

Importancia del tabaco en el desarrollo del daño vascular en la diabetes mellitus

L. Flores Meneses y E. Esmatjes Mompó

Servicio de Endocrinología y Diabetes. Institut d'investigacions August Pi y Sunyer. Hospital Clínic.
Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona

Esta revisión provee una actualización de la información científica más reciente sobre el papel del consumo de tabaco (CT) en el desarrollo y progresión de las complicaciones crónicas en los pacientes diabéticos. El mecanismo exacto a través del cual el CT incrementa el daño microvascular y macrovascular no es completamente comprendido. Sin embargo, existe numerosa evidencia que demuestra que el CT en pacientes diabéticos está claramente asociado con la aceleración y un peor pronóstico de estas complicaciones y además hay evidencia consistente que demuestra el beneficio precoz que se obtiene con la cesación del CT en pacientes diabéticos. Por tanto en cada visita clínica el CT debe de ser valorado en todos los pacientes con diabetes mellitus y debe realizarse un esfuerzo para prevenir la iniciación de este hábito, así como ofrecer programas de ayuda al paciente diabético para que abandone el CT. Nosotros esperamos que esta revisión ponga sobre aviso al médico sobre la necesidad de incrementar tanto la frecuencia del consejo antitabaco como el tratamiento del tabaquismo en esta población.

Palabras clave: tabaco, diabetes mellitus, nefropatía diabética, enfermedad macrovascular.

Relevance of smoking in the development of vascular damage in diabetes mellitus

This review article provides an update of recent scientific information on the role of cigarette smoking in the development and progression of chronic complications in diabetic patients. The exact mechanism in which cigarette smoking enhances the microvascular and macrovascular damage has not yet been completely elucidated but there is overwhelming evidence demonstrating that cigarette smoking in diabetic patients is clearly and strongly associated with the acceleration and bad prognosis of these complications. There is also consistent evidence demonstrating the prompt benefit that occurs on smoking cessation in diabetic patients. Therefore the status of smoking in all diabetic patients should be assessed on each clinical visit, and efforts should be made to prevent patients to starting smoking and programmes should be provided to help diabetic smokers to give up smoking. We hope that this article will alert physicians of the clear need to increase both the frequency of smoking cessation advice and smoking treatment in this population.

Key words: Smoking, diabetes mellitus, diabetic nephropathy, macrovascular disease.

Introducción

Los efectos adversos del consumo de tabaco (CT) sobre la salud son en general aceptados y particularmente han sido bien documentados en personas con diabetes mellitus (DM). Existen numerosas evidencias clínicas y epidemiológicas de que el CT está asociado con el desarrollo y progresión de las complicaciones macrovasculares y microvasculares en pacientes con

DM y actualmente también hay datos que han demostrado la eficacia del cese del hábito tabáquico en la reducción de la morbilidad y mortalidad de estas complicaciones.

Según datos publicados en 1998, entre la población general de Cataluña el 37,5% de los individuos de 15-64 años son fumadores, siendo un 44,4% de ellos varones y un 30,7% mujeres¹. Dada la frecuente relación con el personal sanitario y el mayor riesgo para las complicaciones que tiene la población diabética, cabría esperar que el CT fuera menor entre estos pacientes, pero ésta no es la realidad, ya que en la población con DM la prevalencia del CT es muy similar a la de la población no diabética. En la población española con DM, en el estudio Diamante se objetivó, sobre un total de 1.882 pacientes con DM tipo 1, que un 55,2%

Correspondencia:

E. Esmatjes.
Servicio de Endocrinología y Diabetes.
Hospital Clínic.
C./ Villarreal, 170.
08036 Barcelona.
Correo electrónico: esmatjes@clinic.ub.es

eran fumadores (activos + ex fumadores)². Estos resultados están en concordancia con otros estudios que reportan una prevalencia de fumadores similar entre individuos con o sin DM^{3,4}. En 1995, en Australia se analizó en una amplia muestra poblacional constituida por 9.402 sujetos la prevalencia del CT entre individuos mayores de 15 años con o sin diabetes; se observó un porcentaje similar de fumadores en los 2 grupos, pero cuando se estratificó por la edad hubo una más alta prevalencia de fumadores diabéticos menores de 40 años (55%) en relación a los sujetos del grupo sin diabetes (32%)⁵. Entre los individuos adolescentes (<15 años) con DM tipo 1 la prevalencia del CT reportada fue entre 7%-9%⁶, pero muy probablemente esta prevalencia puede estar infravalorada por la ocultación del CT en este grupo poblacional, por tanto en estos casos es recomendable utilizar marcadores objetivos del CT (cotinina) para establecer la verdadera prevalencia de fumadores activos. Al igual que en población de adolescentes no diabéticos, el CT también está en aumento entre los adolescentes diabéticos, destacando que el diagnóstico de la enfermedad no actúa como fuerza disuasoria para prevenir el inicio del CT⁷.

