

Groupe de travail SFT/SFD « Tabagisme et Diabète »

Tabagisme et risque de diabète

Thuillier Philippe ¹, Mansourati Jacques ²

¹ Service d'endocrinologie diabétologie et maladies métaboliques, CHRU de Brest, France

² Service de cardiologie, CHRU de Brest, France

Société
francophone
du
diabète



25 novembre 2021



REIMS 2021

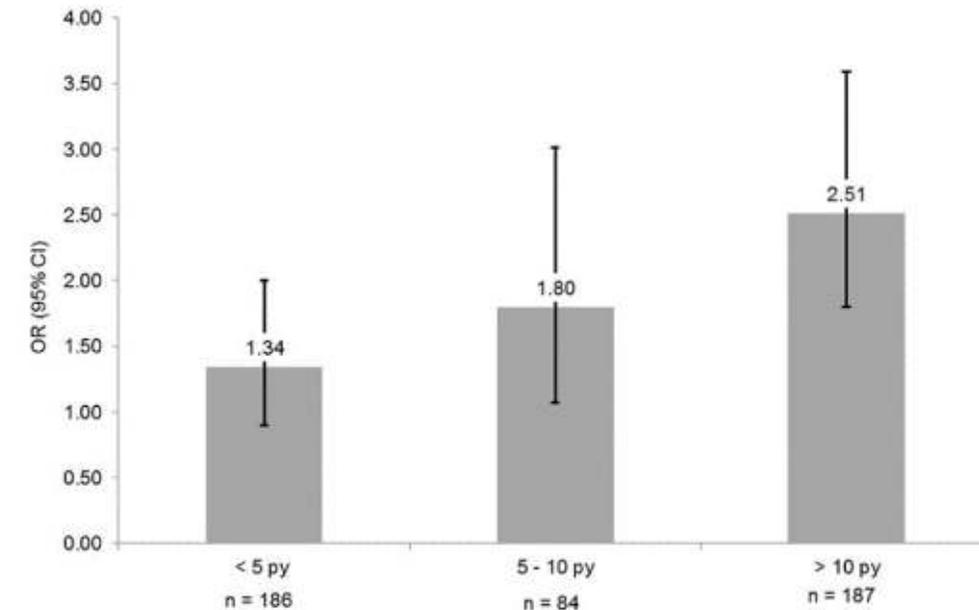
Les auteurs n'ont pas de lien d'intérêt

Plan

- Tabagisme et risque de diabète
- Tabagisme et équilibre glycémique chez le patient diabétique

Exposition tabagique et risque de prédiabète

- Etude transversale¹
 - Population :
 - Adultes jeunes (25–41 ans) au Liechtenstein.
 - Exclusion : diabète connu, IMC>35 kg/m² et maladie cardiovasculaire avérée
 - Prédiabète ici = HbA1c entre 5,7 et 6,4%
 - Risque de développer un pré-diabète lorsque l'on est fumeur : OR = 1,82 (IC95% : 1,39-2,38).
 - Relation dose-dépendante (paquet-année)
 - 1,05 : < 5 PA
 - 1,67 : 5-10 PA
 - 2,6 : >10 PA
- HbA1c des personnes exposées au tabagisme et non diabétiques est plus élevée que celle des personnes non fumeuses²

