поне един контролен преглед (212 участници не са се явили на нито един преглед и бяха изключени). От проучването са били изключени допълнително още 246 участници, при които е установено ниво на глюкозата  $\geq 100$  mg/dl или антидиабетна терапия на началния преглед.

## Определение за експозиция на цигарен дим в началото на проучването

Експозицията на цигарен дим е документирана с помощта на въпросник по време на интервю.<sup>17</sup>



Като настоящи пушачи са определени онези, които по време на проследяването пушат поне 5 цигари седмично почти всяка седмица за период от поне 3 месеца. Като бивши пушачи са определени онези, които са съобщили за тютюнопушене в началото на проучването, но междувремето са го преустановили по време на проследяването.

Биохимичен маркер за приема на никотин е серумният котинин. Данните за тютюнопушене в началото на проучването са валидирани чрез серумното ниво на котинин.<sup>18</sup> Стойността му при непушачите на експозиция на цигарен дим е ниска (1-15 ng/ml) и неустановима при непушачите без експозиция на цигарен дим (0 ng/ml). Концентрациите на котинин над 15 ng/ml се използват за идентификацията на пушачите, отказали пушенето по време на проследяването.<sup>18</sup>

Общият брой от 4572 пациенти са разпределени в 4 групи според експозицията на цигарен дим въз основа на съобщенията на пациентите и серумната концентрация на котинин в началото на проучването: активни пушачи, бивши пушачи, непушачи на експозиция на цигарен дим и непушачи без експозиция на цигарен дим.

Основен критерий на проучването е било времето за развитие на нарушен глюкозен толеранс. Нивото на глюкозата на гладно е определено на 7, 10 и 15 година. Според критериите на Американската диабетна асоциация за нарушен глюкозен толеранс се говори при ниво на серумната глюкоза  $\geq 100$  mg/dl и  $< 126$  mg/dl, а за диабет – при  $\geq 126$  mg/dl (или  $\geq 6.93$  mmol/l).

От общо 4572 участници, 1386 са настоящи пушачи към момента на началото на проучването, 621 – бивши пушачи, 1452 – никога не пушили, но изложени на пасивна експозиция на цигарен дим (концентрация на котинин 1-15 ng/ml) и 1113 никога не пушили и не изложени на експозиция на цигарен дим. Настоящите пушачи пушат средно по 10 цигари дневно (SD 8.7, 0-62.5). Непушачите на активна експозиция на цигарен дим са изложени на действието му за средно 12.6 (SD 18.0) часа седмично.

### **Зависимост между нарушения глюкозен толеранс и тютюнопушенето или експозицията на цигарен дим**

При Каплан-Майеровия анализ общата честота на нарушения глюкозен толеранс възлиза на 9.2% (95% доверителен интервал, 8.4-10.1%) на 7 година, 12.8% (11.9-13.9%) на 10 година и 16.7% (15.5-17.8%) на 15 година. Честотата на новопоява на диабет за целия 15-годишен период е 3.1% (2.6-3.7%). В отделните групи 15-годишната честота на новопоява на диабет е най-висока сред пушачите и най-ниска сред никога не пушилите и не изложени на експозиция на цигарен дим участници. Рискът за бившите пушачи и пасивните пушачи е статистически сходен.

### **Влияние на потенциалните медиатори – отношение талия/ханш и базисно ниво на инсулина**

Отношението талия/ханш, използвано като зависима от времето променлива, е асоциирано с повишен риск за развитие на нарушен глюкозен толеранс. Повишението на отношението с 0.01 единица е свързано с повишение на риска за развитие на нарушен глюкозен толеранс с 8% (hazard ratio 1.08, 1.08-1.09).

Серумният инсулин (hazard ratio за 1 ng/dl повишение 1.04, 1.03-1.04) и 7-годишното ниво на С-реактивния протеин (hazard ratio за 10 mg/dl повишение 1.08, 1.04-1.12) също показват корелация с повишението на риска.

В това 15-годишно проспективно проучване настоящите пушачи и пасивните пушачи в началото на проучването са в позитивна корелация с повишението на риска за развитие на нарушен глюкозен толеранс. Пасивната експозиция на цигарен дим при непушачи е свързана с междинен риск (hazard ratio 1.35), а рискът при непушачи, не изложени на експозиция на цигарен дим, е референтен (hazard ratio 1.0).