La prevalencia del CT en pacientes con DM se ha establecido que disminuye con la edad y la evolución de la enfermedad probablemente debido al incremento de mortalidad asociada con la combinación de DM y CT. Diferentes estudios han contribuido para caracterizar al típico paciente diabético fumador, que se identifica por tener un peor control metabólico, tener un menor conocimiento acerca de la diabetes y un menor cumplimiento cuando se los compara con población diabética no fumadora⁸⁻¹⁰. Es, por tanto, el CT un factor de riesgo modificable en donde la prevención y su abandono debe ser incluido como un componente del control clínico de la DM.

A pesar del efecto deletéreo bien documentado del CT, su uso continúa siendo muy habitual. El principal problema es que produce adicción y la nicotina ha sido identificada como la sustancia presente en el humo de tabaco que causa esta adicción. La combustión del cigarrillo produce la liberación de nicotina, que sólo tarda 7 segundos en alcanzar el cerebro, iniciando efectos euforizantes, sedativos y ansiolíticos asociados con procesos neurohormonales que actuarán en conjunto para producir la adicción a la nicotina. Por otro lado, las circunstancias diarias, actividades y emociones placenteras a las cuales el CT está asociado contribuyen a que la deshabitación de este hábito sea difícil^{11,12}.

El efecto perjudicial del tabaquismo no es exclusivamente por efecto de la nicotina, ya que el humo del tabaco producto de la combustión

del cigarrillo es una mezcla compleja de sustancias químicas que incluye no solamente nicotina, sino también otras sustancias potenciales tóxicas, como el monóxido de carbono, sustancias oxidantes (óxidos de nitrógeno, carbono, cadmio, radicales tóxicos de oxígeno), fenoles y alquitranes. Sin embargo, la nicotina es la sustancia cuyo efecto se ha estudiado en más profundidad.

Efecto del consumo de tabaco sobre las complicaciones microvasculares (nefropatía y retinopatía) de la DM

Numerosos estudios han valorado los efectos adversos del CT sobre la nefropatía diabética (ND) y han establecido que el CT es más prevalente entre los diabéticos con ND (microalbuminuria o proteinuria). Mühlhauser et al confirmaron una mayor prevalencia de macroproteinuria entre diabéticos tipo 1 fumadores (19,3%) cuando se los comparó con un grupo de diabéticos no fumadores, de similar edad, sexo y duración de diabetes (8,3%)⁸. En pacientes con DM tipo 2 una situación similar ha sido reportada por Ikeda et al con una prevalencia de fumadores entre los grupos de pacientes con normoalbuminuria, microalbuminuria (MIC) y macroalbuminuria del 45%, 73% y 76%, respectivamente¹³. Varios estudios han demostrado también que el CT incrementa el riesgo de MIC. En un estudio observacional con un período de seguimiento de 4 años, en 148 pacientes con DM tipo 1 normoalbuminúricos y normotensos se estableció que el mal control metabólico, la elevación precoz de la presión arterial (PA) y el CT estaban implicados en el desarrollo de MIC¹⁴ persistente. Por otro lado, Chase et al en un grupo de 359 pacientes con DM tipo 1 mostraron que la prevalencia de MIC fue 2,8 veces mayor en fumadores que en no fumadores, incluso cuando se controló para posibles factores de confusión, como niveles elevados de hemoglobina glicada¹⁵. Otros estudios en pacientes con DM tipo 2 también han confirmado estos datos. En un estudio prospectivo de 9 años de seguimiento de 108 pacientes con DM tipo 2 se estableció que el CT era un factor de riesgo independiente para la progresión de normoalbuminuria a MIC¹⁶. De forma similar Mattock et al en un estudio de 100 pacientes con DM tipo 2 y normoalbuminuria al inicio del estudio estableció a los 7 años de seguimiento un 29% de incidencia de MIC, confirmando al CT como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de MIC¹⁷. El CT también se ha asociado a una disminución del intervalo de tiempo entre el inicio de la diabetes y el inicio de albuminuria y proteinuria. Stegmayer et al en 34 pacientes con DM

y ND demostraron que el período de tiempo (en años) entre el inicio de la DM y el desarrollo de albuminuria persistente era menor si eran fumadores¹⁸.