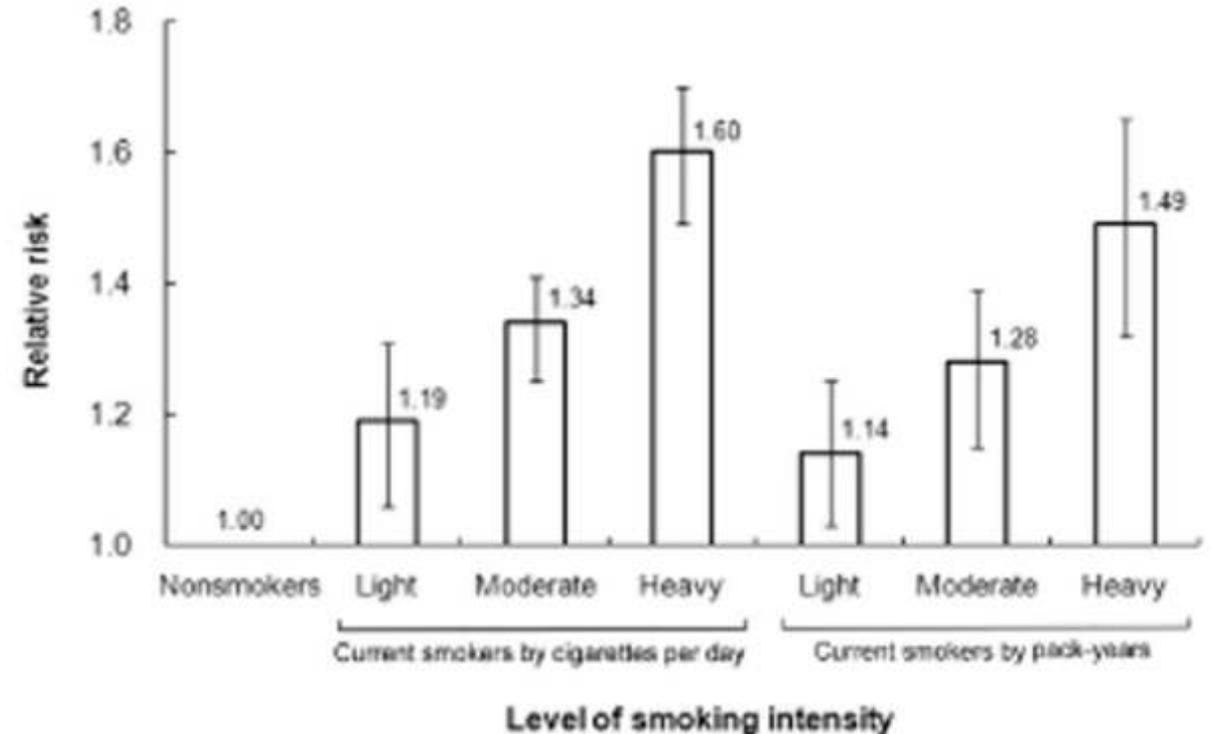
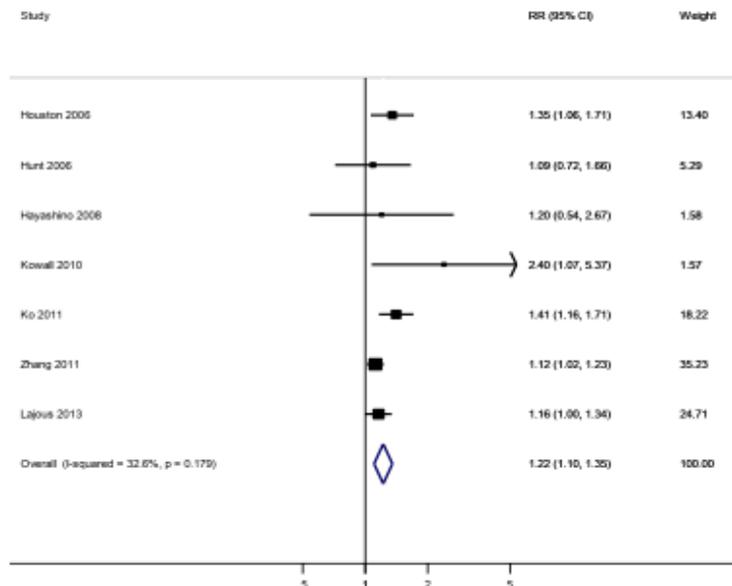


1. Aeschbacher et al. *Swiss Medical Weekly*. 2014.

2. Sargeant et al. *International Journal of Epidemiology*. 2001;30:547-554.

Exposition tabagique et risque de diabète de type 2

- Association positive dans plusieurs méta-analyses.
- Risque relatif $\approx 1,40$
- Meta-analyse de Pan et al. 2015
 - 88 études prospectives, 6 millions de patients!
 - RR = 1,37 (IC95%1,33-1,42)

