ДИАБЕТНА РЕТИНОПАТИЯ И ТЮТЮНОПУШЕНЕ - ИМА ЛИ ВРЪЗКА?

Дарина Косева¹, Зорница Златарова¹, Мариана Кънева²

¹Катедра по очни болести и зрителни науки, Факултет по медицина,
Медицински университет – Варна

²Катедра по статистика и приложна математика,
Икономически университет – Варна

IS THERE AN ASSOCIATION BETWEEN SMOKING AND DIABETIC RETINOPATHY?

Darina Koseva¹, Zornitsa Zlatarova¹, Mariana Kaneva²

¹Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna

²Department of Statistics and Applied Mathematics, University of Economics – Varna

РЕЗЮМЕ

Цел: Целта на това проучване е да изследва потенциалната връзка между тютюнопушенето и честотата на поява на диабетна ретинопатия (ДР) при пациенти със захарен диабет (ЗД) поради противоречивите данни в публикуваната литература.

Материали и методи: Общо 137 пациенти със ЗД са подложени на офталмологично изследване на заден очен сегмент. Изследването включва индиректна офталмобiomикроскопия с леица +90D, след медикаментозна мидриаза. Всички пациенти са попълнили въпросник и са подписали формуляр за информирано съгласие. Участниците са разделени на две групи – пациенти със ЗД без ДР и пациенти със ЗД с лека ДР. Участниците са 77 жени и 60 мъже.

Резултати: Групата на диабетиците без ДР включва 71 пациенти (46 жени and 25 мъже) – 32 от тях (45.1%) заявяват, че никога не са пушили цигари, 20 са бивши пушачи (28.2%) и 19 в момента пушат (26.8%). Средната възраст в тази група е 57±15 години, а средната продължителност на ЗД е 9 години.

Групата на диабетиците с лека ДР включва 66 пациенти (31 жени и 35 мъже) – 22 от тях (33.33%) отговарят, че никога не са пушили, 29 са пушили в миналото (43.94%), но са спрели, а 15 са настоящи пушачи (22.73%). Средната възраст в

ABSTRACT

Aim: The purpose of this study is to investigate the potential association between smoking and diabetic retinopathy (DR) prevalence in patients with diabetes due to the conflicting data in the published literature.

Materials and Methods: A total of 137 diabetic patients underwent ophthalmic examination of the posterior segment of the eye. This included instillation of mydriatic eye drops to dilate the pupils, and after about 15 minutes – an indirect ophthalmobiomicroscopy with +90D lens. Patients were given a questionnaire to fill out and they signed an informed consent form. The participants were divided into two groups – diabetic patients without DR and diabetic patients with mild DR. The severity of DR was determined based on the International Council of Ophthalmology (ICO) Guidelines for Diabetic Eye Care Classification where mild non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) means the presence in the fundus of microaneurysms only. The participants were 77 females and 60 males.

Results: The group of diabetics without DR included 71 patients (46 females and 25 males) – 32 of them (45.1%) stated that they have never smoked cigarettes, 20 were former smokers (28.2%), and 19 were currently smoking (26.8%). The mean age in this group was 57±15 years and the mean duration of diabetes was 9 years.

тази група е 59 ± 12 години, а средната продължителност на ЗД е 12 години.

След статистическата обработка на получените данни не бе установена статистически значима зависимост между изследваните признаци – ДР и употребата на цигари.

Заклучение: Данните от конкретното изследване не потвърждават тезата, че самостоятелното влияние на рисковия фактор „употреба на цигари“ може да се приема като причина за развитие на ДР. Това обаче не отрича негативното влияние на тютюнопушенето върху човешкото здраве и не омаловажава необходимостта от неговото прекъсване.

Ключови думи: диабетна ретинопатия, тютюнопушене, захарен диабет, статистическа проверка на хипотези

The group of diabetics with mild DR included 66 patients (31 females and 35 males) – 22 of them (33.33%) answered that they have never been smokers, 29 have smoked in the past (43.94%), but have quit, and 15 were current smokers (22.73%). The mean age in this group was 59 ± 12 years and the mean duration of diabetes was 12 years.