Varios estudios prospectivos han demostrado que el CT acelera la progresión de la ND, es decir, la progresión desde MIC hasta proteinuria (ND establecida). En un estudio de 93 pacientes con DM tipo 1 y ND seguidos durante 1 año mostró que la proporción de pacientes con progresión de la ND (definida por un incremento de la proteinuria o disminución del aclaramiento de creatinina) fue mayor en fumadores que en no fumadores¹⁹. Asimismo, en otro estudio de 359 pacientes con DM tipo 1 con un seguimiento medio de 2,4 años demostró que la excreción de albúmina urinaria era más probable que se incrementara en fumadores que en no fumadores¹⁵. En pacientes con DM tipo 2, Biesenbach et al objetivaron que la disminución del aclaramiento de creatinina en 16 pacientes con DM tipo 2 fumadores era significativamente mayor cuando se los comparó con el grupo de 20 pacientes diabéticos no fumadores. Por tanto este estudio demostró que el CT aceleraba la progresión de la ND en pacientes con DM tipo 2²⁰. El CT también se ha mostrado que acelera la progresión desde ND hasta enfermedad renal terminal (ERT). En un estudio prospectivo de 7 años, con 32 pacientes con DM tipo 1 y 2 y ND, seguidos desde la fase de proteinuria con aclaramiento de creatinina normal hasta el desarrollo de ERT, se observó que la disminución del filtrado glomerular (FG) fue mayor en los fumadores y además el análisis de regresión múltiple confirmó que el CT fue un factor de riesgo independiente para la progresión de la ND²¹. Un resultado similar fue reportado por Stegmayr et al, donde hubo un incremento del riesgo (22 veces) de que pacientes con DM y ND desarrollaran ERT si eran fumadores²².

Todos estos estudios consideran el CT como un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión acelerada de la ND. Los mecanismos a través de los cuales el CT ejerce sus efectos adversos sobre la función renal en el DM no han sido aclarados. El CT puede incidir sobre la PA, la hemodinámica renal y el estrés oxidativo, factores todos ellos que pueden estar involucrados en la patogenia de la ND. Clásicamente se acepta que el fumar, tanto en la población general como en pacientes con DM, tiene un efecto presor agudo transitorio producido por el efecto simpaticomimético de la nicotina con liberación de catecolaminas, cortisol, aldosterona que afectan la PA y la frecuencia cardíaca (FC)^{23, 24}, pero de forma paradójica a este efecto agudo en la población general numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que crónicamente la PA es más baja en fumado-

res que en no fumadores y, por tanto, el fumar no sería un factor de riesgo a través de la elevación de la PA²⁵. Pero esto no es así para pacientes con DM como fue demostrado por varios autores, ya que mediante la monitorización ambulatoria de la PA durante 24 horas se ha observado una significativamente más alta PA media de 24 horas²⁶ y la ausencia de la disminución de la PA nocturna en fumadores diabéticos²⁷. Estos autores hipotetizan que esta disociación de los efectos del tabaco entre individuos diabéticos y no diabéticos sea debido a que el incremento normal del tono vagal nocturno es menor en los pacientes con DM, manteniendo una actividad simpática sostenida, y que este imbalance prevenga o enmascare el efecto hipotensivo en los pacientes con DM. Es por todos conocido la importancia de la PA en la evolución de la enfermedad renal, donde incluso mínimos incrementos en la PA afectarán la progresión de la ND.

La nicotina tiene varios efectos conocidos sobre la hemodinámica renal. A nivel experimental la nicotina infundida dentro de la arteria renal produce un incremento del FG, excreción de sodio, cloro y orina, y este efecto se demostró que era mediado por la liberación de catecolaminas²⁸. El evento inicial en la ND es la hiperfiltración glomerular; Ekberg et al reportaron en diabéticos insulín dependientes una mayor prevalencia de hiperfiltración glomerular (41 % frente al 18 %) en fumadores cuando se los comparó con no fumadores; asimismo demostraron que el FG estaba directamente relacionado con la magnitud del CT²⁹. El incremento de FG inducido por el fumar podría desempeñar un papel en la patogenia de la hiperfiltración glomerular y actuar así como potencial mediador de la progresión de la ND.