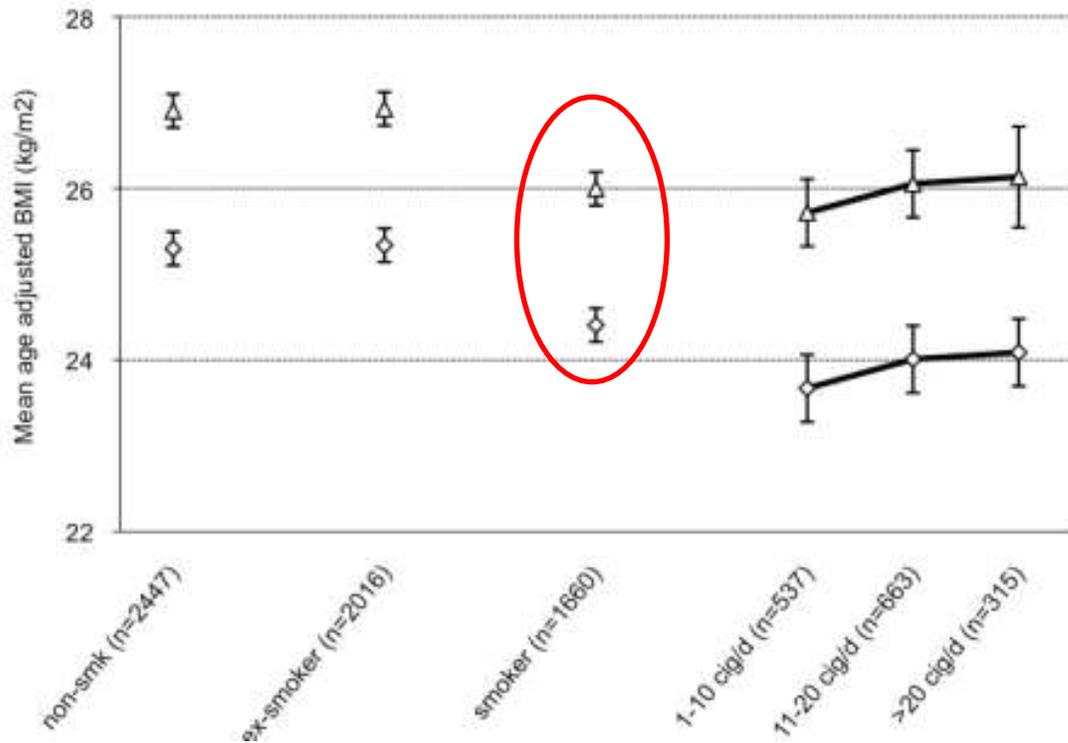


1. Willi et al. *JAMA*. 2007;298(22):2654–2664.

2. Pan et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(12):958-967.

3. Maddatu et al. *Transl Res*. 2017;184:101-107.

Tabagisme et insulino-résistance : obésité abdominale



- Etude de cohorte transversale
- 6123 patients (35-75 ans)
- Etude de la composition corporelle (IMC, tour de taille, % de masse grasse)

1. Clair. BMC Public Health. 2011;11:23.

Tabagisme et insulino-résistance : obésité abdominale

- Résultats ajustés selon l'âge, le niveau d'éducation, la consommation d'OH
- Relation dose dépendante?
- Chez l'homme, par rapport aux fumeurs 1-10cig/j,
 - OR ajusté pour l'obésité abdominale de 1,94 (1,15-3,27) versus fumeurs >20cig/j
 - Pas de relation dose dépendante pour l'IMC et pour l'excès de graisse corporelle

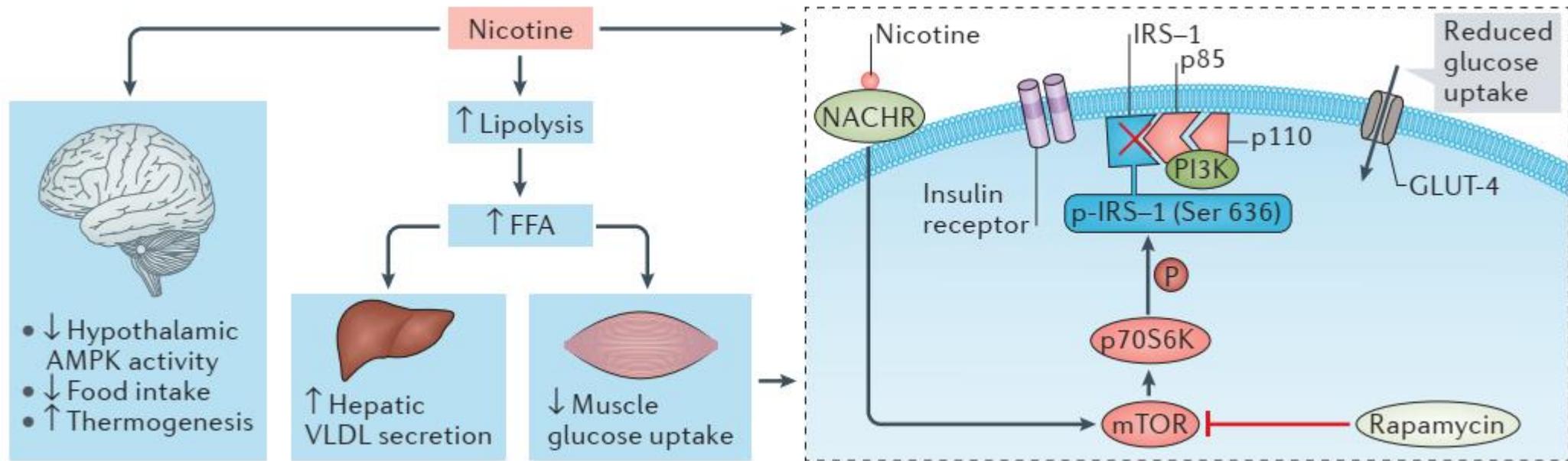
Men		Age-adjusted OR 95% CI		P	Multiple-adjusted* OR 95% CI		P
WC							
Medium waist	1-10 cig/d	1			1		
	11-20 cig/d	1.70	(1.10 - 2.63)	0.02	1.73	(1.11- 2.69)	0.02
	>20 cig/d	1.83	(1.13 - 2.97)	0.01	1.82	(1.12 - 2.96)	0.02
<i>P for trend</i>				0.22			0.23
Abdominal obesity	1-10 cig/d	1			1		
	11-20 cig/d	1.31	(0.80 - 2.14)	0.28	1.28	(0.78- 2.10)	0.32
	>20 cig/d	1.93	(1.15 - 3.25)	0.01	1.94	(1.15 - 3.27)	0.01
<i>P for trend</i>				0.04			0.03
BMI							
Overweight	1-10 cig/d	1			1		
	11-20 cig/d	1.26	(0.86 - 1.84)	0.23	1.22	(0.83 - 1.79)	0.31
	>20 cig/d	1.16	(0.76 - 1.76)	0.49	1.14	(0.75 - 1.74)	0.55
<i>P for trend</i>				0.67			0.77
Obesity	1-10 cig/d	1			1		
	11-20 cig/d	1.35	(0.75 - 2.40)	0.32	1.18	(0.65 - 2.12)	0.58
	>20 cig/d	1.31	(0.70 - 2.47)	0.39	1.21	(0.64 - 2.30)	0.55
<i>P for trend</i>				0.98			0.91
Body fat							
Excess of body fat	1-10 cig/d	1			1		
	11-20 cig/d	1.15	(0.64 - 2.09)	0.64	1.05	(0.58 - 1.92)	0.86
	>20 cig/d	1.18	(0.62 - 2.24)	0.62	1.15	(0.60 - 2.20)	0.68
<i>P for trend</i>				0.95			0.75