After the statistical processing of the obtained data, no statistically significant relationship was found between the studied traits – DR and cigarette smoking.

Conclusion: The data from this study does not confirm the thesis that the independent influence of the risk factor “cigarette smoking” can be considered as a reason for the development of DR. However, this does not negate the negative impact of smoking on human health and does not detract from the need to discontinue it.

Keywords: diabetic retinopathy, smoking, diabetes mellitus, statistical proof of hypotheses

УВОД

Тютюнопушенето е сред най-важните предотвратими причини за заболяемост и смъртност в световен мащаб, тъй като допринася за увеличаване на честотата и тежестта на редица болестни състояния, водещи до трайни увреждания.

Тютюнопушенето е един от най-сериозните проблеми за общественото здраве в целия свят и е причина за около 7 милиона смъртни случая годишно (1). То се смята за рисков фактор за редица хронични заболявания, като рак, хронични респираторни заболявания, сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет (ЗД) и има влошаващ ефект върху вече съществуващи хронични състояния (2,3).

Въпреки все по-добрия контрол върху тютюневите изделия, в света има милиарди пушачи (4) и едновременно с това се наблюдава тревожно бързо нарастване на разпространението на ЗД. Това ни дава основание да си зададем въпроса: Свързана ли е епидемията от ЗД с тютюнопуше-

нето? При обзор на публикуваната до момента литература не получаваме категоричен отговор. Някои епидемиологични проучвания стигат до заключението, че пушенето на цигари е предотвратима причина за появата на ЗД (5,6), други не намират връзка между тютюнопушенето и ЗД (7,8). Докладвани са дори резултати за протективна роля на тютюнопушенето спрямо ЗД (9,10). В 14-годишно проспективно кохортно проучване, Jee et al. установяват, че хората, които пушат над 20 цигари на ден, имат 1.55 пъти по-висока честота на ЗД от непушачите (11).

Подобна неяснота относно влиянието на пушенето на цигари има и за усложненията на ЗД и в частност диабетната ретинопатия (ДР).

Въпреки че механизмите, по които тютюнопушенето влияе върху ЗД и неговите усложнения, не са напълно изяснени, се знае, че пушенето на цигари нарушава ендотелната функция благодарение на повишено генериране на супероксидни ани-

они, което довежда до исхемия на ретината и може теоретично да повиши риска от ДР при пациенти със ЗД (12). Тютюнопушенето може да влоши протичането на ретинопатията чрез стимулиране на артериосклерозата (13). Хипергликемичната среда и исхемията нарушават хомеостазата на клетъчните митохондрии. Тъй като митохондриите имат важна роля в развитието на ДР, са необходими допълнителни изследвания, за да се определи дали тютюнопушенето влияе на митохондриалната ДНК функция (14).

Редица проучвания, изследвайки рисковите фактори, свързани с ДР, търсят връзка между тютюнопушенето и ДР при пациенти с диагностициран ЗД. Получени са противоречиви данни, че тютюнопушенето няма нито статистически значима положителна, нито отрицателна връзка с ДР (15).

ЦЕЛ

Целта на това проучване е да изследва потенциалната връзка между тютюнопушенето и честотата на поява на ДР при пациенти със ЗД поради противоречивите данни в публикуваната литература.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Настоящото проучване е проведено в „СБОБАЛ- Варна“ ЕООД, в периода октомври 2018 – март 2020 г. Всички пациенти (респ. техните законни представители) са подписали информирано съгласие преди прегледа и изследванията, след предварително разясняване на целта и методите.

Проведено е снемане на медицинска и фамилна анамнеза на всички субекти, в която е акцентирано на въпросите: На каква възраст е пациента?, От колко години има диагностициран ЗД?, Пушач ли е пациента? Ако не, употребявал ли е цигари в миналото? След това участниците са преминали щателна офталмологична оценка на очното дъно. При всеки пациент е извършена стереоофталмоскопия за оглед на ретината. Офталмоскопията е проведена след мидриаза, постигната с еднократно накапване на Mydrum 1% и Phenylephrine

1%. При огледа е използвана безконтактна +90D леща.