En la DM existe un incremento en la formación de radicales libres de oxígeno y el humo del tabaco es conocido que contiene numerosos oxidantes. Se ha reportado que en los pacientes con DM fumadores existen unos niveles incrementados de productos derivados de la peroxidación lipídica³⁰ y recientemente se ha hipotetizado que parte del efecto adverso del CT en la ND podría producirse mediante el daño oxidativo a nivel glomerular o de promoverse la síntesis de factores involucrados en el desarrollo de la ND. El factor beta de transformación del crecimiento (TGFβ1) es una citoquina profibrogénica y existe numerosa evidencia de su importancia como mediador de la hipertrofia renal y de la expansión de la matriz extracelular en la ND. Esmatjes et al demostraron una asociación entre el CT y los niveles incrementados del TGFβ1 en pacientes con DM, sugiriendo que el CT podría ampliar el efecto de la hiperglucemia sobre la producción del TGFβ1, lo que explica-

ría la mayor prevalencia de ND en pacientes con DM fumadores³¹.

En cuanto a la retinopatía diabética (RD), la relación del CT con su desarrollo es menos definida que para la ND; sin embargo, existe información válida de una peor evolución de la RD en diabéticos fumadores^{8,15}. Se ha hipotetizado que el CT disminuye el flujo sanguíneo a nivel de la retina, creando un ambiente hipóxico (isquémico), que a su vez es el principal estímulo para la síntesis del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) responsable de la neoangiogénesis que se observa en la RD proliferativa^{32,33}.

Efecto del consumo de tabaco sobre las complicaciones macrovasculares de la DM

La prevalencia de enfermedad cardiovascular (CV) es 3 veces mayor en pacientes con DM^{34,35} y se ha demostrado que el CT representa un factor aditivo en el incremento de la morbilidad y mortalidad prematura de origen CV en la población diabética. En el estudio *Wisconsin* sobre 996 pacientes con DM tipo 1 y 1.370 pacientes con DM tipo 2 el riesgo de mortalidad fue mayor en pacientes fumadores (incluyendo ex fumadores) cuando se los comparó con no fumadores (2,4 y 1,6 en pacientes con DM tipo 1 y 2 respectivamente)³⁶. En el *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) el CT también se mostró como un factor de riesgo independiente para mortalidad en el varón con o sin DM, pero la evolución y el pronóstico en pacientes fumadores con DM fue desfavorable, por lo que la mortalidad al final fue más elevada en estos pacientes³⁷; en este estudio también se evidenció la relación del incremento de la mortalidad CV en relación con la magnitud del CT (fig. 1). De

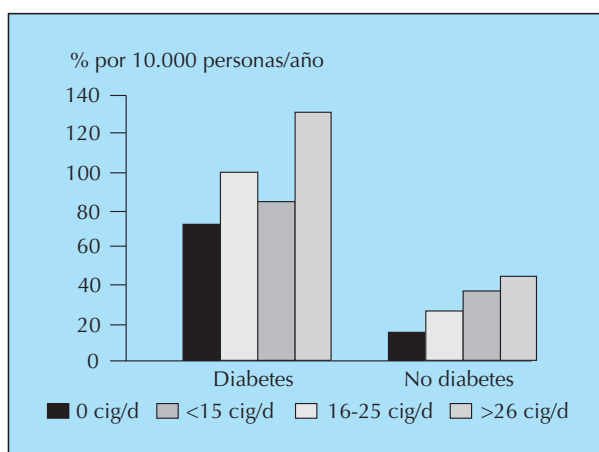


Fig. 1. Mortalidad cardiovascular en relación a cigarrillos/día en varones con y sin diabetes mellitus tipo 2. Estudio MRFIT³⁷.

la misma manera, Hanefeld et al en el *Diabetes Intervention Study* (DIS) en 1.139 pacientes con DM tipo 2, con un seguimiento de 11 años, estableció en el análisis multivariado que el CT era un factor de riesgo independiente para infarto de miocardio y muerte de origen cardiovascular³⁸. Resultados muy similares fueron reportados también por Moy et al en el estudio *Pittsburg* sobre un total de 548 pacientes con DM tipo 1 durante un período de seguimiento de 6 años³⁹.