Tabagisme et insulino-résistance : obésité abdominale

- Chez la femme, par rapport aux fumeuses 1-10cig/j,
 - OR ajusté pour l'obésité abdominale de 2,15 (1,26-3,64) chez les fumeuses >20cig/j
 - OR ajusté pour l'excès de graisse corporelle de 2,11 (1,25-3,57) chez les fumeuses >20cig/j
 - Pas de relation dose dépendante pour l'IMC

		Age-adjusted OR 95% CI		P	Multiple-adjusted* OR 95% CI		P
Women							
WC							
Medium waist	1-10 cig/d	1			1		
	11-20 cig/d	1.03	(0.71 - 1.51)	0.87	1.01	(0.69 - 1.48)	0.95
	>20 cig/d	1.20	(0.67 - 2.13)	0.55	1.17	(0.65 - 2.10)	0.61
<i>P for trend</i>				0.02			0.04
Abdominal obesity	1-10 cig/d	1			1		
	11-20 cig/d	1.15	(0.78 - 1.68)	0.49	1.07	(0.72 - 1.58)	0.74
	>20 cig/d	2.40	(1.44 - 4.02)	0.001	2.15	(1.26 - 3.64)	0.01
<i>P for trend</i>				0.004			0.007
BMI							
Overweight	1-10 cig/d	1			1		
	11-20 cig/d	1.33	(0.92 - 1.93)	0.13	1.27	(0.87 - 1.84)	0.22
	>20 cig/d	1.34	(0.79 - 2.27)	0.28	1.24	(0.72 - 2.13)	0.44
<i>P for trend</i>				0.43			0.53
Obesity	1-10 cig/d	1			1		
	11-20 cig/d	0.78	(0.45 - 1.35)	0.37	0.69	(0.39 - 1.22)	0.20
	>20 cig/d	1.46	(0.74- 2.89)	0.27	1.25	(0.62 - 2.52)	0.54
<i>P for trend</i>				0.07			0.13
Body fat							
Excess of body fat	1-10 cig/d	1			1		
	11-20 cig/d	1.42	(0.95 - 2.10)	0.08	1.34	(0.89 - 2.00)	0.16
	>20 cig/d	2.29	(1.38 - 3.81)	0.001	2.11	(1.25 - 3.57)	0.01
<i>P for trend</i>				0.06			0.07

Tabagisme et insulinorésistance : mécanismes



- Stimulation au niveau de la glande hypophyse ²
 - \uparrow GH
 - \uparrow adrénocorticotrophine (ACTH) \rightarrow \uparrow augmentation taux de cortisol sanguin
- Effets anti-oestrogénique ³
 - Favorise la répartition androïde des graisses

1. Harris et al. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:299-308.

2. Wilkins JN et al. *Psychopharmacology (Berl).* 1982;78:305-308.

3. Tankó LB et al. *Menopause.* 2004;11:104-109.

Tabagisme et fonction beta cellulaire

- Deux cohortes asiatiques (hommes)
 - Cohorte chinoise ¹
 - ↓ HOMA-B de manière dose-réponse
 - Cohorte japonaise prospective (n= 1199) ²
 - Apparition d'un trouble de l'insulinosécrétion chez 499/ 1199 patients inclus et suivis
 - HR ajusté = 1,95 (IC 95% 1,44-2,63) chez les fumeurs actuels par rapport aux non-fumeurs
 - Cohorte suédoise ³
 - HOMA-B = 58,1 contre 90,1 ; p < 0,001) chez les hommes
 - Pas de relation significative chez les femmes