Пациенти, при които са наблюдавани белези на лека степен на непролиферативна ДР, според класификацията на Международният съвет по офталмология (International Council of ophthalmology – ICO), а именно – наличие единствено на микроаневризми, са разпределяни в групата на болни от ЗД с лека ДР.

В хода на изследването са използвани статистически методи за анализ на емпирични разпределения, дескриптивна статистика, както и методи за статистическа проверка на хипотези. Статистическата проверка на хипотези е осъществявана при равнище на значимост 0.05. Статистическата обработка на резултатите в изследването е проведена с помощта на статистически софтуерен пакет SPSS 20.0.0, MedCalc 11.6.

РЕЗУЛТАТИ

Изследвана бе съвкупност от 137 лица с наличие на ЗД (248 очи), 60 от които мъже и 77 жени. Участниците в проучването бяха разделени на две групи – пациенти със ЗД без ДР и пациенти със ЗД с лека степен непролиферативна ДР (според ICO класификацията). Болните от ЗД без ДР бяха 71 пациенти (140 очи), а болните от ЗД с лека ДР – 66 пациенти (108 очи). Резултатите от дескриптивния анализ показват, че средната възраст на пациентите с наличие на ДР е приблизително 59 години (58.97 г.), с отклонение ± 11.73 г. Средната възраст на пациентите без наличие на ДР е 57 г. (57.13 г.) с отклонение от ± 14 години. Резултатите от статистическата проверка на хипотези (при равнище на значимост $\alpha=0.05$) не дават основание да се приема за статистически значима разликата между средната възраст на лицата с ДР и без ДР. Разпределението на изследваните пациенти според фактор „тютюнопушене“ може да бъде видяно в Табл. 1.

Групата на диабетиците без ДР включва 71 пациенти – 32 от тях (45.1%) заявяват, че никога не са пушили цигари, 20 са бивши пушачи (28.2%), а 19 в момента пушат

Табл. 1. Разпределение на пациентите със ЗД според употребата на цигари

Употреба на цигари	Пациенти със захарен диабет (ЗД)		Общ брой
	ЗД без ДР	ЗД с ДР	
НЕ (непушач)	32	22	54
ДА (активен пушач)	19	15	34
Бивш пушач	20	29	49
Общ брой	71	66	137

Фиг. 1. Структура на пациенти със захарен диабет без диабетна ретинопатия според употребата на цигари

Фиг. 2. Структура на пациенти със захарен диабет с диабетна ретинопатия според употребата на цигари

(26.8%). Средната продължителност на ЗД в тази група е 9 г.

Групата на диабетиците с лека ДР включва 66 пациенти (31 жени и 35 мъже) – 22 от тях (33.33%) отговарят, че никога не са пушили, 29 са пушили в миналото (43.94%), но са спрели, а 15 са настоящи пушачи (22.73%). Средната продължителност на ЗД в тази група е 12 години.

Относителният дял на пациентите в групата на диабетиците без ДР, които никога не са пушили цигари, е с 11.7% по-висок от този на пациентите в групата на диабетиците с ДР, които никога не са пушили цигари. Съответно процентът на пациентите, които са пушили цигари в някакъв момент от живота си (настоящи или бивши

пушачи), също е с 11.7% по-висок в групата пациенти с диагностицирана лека ДР.

Зависимостта между тютюнопушенето и развитието на ДР в съвкупността от пациенти със ЗД е изследвана чрез средствата на χ^2 -квадрат анализа и непараметричните коефициенти на корелация, както и чрез методите за статистическа проверка на хипотези. Нулевата (работна) хипотеза, която е подложена на проверка, е: „Няма статистически значима връзка между тютюнопушенето и развитието на ДР, независимо от вида на захарния диабет, ако е установена такава, то тя е чисто случайна“. Алтернативната хипотеза е, че съществува значима връзка между тютюнопушенето и развитието на ДР при паци-

Табл. 2. Резултати от Chi-Square тестове

Статистика	Стойност	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3.798 ^a	2	0.150
Likelihood Ratio	3.814	2	0.149
N of Valid Cases	137		

енти със ЗД. Резултатите от проверката са следните:

Съобразно възприетото равнище на значимост от 0.05, няма основание да бъде отхвърлена Нулевата хипотеза – т.е. можем да приемем, че няма статистически значима връзка между тютюнопушенето и развитието на ДР. Не може да се твърди, че само и единствено тютюнопушенето е основен „причинител“ за развитие на ДР. Изчисленият коефициент на Крамер е със стойност 0.167, но равнището на значимост при което той е правдоподобен е 0.150. Т.е. дори да се приеме наличие на една много слаба корелационна зависимост между изследваните показатели – „тютюнопушене“ – „наличие на ДР“, то този коефициент не е статистически значим и няма основание да бъде интерпретиран.

Резултатите от изследването не потвърждават тезата, че тютюнопушенето може да се приеме като причина за развитие на ДР. Резултатите не дават основание да се твърди, че тютюнопушенето може да се приеме и като „задържащ“ фактор за развитието на ДР.

ДИСКУСИЯ

Предходни научни публикации, търсещи корелация между пушенето на цигари и честотата и прогресията на ДР, са дали непоследователни резултати.

В подкрепа на твърдението, че няма съществено въздействие на тютюнопушенето върху развитието на ДР са публикувани редица проучвания, които не успяват да открият статистически значима връзка между тютюнопушенето и риска за поява на ДР (16-18). Нашите резултати също подкрепят това твърдение. Обяснение за това би могло да даде предположението, че лица с по-тежък и трудно контролируем ЗД на изходно ниво, които са по-склонни да развият ДР, са избрали по-рано да откажат цигарите. Ако обаче беше така, би могло да се очаква по-висока честота и прогресия на ДР сред бившите пушачи, каквато не открихме.

Други автори, в противоречие с нашите резултати, публикуват, че леката степен непролиферативна ДР е по-често срещана сред настоящите пушачи, отколкото сред бивши пушачи (28.4% срещу 13.0%; $p=0.038$) и предполагат, че тютюнопушенето е свързано с ранните форми на ДР (19).

Неочаквано откритие представя проучването UKPDS 50, като демонстрира протективен ефект на тютюнопушенето спрямо ДР – настоящите пушачи са имали намалена честота на ДР, както и забавена прогресия на заболяването, в сравнение с непушачите (20).

За да се изясни по-детайлно значението на тютюнопушенето за развитието на ДР, при пациенти с диабет тип 1 и тип 2 е направен метаанализ на 73 проучвания, сред които 19 проучвания, включващи пациенти със ЗД тип 1, и 56 проучвания, включващи пациенти със ЗД тип 2, публикувани до февруари 2017 година. При ЗД тип 1 рискът от ДР значително се повишава при пушачите, в сравнение с непушачите. Рискът от пролиферативна ДР (ПДР) също значително нараства при пушачите. При ЗД тип 2, рискът от ДР и ПДР значително намалява при пушачи, в сравнение с непушачи. Изненадващите и противоречиви изводи от метаанализа на Cai X. et al. са, че сравнен с непушачите, рискът от ДР значително се увеличава при пушачи с диабет тип 1, докато значително намалява при пушачи с диабет тип 2. Този резултат обаче не променя значението на отказването на тютюнопушенето за общественото здраве (21).

По-нови изследвания установяват, че от голямо значение за връзката тютюнопушене – ДР, са индексът на телесна маса на пациентите (BMI – Body Mass Index) и броят изпушени цигари за ден. Честотата на ДР при пациенти със затлъстяване, които са тежки пушачи, е значително по-висока. Няма значима разлика в честотата на ДР при диабетици над 60 години, които имат различна тежест на тютюнопушене (22).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение можем да кажем, че нашето проучване не намира статистически

значима връзка между тютюнопушенето и риска за поява на ДР, но това в никакъв случай не трябва да насърчава пациентите със ЗД да пушат цигари. Липсата на връзка между цигарите и развитието на ДР не премахва риска от развитие на белодробни и сърдечни заболявания, свързани с тютюнопушенето и не омаловажава негативните му последици за човешкото здраве.