La presencia de ND incrementa el riesgo de mortalidad CV en pacientes con DM^{40,41}, pero esta mortalidad a su vez es mayor en pacientes con ND fumadores como fue demostrado por Biesenbach et al en un estudio prospectivo (5 años) con 52 pacientes que requirieron hemodiálisis por ND, en donde hubo un significativo incremento de mortalidad CV en los pacientes fumadores cuando se compara con los no fumadores (80% frente al 68%, respectivamente)⁴²; resultados similares fueron también reportados por Stegmayer et al en un estudio de 34 pacientes con DM tipo 1 y 2 e insuficiencia renal terminal secundaria a ND²².

Algunos de los mecanismos implicados en el incremento de la enfermedad CV en los pacientes con DM han podido ser relacionados de forma directa con ciertos componentes del humo del tabaco (monóxido de carbono, nicotina y sustancias oxidantes). Se ha descrito un efecto adverso del CT sobre los lípidos en pacientes con DM, produciendo un perfil aterogénico, que se caracteriza por niveles elevados de VLDL, triglicéridos y disminución de HDL⁴³.

Hoy día está cada vez más claro que el estrés oxidativo es el factor más importante en la patogenia de las complicaciones vasculares asociadas a la DM⁴⁴. Recientemente se ha hipotetizado que el CT ejerce su efecto deletéreo sobre el sistema CV a través del incremento del estrés oxidativo, ya que se ha documentado que niveles elevados de oxidantes en la fase gaseosa del humo del tabaco incrementan la peroxidación lipídica y reducen los niveles plasmáticos de enzimas antioxidantes. Zoppini et al reportaron niveles incrementados de malondialdehído (MDA), que es un producto de la peroxidación lipídica, en un grupo de pacientes con DM tipo 1 fumadores cuando se los comparó con pacientes con DM tipo 1 no fumadores, lo que sugiere un incremento del estrés oxidativo por el CT³⁰.

Se ha reportado además que los radicales tóxicos de la fase gaseosa del tabaco disminuyen la síntesis endotelial de óxido nítrico, causando daño en la relajación dependiente del endotelio en las arterias, que es el primer signo clínico de disfunción endotelial y que explicaría la arterioesclerosis acelerada que se observa en pacientes con DM fumadores^{45,46}.

El efecto hemodinámico del CT está mediado por la nicotina a nivel cardiovascular. La nicotina incrementa de forma aguda la FC y la PA por activar el sistema nervioso simpático y la liberación de catecolaminas, con el efecto perjudicial conocido del incremento de la PA sobre el desarrollo de enfermedad CV en los pacientes con DM^{23, 24}.

También se ha reportado en pacientes con DM que el CT produce un estado trombogénico. Éste se caracteriza por una hipercoagulabilidad y mayor agregabilidad plaquetaria producida por la disminución de la producción de postciclina^{47, 48}.

El CT se ha asociado con el incremento de moléculas de adhesión, principalmente moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM1), que son consideradas marcadores de disfunción endotelial y de mayor riesgo de enfermedad CV. En pacientes con DM se han reportado niveles elevados de moléculas de adhesión cuando se los compara con individuos no diabéticos, y esta diferencia es aún mayor cuando los pacientes diabéticos son fumadores⁴⁹.

Con los datos expuestos se establece el CT como un factor de riesgo claramente asociado con el desarrollo y progresión de las complicaciones macrovasculares y microvasculares en pacientes con DM, y son razones suficientes para aconsejar el cese del CT en un intento de beneficiar la salud en estos pacientes.

Deshabitación tabáquica

Varios estudios prospectivos han demostrado el beneficio del cese del CT en pacientes con DM. Yudkin et al calcularon el beneficio teórico de diferentes abordajes para reducir los factores de riesgo CV basados en los datos de mortalidad que se obtuvieron del estudio MRIFT³⁷; este autor estableció que el dejar de fumar en pacientes varones con DM prolongaría la expectativa de vida aproximadamente 3 años, y concluyó que el cese del CT es la intervención más coste-efectiva en la DM⁵⁰. En otro estudio prospectivo de 359 pacientes con DM tipo 1, en donde hubo 28 pacientes clasificados como ex fumadores durante el estudio, se detectó en el 20% de estos pacientes una reducción de la excreción de albúmina urinaria durante el seguimiento de 2,4 años, sugiriendo un efecto beneficioso del cese del CT⁵¹. Stegmayr et al reportaron en un grupo de 34 pacientes con ERT que la mortalidad al año de alcanzar la ERT fue significativamente menor en ex fumadores que en fumadores²².