HOMA%B	Non-smoker	Current light-smoker	Current heavy-smoker	p-value
Model 1				
NFG	3269 (4.80 ± 0.01)	662 (4.79 ± 0.01)	744 (4.75 ± 0.01)*.#	0.011
IFG	761 (4.60 ± 0.01)	141 (4.55 ± 0.03)	211 (4.53 ± 0.03)*	0.106
FPG < 7 mmol/L	4030 (4.76 ± 0.01)	803 (4.75 ± 0.01)	955 (4.70 ± 0.01)*.#	0.001
Model 2				
NFG	3268 (4.80 ± 0.01)	662 (4.80 ± 0.01)	744 (4.76 ± 0.01)*	0.087
IFG	761 (4.59 ± 0.01)	141 (4.57 ± 0.03)	211 (4.55 ± 0.03)	0.455
FPG < 7 mmol/L	4029 (4.76 ± 0.01)	803 (4.76 ± 0.01)	955 (4.72 ± 0.01)*.#	0.012
Model 3				
NFG	3236 (4.80 ± 0.01)	643 (4.79 ± 0.01)	736 (4.76 ± 0.01)*	0.036
IFG	750 (4.60 ± 0.01)	140 (4.56 ± 0.03)	203 (4.54 ± 0.03)	0.216
FPG < 7 mmol/L	3986 (4.76 ± 0.01)	783 (4.75 ± 0.01)	939 (4.71 ± 0.01)*.#	0.006

	Current smokers				P for trend†
	Never-smokers 0 Pack-years	0.1–20.0 Pack-years	20.1–30.0 Pack-years	≥30.1 Pack-years	
n	353	68	70	125	
Impaired insulin secretion					
Cases (n)/person-years	122/1,009	24/181	30/182	60/328	
Incidence rate (per 1,000 person-years)	120.9	132.6	164.8	182.9	
Age-adjusted HR (95% CI)	1.0	1.17 (0.75–1.82)	1.42 (0.95–2.13)	1.46 (1.07–1.99)	0.003
Multivariable-adjusted HR (95% CI)*	1.0	1.74 (1.09–2.76)	1.92 (1.25–2.96)	2.09 (1.46–2.99)	<0.001

1. Chen C et al. *Am J Transl Res*. 2018;10:2164-2174..

2. Morimoto A et al. *J Diabetes Investig*. 2013;4:274-280.

3. Östgren CJ et al. *Diabetic Medicine*. 2000;17:445-450.

Exposition tabagique et risque de diabète de type 1

- Peu de données
- Pas de surrisque retrouvé
- Risque de développer un diabète de type 1 moins important chez les enfants exposés in utero au tabagisme maternel

TABLE 2. Associations of Parental Smoking During Pregnancy and Childhood-onset Type 1 Diabetes in the MoBa and the DNBC

Study	Maternal Smoking During Pregnancy	Person-Years	Events	Adjusted ^a HR (95% CI)	Heterogeneity <i>p</i> Value
MoBa	No	812,149	276	1	
	First 12 gestational weeks	146,014	43	0.83 (0.59, 1.2)	
	After 12 gestational weeks	117,300	30	0.67 (0.45, 0.99)	
DNBC	No	904,916	263	1	
	First 12 gestational weeks	133,159	35	0.95 (0.66, 1.4)	
	After 12 gestational weeks	171,744	42	0.65 (0.46, 0.99)	
Combined	No	1,717,065	539	1	
	First 12 gestational weeks	279,173	78	0.88 (0.69, 1.1)	0.60
	After 12 gestational weeks	289,044	72	0.66 (0.51, 0.85)	0.91

Study	Paternal smoking during pregnancy	Person-years	Events	Adjusted ^b HR (95% CI)	Heterogeneity <i>p</i> value
MoBa	No	780,557	251	1	
	Yes	294,906	98	1.0 (0.79, 1.3)	
DNBC	No	862,634	242	1	
	Yes	347,185	98	0.93 (0.73, 1.2)	
Combined	No	1,643,191	493	1	
	Yes	642,091	196	0.97 (0.82, 1.2)	0.60