При пасивната експозиция действат токсини, подобни на тези при активното тютюнопушене, но се образуват при различна температура и различни условия,

така че някои токсични компоненти са дори в по-висока концентрация при пасивното тютюнопушене.<sup>21-23</sup> Предполага се, че някои от тези токсични компоненти притежава панкреасна токсичност, което обяснява повишения риск при пасивни пушачи въпреки по-кратката експозиция в сравнение с настоящите пушачи.

По-рано проведените проучвания не установиха корелация между тютюнопушенето и риска от развитие на диабет,<sup>8, 9</sup> но такава бе потвърдена от по-новите проучвания върху проблема.<sup>2-6</sup>

Новост за нас днес е, че пасивното тютюнопушене е независим риск за развитие на нарушен глюкозен толеранс. Проучването установява, че пасивната експозиция на цигарен дим е свързана с междинен риск спрямо риска за активните пушачи и никога не пушили индивиди. Рискът за развитие на нарушен глюкозен толеранс при пасивни пушачи е подобен на този при бивши пушачи. Установено е също, че асоциацията между нарушения глюкозен толеранс и тютюнопушенето варира в зависимост от пола и възрастта. В стратифицираните по отношение на пола и възрастта анализи рискът, асоцииран с експозицията на цигарен дим, е повишен при бялата раса в сравнение с черната раса и при мъже в сравнение с жени.

Изследвани са и потенциалните патогенетични механизми на тютюневата експозиция и диабета. Зависимостта между експозицията на цигарен дим и новопоявлява се нарушен глюкозен толеранс е останала непроменена при въвеждането на отношението талия/ханш, базовите нива на инсулина и С-реактивния протеин в анализа. Според очакванията, отношението талия/ханш е по-неблагоприятно при пушачи, но този фактор не променя съществено основната зависимост.

Проучването CARDIA установява, че експозицията на цигарен дим е в пряка връзка с развитието на нарушен глюкозен толеранс за период от 15 години, като ефектът е дозо-зависим. От голямо значение е фактът, че пасивното тютюнопушене при непушачи е

рисков фактор за развитие на нарушен глюкозен толеранс. Данните от проучването осигуряват допълнителна информация по отношение на увреждащите ефекти на тютюнопушенето.

### Нови възможности за спиране на тютюнопушенето

Varenicline (Champix) е първият медикамент без съдържание на никотин, специално подготвен за преустановяване на пушенето, приет за лечение в САЩ (FDA) през май 2006 г. и в Европа (ЕМЕА) през септември 2006 г.

Varenicline (Champix) има висок афинитет и селективност на свързване към  $\alpha 4\beta 2$  никотиновите ацетилхолинови рецептори на неврона, където действа като частичен агонист – съединение, което притежава едновременно агонистично действие с по-ниска присъща ефикасност от никотина и антагонистични действия в присъствието на никотин.

Ефикасността на Varenicline (Champix) за спиране на тютюнопушенето се дължи на частичното агонистично действие на варениклин на нивото на  $\alpha 4\beta 2$ -никотиновите рецептори, където свързването му произвежда ефект, достатъчен за облекчаване на симптомите на непреодолимо желание и отнемане (агонистично действие) при едновременно намаляване на ефектите на затвърждаване на навика и усещане за удовлетворение от тютюнопушенето чрез предотвратяване на свързването на никотина с  $\alpha 4\beta 2$ -рецепторите (антагонистично действие).

Вероятността за успех на лечението за отказване от тютюнопушенето е по-голяма при пациенти, които са мотивирани да спрат тютюнопушенето и на които са осигурени допълнителен съвет и подкрепа.

Varenicline (Champix) е предназначен за перорална употреба. Препоръчаната доза е 1 mg варениклин два пъти дневно, предшествана от 1-седмично титриране, както следва:

Ден 1-3	0,5 mg веднъж дневно
Ден 4-7	0,5 mg два пъти дневно
Ден 8 - край на лечението	1 mg два пъти дневно

Пациентът трябва да определи дата за спиране на тютюнопушенето. Приемът на Varenicline (Champix) трябва да започне 1-2 седмици преди тази дата.