Todos estos resultados sugieren que los beneficios del cese del CT en pacientes con DM son ostensibles, e indican la necesidad de interven-

ciones efectivas para lograr el abandono del CT en estos pacientes. La Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁵¹ ha facilitado unas guías para la inclusión de la prevención y el abandono del CT como un componente importante del control clínico de la DM (tabla 1). En la realización de la historia clínica es obligada la investigación del CT, ya que con muy pocas preguntas el médico puede obtener de manera rápida y sencilla mucha información acerca de las características del tabaquismo de su paciente, incluyendo sobre todo el nivel de dependencia a la nicotina, la identificación de situaciones que puedan dificultar el abandono de tabaco o conducir a una recaída. El tratamiento del tabaquismo se basa en 2 actuaciones: consejo antitabaco y tratamiento farmacológico. Los pacientes con DM deben ser aconsejados por todos los profesionales de la salud para que no inicien el CT; este consejo debe de ser breve, amigable, serio, pero sobre todo personalizado, remarcando los efectos adversos del CT sobre su enfermedad y el beneficio que obtendrá con su abandono. Al igual que en la población de fumadores no diabética, la mayor parte de los pacientes fumadores con DM consiguen abandonar el tabaco por sí solos o con alguna mínima ayuda por parte de su médico. Existen otros en los que este tipo de intervenciones mínimas no

TABLA 1
Recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para la diabetes mellitus y el consumo de tabaco⁵¹

Evaluación del consumo de tabaco

En todos los pacientes con DM y en cada visita clínica se debe documentar en la historia el CT.

Consejo para la prevención y el abandono del CT

Todos los profesionales de la salud deben realizar un consejo antitabaco en los pacientes con DM. Este consejo debe ser sistemático, repetitivo, para prevenir el inicio del CT, sobre todo en niños y adolescentes con DM.

Entre los fumadores, el consejo para el abandono del CT debe ser integrado en la práctica médica/educativa. En cada visita se les debe preguntar si desean dejar de fumar.

Si la respuesta es *no*: se debe resaltar el riesgo de mantener el hábito y los beneficios que obtendría con su abandono.

Si la respuesta es *sí*: reforzar la decisión del cese del CT, fijar un día para el cese del tabaco e informarle de la terapia actual disponible para ayuda en el abandono del CT.

DM: diabetes mellitus; CT: consumo de tabaco.

son efectivas y por tanto serán individuos que necesiten recibir un tratamiento especializado de su tabaquismo. A estos pacientes se les debe informar del tratamiento actual disponible para la deshabituación del CT: la terapia sustitutiva con nicotina (parches, chicles, inhalador o spray nasal), y el bupropión (terapia no nicotínica), ya que este tratamiento puede utilizarse ampliamente en los pacientes con DM para cubrir la dependencia a la nicotina que estos individuos padecen. Además, el médico debe ser consciente de situaciones especiales en los pacientes con DM, que pueden afectar el éxito del abandono, como el incremento de la ingesta calórica y la ganancia ponderal; sin embargo, el beneficio del abandono del hábito supera con creces los inconvenientes que pudieran derivarse, por lo que estas situaciones no deben ser utilizadas como argumento para no intentar abandonar el CT.

Existe escasa información acerca del tratamiento del tabaquismo en pacientes con DM, pero recientemente Canga et al han publicado los resultados de un programa de deshabituación tabáquica en 280 pacientes diabéticos fumadores, comparando un programa de intervención frente a manejo habitual, en el cese del CT en pacientes con DM. Este estudio incluyó visitas de seguimiento, contacto a través del teléfono y por cartas, así como verificación de la cesación del CT reportada (cotinina). A los 6 meses de seguimiento el porcentaje de cesación fue del 17% en el grupo de intervención y del 2,3% en el otro grupo, confirmando la eficacia de un programa de intervención estructurado en la cesación del CT en pacientes con DM⁵².