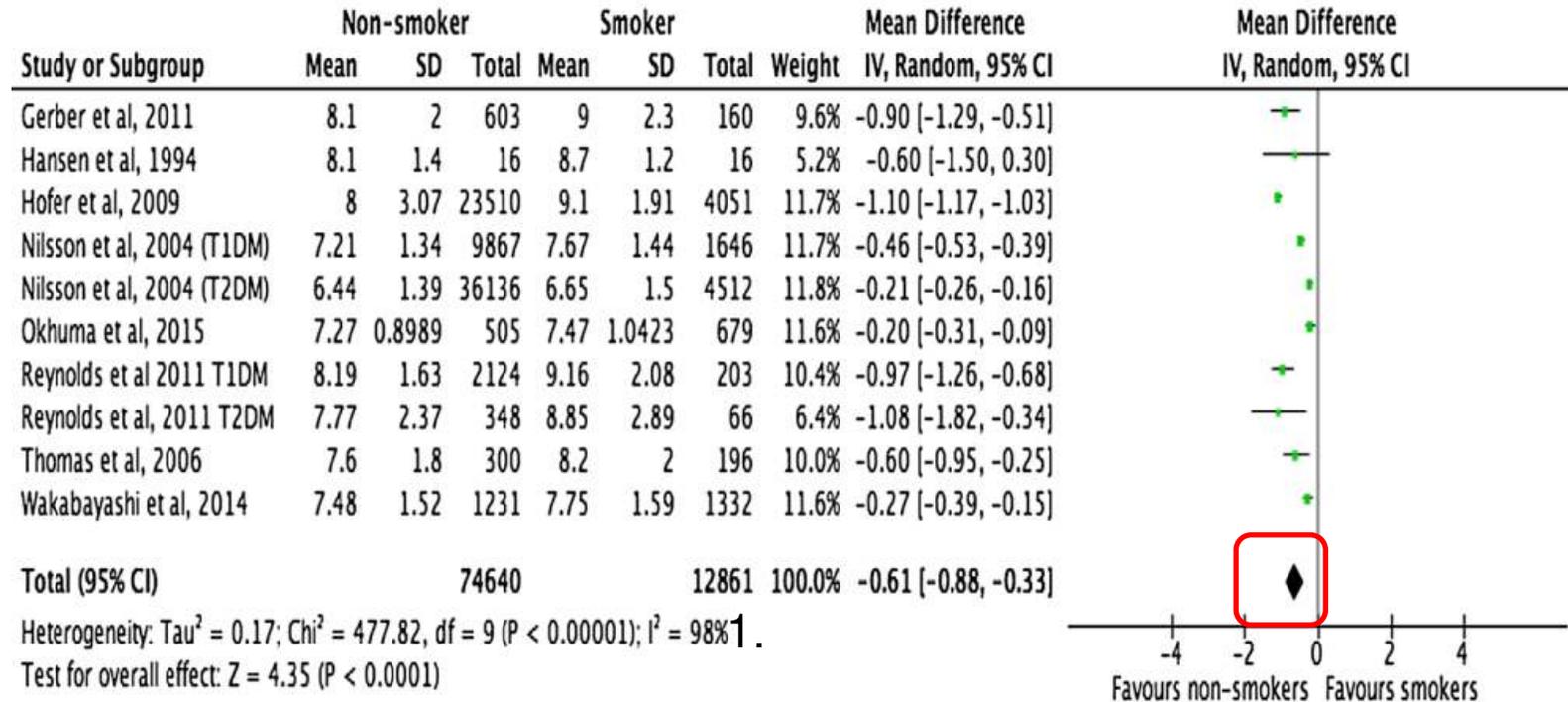
1. Clair. *BMC Public Health*. 2011;11:23.

Tabagisme et équilibre glycémique chez le patient diabétique

- Méta-analyse
 - 87 593 patients diabétique de type 1 ou de type 2
 - 13 323 (15,21 %) fumeurs
 - 74 270 (84,79 %) non-fumeurs
 - 45,94 % d'hommes / 54,06 % de femmes.
 - Différence moyenne d'HbA1c de -0,61% (- 0,88 ; - 0,33, $p < 0,0001$) en faveur des non-fumeurs

Table 6 Meta-regression analysis for difference in HbA1c between smokers and non-smokers

Covariate	N studies	Coefficient (95% CI)	p value
Mean study age	10	0.02 (0.01, 0.02)	<0.001
Study age criteria (under 22 or over 18)	10	0.36 (-0.16, 0.89)	0.016
Type I or Type II diabetes	9	0.43 (-0.07, 0.93)	0.080
Male (percent)	10	0.01 (-0.00, 0.02)	0.101
Study design	10	-0.33 (-1.31, 0.65)	0.461
Duration smoked	4	0.021 (0.004, 0.038)	0.034



1. Kar D et al. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15

Tabagisme et équilibre glycémique chez le patient diabétique 2 : relation dose-dépendante

- Etude japonaise portant sur le registre «Fukuoka Diabetes Registry» (n=2490 hommes diabétique de type 2)
- Augmentation dose-dépendante entre le nombre de cigarettes par jour et de paquets-années de cigarettes avec le taux d'HbA1c

Table 3. Age-adjusted mean values and multivariate-adjusted partial regression coefficients (95% CIs) of FPG and HbA_{1c} according to the amount of smoking.