Дозата може да се понижи временно или трайно до 0,5 mg два пъти дневно при пациенти, които не могат да понесат нежеланите реакции на Varenicline (Champix).

Пациентите трябва да бъдат лекувани с Varenicline (Champix) 12 седмици.

При пациенти, които са спре-

ли успешно тютюнопушенето в края на 12 седмица, може да се има предвид допълнителен 12-седмичен курс на лечение с доза от 1 mg два пъти дневно.

При лечението за отказване от тютюнопушенето рискът от възобновяване на тютюнопушенето е повишен в периода, непосредствено след края на лечението. При пациенти с висок риск от възобновяване на тютюнопушенето може да се има предвид постепенно намаляване на дозата.

### Литература

1. Fiore C, Bailey W, Cohen S. *Treating tobacco use and dependence*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2000.
2. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry JJ. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2001;24:1590-5.
3. Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995;310:555-9.
4. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 1993;83:211-4.
5. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. 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;145:103-9.
6. Will JC, Galuska DA, Ford ES, Mokdad A, Calle EE. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2001;30:540-6.
7. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1887-98.
8. Wilson PW, Anderson KM, Kannel WB. Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly: the Framingham study. *Am J Med* 1986;80 (5A):3-9.
9. Medalie JH, Papier CM, Goldbourt U, Herman JB. Major factors in the development of diabetes mellitus in 10,000 men. *Arch Intern Med* 1975;135:811-7.
10. Janzon L, Berntorp K, Hanson M, Lindell SE, Trelle E. Glucose tolerance and smoking: a population study of oral and intravenous glucose tolerance tests in middle-aged men. *Diabetologia* 1983;25:86-8.
11. Attvall S, Fowelin J, Lager I, Von Schenck H, Smith U. Smoking induces insulin resistance—a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 1993;233:327-32.
12. Shimokata H, Muller DC, Andres R. Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking. *JAMA* 1989;261:1169-73.
13. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Salvia R, Rigo L, et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci* 1999;44:1303-11.
14. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. *Ann Intern Med* 1996;125:221-32.
15. Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP, Hughes GH, Hulley SB, Jacobs DR, et al. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol* 1988;41:1105-16.
16. Hughes GH, Cutter G, Donahue R, Friedman GD, Hulley S, Hunkeler E, et al. Recruitment in the coronary artery disease risk development in young adults (CARDIA) study. *Control Clin Trials* 1987;8(4 suppl):68-73S.
17. Kiefe CI, Williams OD, Lewis CE, Allison JJ, Sekar P, Wagenknecht LE. Ten-year changes in smoking among young adults: are racial differences explained by socioeconomic factors in the CARDIA study? *Am J Public Health* 2001;91:213-8.
18. Wagenknecht LE, Burke GL, Perkins LL, Haley NJ, Friedman GD. Misclassification of smoking status in the CARDIA study: a comparison of self-report with serum cotinine levels. *Am J Public Health* 1992;82:33-6.
19. Dyer AR, Cutter GR, Liu KQ, Armstrong MA, Friedman GD, Hughes GH, et al. Alcohol intake and blood pressure in young adults: the CARDIA study. *J Clin Epidemiol* 1990;43:1-13.
20. Anderssen N, Jacobs DR Jr, Sidney S, Bild DE, Sternfeld B, Slattery ML, et al. Change and secular trends in physical activity patterns in young adults: a seven-year longitudinal follow-up in the coronary artery risk development in young adults study (CARDIA). *Am J Epidemiol* 1996;143:351-62.
21. Chan-Yeung M, Dimich-Ward H. Respiratory health effects of exposure to environmental tobacco smoke. *Respirology* 2003;8:131-9.
22. United States Environmental Protection Agency. *Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders*. Washington, DC: US EPA, 1992:3.2-2.10.
23. National Cancer Institute. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke: the report of the California Environmental Protection Agency. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Cancer Institute, US Department of Health and Human Services, 1999:12-3.
24. Kiefe CI, Williams OD, Greenlund KJ, Ulene V, Gardin JM, Raczynski JM. Health care access and seven-year change in cigarette smoking: the CARDIA study. *Am J Prev Med* 1998;15:146-54.
25. Van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med* 2002;136:201-9.