En resumen, el CT se asocia con el desarrollo precoz y un peor pronóstico de las complicaciones microvasculares en los pacientes con DM. Actualmente existe evidencia del beneficio del abandono del CT sobre la morbimortalidad en estos pacientes. Por tanto, nuestros esfuerzos deben ser intensos de cara a prevenir el inicio del CT y promover su abandono. El consejo antitabaco debe de estar integrado en la práctica médica/educativa y además se deberán proporcionar programas estructurados que ayuden al paciente con DM al abandono del CT, ya que el cese del CT es la medida más coste-efectiva en la DM.

Bibliografía

1. Salleras L. 16 years against smoking in Catalonia (1982-1998). Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona, 1999.
2. Diamante Study. Renal involvement in type 1 (IDDM) diabetes in Spain. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 38:129-137.
3. Ford E, Malarcher A, Herman W, Aubert R. Diabetes mellitus and cigarette smoking: findings from 1989 National Health Interview Survey. *Diabetes Care* 1994; 17:688-692.
4. Jones J, Hedley A. Prevalence of smoking in a diabetic population: the need for action. *Diabet Med* 1987; 4:233-236.
5. Wakefield M, Wilson D, Phillips P, Kent P, Robert L, Owen N. Smoking-related beliefs and behaviour of South Australians with diabetes. *Aust J Public Health* 1995; 19:309-312.
6. Hargrave D, McMastert C, O'Hare M, Carson J. Tobacco smoke exposure in children and adolescents with diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16:31-34.
7. Shaw N, McClure R, Kerr S, Lawton K, Smith C. Smoking in diabetic teenagers. *Diabetic Med* 1993; 10:275-277.
8. Mühlhauser I, Sawicki P, Berger M. Cigarette-smoking as a risk factor for macroproteinuria and proliferative retinopathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29:500-502.
9. Bott U, Jörgens V, Grüber M, Bender R, Mühlhauser I, Berger M. Predictors of glycaemic control in type 1 diabetic patients after participation in an intensified treatment and teaching programme. *Diabetic Med* 1994; 11:362-371.
10. Ludman B, Asplund K, Norberg A. Smoking and metabolic control in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1990; 227:101-106.
11. Pomerleau O, Collins A, Shiffman S, Pomerleau C. Why some people smoke and others do not: new perspectives. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61:723-731.
12. Haire-Joshu D, Morgan G, Fisher E. Determinants of cigarette smoking. *Clin Chest Med* 1991; 12:711-725.
13. Ikeda Y, Suehiro T, Takamatsu K, Yamashita H, Tamura T, Hashimoto K. Effect of smoking on the prevalence of albuminuria in Japanese men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 36:57-61.
14. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. Risk factors for development of microalbuminuria in insulin dependent patients. A cohort study. *Br Med J* 1993; 306:135-139.
15. Chase H, Garg S, Marshall G, Berg C, Harris S, Jackson W, Hamman R. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type 2 diabetes. *JAMA* 1991; 265:614-617.
16. Forsblom C, Groop P, Ekstrand A, Totterman K, Sane T, Saloranta C, Groop L. Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21:1.932-1.938.
17. Mattock M, Barnes D, Viverti G, Keen H, Burt D, Hughes J, et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study. *Diabetes* 1998; 47:1.786-1.792.
18. Stegmayr B. A study of patients with diabetes mellitus (type 1) and end-stage renal failure: tobacco usage may increase risk of nephropathy and death. *J Int Med* 1990; 228:121-124.
19. Sawicki P, Didjurgeit U, Mühlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994; 17:126-131.
20. Biesenbach G, Grafinger P, Janko O, Zazgornik J. Influence of cigarette-smoking on the progression of clinical diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Clin Nephrology* 1997; 48:146-150.
21. Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J. Similar rate of progression in the predialysis phase in type 1 and type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplan* 1994; 9:1.097-1.102.
22. Stegmayr B, Lithner F. Tobacco and end stage diabetic nephropathy. *Br Med J* 1987; 295:581-582.
23. Cryer P, Haymond M, Santiago J, Shah S. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976; 295:573-577.
24. Hansen H, Rossing K, Jacobsen P, Jensen B, Parving H. The acute effect of smoking on systemic haemodynamics, kidney and endothelial functions in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56:392-399.
25. Green M, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers: epidemiology finding. *Am Heart J* 1986; 111:932-940.
26. Poulsen P, Ebbelohj E, Hansen K, Mogensen C. Effects of smoking on 24-h ambulatory blood pressure and autono-