	Never smoker (n = 505)	Current smoker (cigarettes per day)			P for trend
		<20 (n = 249)	20–29 (n = 254)	≥30 (n = 176)	
FPG (mmol/l) (Age-adjusted)	7.82 (0.10)	7.88 (0.14)	7.81 (0.14)	8.08 (0.17)	0.34
β (Multivariate-adjusted)	0	–0.03	–0.11	0.12	0.86
95% CI	Referent	–0.37, 0.31	–0.46, 0.23	–0.27, 0.51	
HbA _{1c} (%) (Age-adjusted)	7.30 (0.05)	7.43 (0.07)	7.50 (0.07)	7.57 (0.08)	0.001
β (Multivariate-adjusted)	0	0.15	0.18	0.21	0.005
95% CI	Referent	–0.002, 0.30	0.03, 0.34	0.04, 0.39	
	Never smoker (n = 505)	Current smoker (pack-years)			P for trend
		<30 (n = 211)	30–49 (n = 270)	≥50 (n = 198)	
FPG (mmol/l) (Age-adjusted)	7.83 (0.10)	7.78 (0.16)	7.85 (0.14)	8.10 (0.16)	0.21
β (Multivariate-adjusted)	0	–0.13	–0.06	0.12	0.66
95% CI	Referent	–0.49, 0.24	–0.39, 0.28	–0.25, 0.49	
HbA _{1c} (%) (Age-adjusted)	7.31 (0.05)	7.41 (0.07)	7.46 (0.06)	7.62 (0.07)	<0.001
β (Multivariate-adjusted)	0	0.10	0.18	0.25	0.001
95% CI	Referent	–0.06, 0.27	0.03, 0.33	0.09, 0.42	

1. Ohkuma T et al. PLoS ONE. 2015;10:e0122023.

Tabagisme et équilibre glycémique chez le patient diabétique type 1 : hypoglycémies

- Association entre tabagisme et hypoglycémie chez le DT1 déjà rapportée dès les années 1950 ¹.
- Cohorte transversale (n = 537) ²
 - Tabagisme associé au risque d'hypoglycémie sévère (X2,40)
- Cohorte danoise (n=1076) ³
 - Tabagisme associé au risque d'hypoglycémie sévère indépendant en analyse multivariée en cas de tabagisme (RR = 1,47 (1,13–1,91))

	OR (95% CI)	P value
Sex, male vs. female	1.07 (0.67–1.72)	0.79
Age, 1 year increase	0.98 (0.96–1.01)	0.24
A1C, 1 SD increase	0.99 (0.79–1.25)	0.95
Waist-to-hip ratio, 1 SD increase	0.72 (0.54–0.96)	0.02
Orthostatic hypotension, present	0.94 (0.44–2.01)	0.86
Alcohol consumption, 1 SD increase	0.99 (0.78–1.27)	0.96
Smoking		
Past vs. never smoker	1.25 (0.79–2.32)	0.35
Current vs. never smoker	2.40 (1.30–4.40)	0.01
Intensive insulin treatment, current	1.18 (0.76–1.92)	0.53
Past severe hypoglycemia, present	2.00 (0.76–5.21)	0.15
Neuropathy, present	1.28 (0.79–2.08)	0.30
Nephropathy, present	1.20 (0.70–2.05)	0.49
Diabetic retinopathy		
Moderate to severe NPDR vs. none to mild NPDR	0.65 (0.26–1.60)	0.59
Proliferative vs. none to mild NPDR	0.68 (0.33–1.36)	0.63

NPDR, nonproliferative diabetic retinopathy.

Multivariate analysis ^a		
State of awareness		<0.0001*
Impaired	6.2 (4.6–8.4)	<0.0001
Unaware	20 (13–31)	<0.0001
Peripheral neuropathy		0.0001*
Asymptomatic	1.51 (1.06–2.2)	0.023
Symptomatic	2.2 (1.46–3.3)	<0.0001
Smoking	1.47 (1.13–1.91)	0.0038