ЛИТЕРАТУРА

1. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016 Oct;388(10053):1659–724.
2. Schmitz N, Kruse J, Kugler J. Smoking and its association with disability in chronic conditions: results from the Canadian Community and Health Survey 2.1. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2007 Sep;9(9):959–64.
3. Alwan A. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Global status report on noncommunicable diseases 2010 [Internet]. 2011 ; Available from: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20113168808>
4. WHO | WHO report on the global tobacco epidemic 2013 [Internet]. WHO. World Health Organization; . Available from: http://www.who.int/tobacco/global_report/2013/en/
5. Cho NH, Chan JCN, Jang HC, Lim S, Kim HL, Choi SH. Cigarette smoking is an independent risk factor for type 2 diabetes: a four-year community-based prospective study. *Clinical Endocrinology*. 2009 Nov;71(5):679–85.
6. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015 Dec;3(12):958–67.
7. Tsai AC, Lee S-H. Determinants of new-onset diabetes in older adults—Results of a national cohort study. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2015 Oct;34(5):937–42.
8. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Sex differences in risk factors for clinical diabetes mellitus in a general population: a 12-year follow-up of the Finnmark Study. *American Journal of Epidemiology*. 1998 Jan 1;147(1):49–58.
9. Onat A, Ozhan H, Esen AM, Albayrak S, Karabulut A, Can G, et al. Prospective epidemiologic evidence of a “protective” effect of smoking on metabolic syndrome and diabetes among Turkish women--without associated overall health benefit. *Atherosclerosis*. 2007 Aug;193(2):380–8.
10. Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M. Heavy smoking raises risk for type 2 diabetes mellitus in obese men; but, light smoking reduces the risk in lean men: a follow-up study in Japan. *Annals of Epidemiology*. 2008 Feb;18(2):113–8.
11. Jee SH, Foong AW, Hur NW, Samet JM. Smoking and Risk for Diabetes Incidence and Mortality in Korean Men and Women. *Diabetes Care*. 2010 Dec 1;33(12):2567–72.
12. Diabetes and Smoking: The Burden of Evidence | SpringerLink . Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-11815-0_40
13. Zhang X, Lim SC, Tavintharan S, Yeoh LY, Sum CF, Ang K, et al. Association of central arterial stiffness with the presence and severity of diabetic retinopathy in Asians with type 2 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2019 Nov;16(6):498–505.
14. Kowluru RA. Mitochondrial Stability in Diabetic Retinopathy: Lessons Learned From Epigenetics. *Diabetes*. 2019 Feb;68(2):241–7.
15. Department of Ophthalmology and Visual Sciences, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong, Wat N, Wong RL, Wong IY. Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors. *Hong Kong Medical Journal*. 2016 Oct 24; Available from: <http://www.hkmj.org/abstracts/v22n6/589.htm>

16. West KM, Erdreich LS, Stober JA. Absence of a Relationship Between Smoking and Diabetic Microangiopathy. *Diabetes Care*. 1980 Mar 1;3(2):250–2.
17. Klein R, Klein BEK, Davis MD. IS CIGARETTE SMOKING ASSOCIATED WITH DIABETIC RETINOPATHY?1. *American Journal of Epidemiology*. 1983 Aug;118(2):228–38.
18. Moss SE, Klein R, Klein BEK. Cigarette Smoking and Ten-year Progression of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 1996 Sep;103(9):1438–42.
19. Gaedt Thorlund M, Borg Madsen M, Green A, Sjølie AK, Grauslund J. Is Smoking a Risk Factor for Proliferative Diabetic Retinopathy in Type 1 Diabetes? *Ophthalmologica*. 2013;230(1):50–4.
20. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001 Feb;44(2):156–63.
21. Cai X, Chen Y, Yang W, Gao X, Han X, Ji L. The association of smoking and risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Endocrine*. 2018;62(2):299–306.
22. Hao Z, Huang X, Qin Y, Li H, Tian F, Xu R, et al. Analysis of factors related to diabetic retinopathy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMJ Open* . 2020 Feb 10 ;10(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7044909/>

Адрес за кореспонденция:

Дарина Косева
Факултет по медицина
Медицински университет – Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: darikoseva@gmail.com