- mic function in normoalbuminuric insulin-dependent diabetes mellitus patients. *American Journal Hypertension* 1998; 11:1093-1099.
27. Hansen K, Pedersen M, Christiansen J, Mogensen C. Night blood pressure and cigarette smoking. Disparate association in healthy subjects and diabetic patients. *Blood Pressure* 1994; 3:381-388.
28. Pawlik W, Jacobson E, Banks R. Actions of nicotine on renal function in dogs (42046). *Proc Soc Exp Biol Med* 1985; 178:585-590.
29. Ekberg G, Grefberg N, Larsson L, Vaara I. Cigarette smoking and glomerular filtration rate in insulin-treated diabetics without manifest nephropathy. *J Intern Med* 1990; 228:211-217.
30. Zoppini G, Targher G, Monauni T, Faccini G, Pasqualini E, Martinelli C, et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation in smokers with IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19:1.233-1.236.
31. Esmatjes E, Flores L, Lario S, Clària J, Cases A, Iñigo P, Campistol J. Smoking increases serum levels of transforming growth factor- β in diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22:1.915-1.916.
32. Wasada T, Kawahara R, Katsumori K, Naruse M, Omori Y. Plasma concentration of immunoreactive vascular endothelial growth factor and its relation to smoking. *Metabolism* 1998; 47:27-30.
33. Morgado P, Chen H, Patel V, Herbert L, Kohner E. The acute effect of smoking on retinal blood flow in subjects with and without diabetes. *Ophthalmology* 1999; 101:1.220-1.226.
34. Sowers J. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med* 1998; 158:617-621.
35. Walters D, Gatling W, Houston A, Mülle M, Julious S, Hill R. Mortality in diabetic subjects: an eleven-year follow-up of a community-based population. *Diabet Med* 1994; 11:968-973.
36. Klein R, Moss S, Klein B, MeMets D. Relation of ocular and systemic factors to survival in diabetes. *Arch Intern Med* 1989; 149:266-272.
37. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993; 16:434-444.
38. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schwanebeck U, Schmehel H, Ziegelash H, Lindner J. The DIS Group. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study. 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39:1.577-1.583.
39. Moy C, LaPorte R, Dorman J, Songer T, Orchard T, Kuller L, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus mortality. The risk of cigarette smoking. *Circulation* 1990; 82:37-43.
40. Gall M, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen F, Parving H. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44:1.303-1.309.
41. Mattock M, Morrish N, Viberti G, Keen H, Fitzgerald A, Jackson G. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1999; 41:736-741.
42. Biesenbach G, Zazgornik J. Influence of smoking on the survival rate of diabetic patients requiring hemodialysis. *Diabetes Care* 1996; 19:625-628.
43. The DCCT Research Group. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1992; 15:886-894.
44. Giugliano D, Ceriello A. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19:257-267.
45. Chalon S, Moreno H, Benowitz N, Hoffman B, Blaschke T. Nicotine impairs endothelium-dependent dilation in humans veins *in vivo*. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67:391-397.
46. Higman D, Greenhalgh R, Powell J. Smoking impairs endothelium-dependent relaxation of saphenous vein. *Br J Surg* 1993; 80:1.242-1.245.
47. Nilsson T, Lithner F. Glycemic control, smoking habits and diabetes duration affect the extrinsic fibrinolytic system in type 1 diabetes patients but microangiopathy does not. *Acta Med Scand* 1988; 224:123-129.
48. Nitenberg A, Antony I. Coronary vascular endothelium, a common target in patients with diabetes mellitus, cigarette smoking, hypercholesterolaemia, hypertension and menopausal status. *Nephrol Dial & Transplant* 1998; 13(suppl 4): 16-19.
49. Zoppini G, Targher G, Cacciatori V, Guerriero A, Muggeo M. Chronic Cigarette smoking is associated with increased plasma circulating intercellular adhesion molecule 1 levels in young type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22:1.871-1.874.
50. Yudkin J. How can we best prolong life? Benefits of coronary risk factor reduction in non-diabetic and diabetic subjects. *Br Med J* 1993; 306:1.313-1.318.
51. American Diabetes Association. Smoking and Diabetes Care 2000; 23 (suppl 1):S63-S64.
52. Canga N, De Irala J, Vara E, Duaseo M, Ferrer A, Martínez-González M. Intervention study of smoking cessation in diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23:1.455-1.460.