1. Berry MG. *Ann Intern Med.* 1959;50:1149-57.

2. Hirai FE et al. *Diabetes Care.* 2007;30:1437-1441.

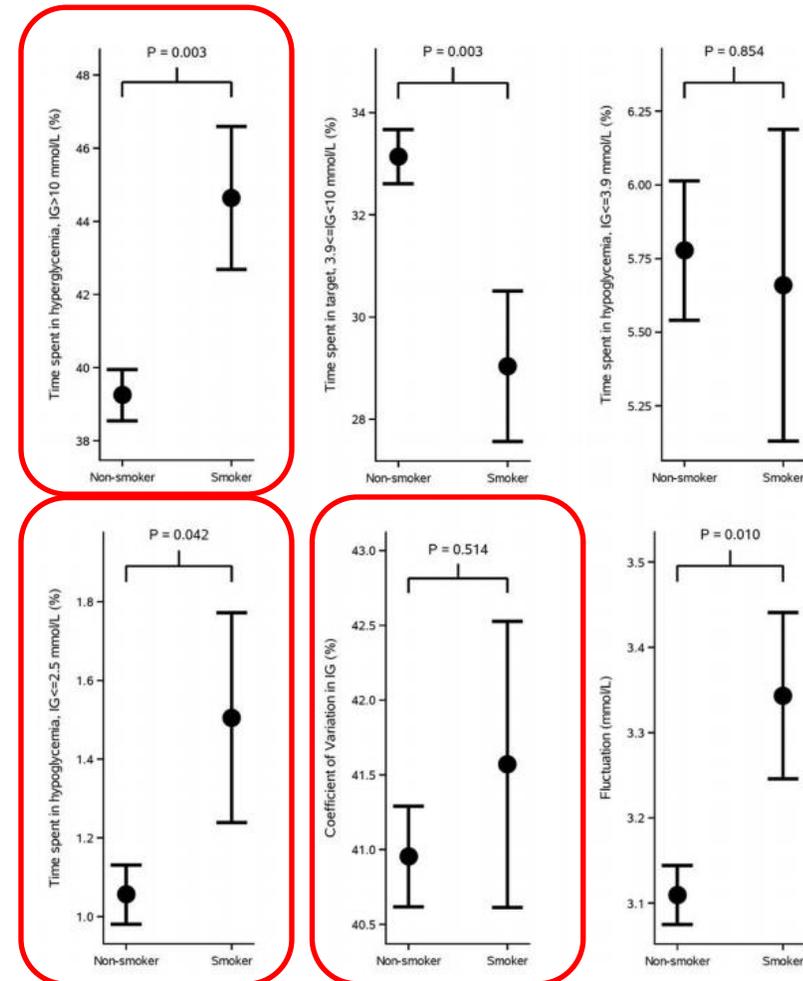
3. Pedersen-Bjergaard U et al. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20:479-486.

Tabagisme et équilibre glycémique chez le patient diabétique type 1 : variabilité glycémique?

- Etude rétrospective de l'essai Onset 5
- 367 diabétiques type 1
 - traités par pompe à insuline ou schéma basal-bolus
 - porteur d'un capteur de mesure continue du glucose interstitiel
- Tabagisme associé à une plus grande variabilité glycémique
 - Temps plus important passé en hyperglycémie (p=0,003) et en hypoglycémie profonde (<45mg/dl ; p=0,042).
- ↑ variabilité glycémique cependant pas confirmée par la mesure du coefficient de variation dans cette étude.

Table 2. The Estimated Effect of Smoking on Risk of Not Achieving Glycemic Target.

Parameter	OR (95% CI)	P value
Unadjusted model ^a		
Smoker	3.7 (1.3-10.6)	*.0152
Nonsmoker		-
Adjusted model ^{a,b}		
Smoker	4.7 (1.5-15.4)	*.0168
Nonsmoker		-



Conclusion

- Tabagisme associé à un surrisque de prédiabète et de diabète de type 2 (↑ 40% du risque)
- Mécanismes physiopathologiques impliqués :
 - Insulinorésistance avec mécanismes d'action multiples semblant essentiellement médiés par la nicotine via des mécanismes d'action directs (dysfonction endothéliale et stress oxydatif) et indirects (neurotransmetteurs, catécholamines, cortisol, hormone de croissance et hormones sexuelles).
 - Diminution de la fonction beta-cellulaire mais objectivée chez l'homme (et pas chez la femme)
- Equilibre glycémique du patient diabétique :
 - Détérioration de l'équilibre glycémique (↑ 0,6% d'HbA1c)
 - Relation dose-dépendante en fonction de la sévérité du tabagisme chez le diabétique type 2
 - ↑ risque d'hypoglycémie sévère chez le diabétique de type 1
 - ↑ Variabilité glycémique chez le diabétique de type 1?

REMERCIEMENTS

Groupe de travail « Tabagisme et Diabète »

V. Durlach (Reims)
B. Vergès (Dijon)
C. Clair (Lausanne)
A.L. Le Faou (Paris)
I. Berlin (Paris)
J. Mansourati (Brest)
D. Thomas (Paris)
Alexia Rouland (Dijon)
Abdallah Al-Salameh (Amiens)
Thibault Bahougne (Strasbourg)
Philippe Thuillier (Brest)
Farid Benzerouk (Reims)
Blandine Tramunt (Toulouse)
S. Vannobel (IDE Tabacologue, Reims)
I. Gaudy (IDE Tabacologue, Troyes)
C. Chaumeil (représentant FFD)
L. Phirmis (représentante FFD)



Société
francophone
du
diabète

