

Tabac i Diabetes

Dr. Enric Esmatjes Mompó

Unitat de Diabetis

Hospital Clínic Universitari. Barcelona.

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM).

Correspondencia:

Enric Esmatjes Mompó

Servicio de Endocrinología

Hospital Clínic Universitari

C/ Villarroel 170

08036 Barcelona

Tel: +34 2279846

Fax: +34 4516638

Correo electrónico: esmatjes@Clínic.ub.es

El consum de tabac (CT) i la diabetis mellitus (DM) són dos problemes sanitaris de primera magnitud per raons òbvies, però més preocupant és quan les dues circumstàncies coincideixen en una mateixa persona¹. Avui en dia, existeixen evidències epidemiològiques, clíniques i experimentals de que el CT i la DM s'associen a l'aparició precoç i a la progressió accelerada de les complicacions micro i macrovasculars. Per altra banda, també hi ha dades que suggereixen que el cessament en l'hàbit de fumar millora el pronòstic d'aquestes complicacions.

A l'analitzar la magnitud del problema trobem que, a pesar de l'elevada freqüentació dels dispositius sanitaris, el CT per part de les persones amb diabetis és similar al de la població general^{2,3}. No obstant, val a dir que al nostre país, pel que fa referència a malalts amb diabetis tipus 1 i insuficiència renal terminal, el percentatge de no fumadors ha passat del 41% al 1999 al 65 % al 2006⁴. La prevalença del CT en malalts amb DM disminueix amb l'edat i l'evolució de la malaltia, probablement per que adquireixen major consciència del risc cardiovascular que pateixen. Amb freqüència el malalt diabètic fumador té un pitjor control metabòlic, un menor coneixement de la diabetis i un menor compliment quan es compara amb població diabètica no fumadora⁵. Per tant, el CT és un factor de risc modificable on la prevenció i l'abandonament han d'incloure's com a part fonamental del maneig crònic del malalt diabètic.

Tabaquisme i risc de diabetis.

Recentment, diversos estudis epidemiològics han permès comprovar un paper afavoridor del CT en l'aparició de la DM. Al *Physicians' Health Study*⁶ es fa ver el seguiment de 21.068 homes durant 12 anys i es van registrar 770 nous casos de DM. Després d'ajustar per a múltiples factors de risc, el risc relatiu per al desenvolupament de DM tipus 2 va ser de l'1,7 (95% d'IC: 1,3-2,3) per a fumadors actuals de ≥ 20 cigarretes/dia i d'1,5 (95% d'IC: 1,0-2,2) per a fumadors actuals de <20 cigarretes/dia comparats amb els que no havien fumat mai. De la mateixa manera a l'estudi *Nurse's Health Study*⁷, de 114.247 dones a qui se'ls va fer el seguiment durant 8 anys es van registrar 2.333 nous casos de DM tipus 2, i després d'ajustar per a múltiples factors de confusió, el risc relatiu per a desenvolupar DM tipus 2 en dones que fumaven ≥ 25 cigarretes/dia comparat amb dones que mai havien fumat va ser d'1,42 (95% d'IC: 1,18-1,72). En la mateixa línia el *Cancer Prevention Study*⁸ ha demostrat una correlació entre el tabaquisme i el risc per desenvolupar diabetis, tant en homes com en dones, risc que desapareix als 5 anys de deixar de fumar en les dones i als 10 en els homes

El mecanisme pel qual el CT incrementa el risc per a desenvolupar DM roman per ser comprés; malgrat això, alguns estudis experimentals han demostrat que el CT produeix

resistència a l'acció de la insulina als teixits perifèrics, la qual cosa, juntament amb l'estimulació de l'alliberament de les hormones contrarreguladores, provocaria que els nivells de glucosa en plasma s'incrementin en aquelles persones susceptibles per al desenvolupament de DM^{9,10}.

La informació respecte a l'efecte del tabac sobre el control metabòlic de la diabetis és escassa i generalment es refereix a malalts amb DM1, on semblaria que té un efecte negatiu. De fet, tant en estudis transversals¹¹, com en estudis prospectius¹², s'ha demostrat que els malalts fumadors tenen valors d'hemoglobina glicosilada superiors.

El paper del tabac sobre el control de la diabetis podria estar mediat per l'acció de la nicotina, encara que l'efecte dany del tabac no depèn tan sols d'aquesta droga sinó d'altres substàncies que es generen per la combustió de la cigarreta com són el monòxid de carbó, diversos oxidants, fenols i arquitraus. L'any 1993, Attvall i cols.¹³ varen demostrar que el consum agut de tabac disminueix la sensibilitat a la insulina en controls sans i de fet aquesta insulín-resistència es relaciona amb la quantitat i el temps d'exposició al tabac. En persones amb DM1 no ha pogut demostrar-se que els fumadors tinguin una menor sensibilitat a la insulina, encara que realment presenten xifres més elevades d'hormones de contrarregulació¹⁴. Pel contrari, en malalts amb DM2, utilitzant *clamps euglicèmics*, s'ha demostrat l'existència d'insulín-resistència.

Efecte del consum de tabac sobre les complicacions microangiopàtiques de la diabetis

Nombrosos estudis han valorat els efectes adversos del CT sobre la nefropatia diabètica (ND) i han establert una relació entre el CT i la prevalència i progressió d'aquesta complicació¹⁵. Mühlhauser i cols.¹⁶ van confirmar una major prevalència de macroproteinúria en DM1 fumadors (19,3%) quan se'ls va comparar amb un grup de diabètics no fumadors, d'edat, sexe i duració de diabetis similar (8,3%). En pacients amb DM2 una situació similar ha estat reportada per Ikeda i cols.¹⁷ amb una prevalència de fumadors entre els grups de pacients amb normo, micro i macroalbuminúria del 45%, 73% i 76%, respectivament. Diversos estudis han demostrat també que el CT incrementa el risc de microalbuminúria. En un estudi observacional amb un període de seguiment de 4 anys, en 148 pacients amb DM tipus 1 normoalbuminúrics i normotensos es va establir que el mal control metabòlic, l'elevació precoç de la pressió arterial i el CT estaven implicats en el desenvolupament de microalbuminúria persistent¹⁸. Per una altra banda, Chase i cols.¹⁹ en un grup de 359 pacients amb DM1 van mostrar que la prevalència de microalbuminúria era 2,8 vegades major en fumadors que en no fumadors, inclòs quan es va controlar per a possibles factors de confusió, com nivells elevats d'hemoglobina glicada. Altres estudis en pacients amb DM2 també han confirmat aquestes

dades, postulant clarament el CT com un factor de risc pel desenvolupament de microalbuminúria.^{20,21}

El CT també s'ha associat a una disminució de l'interval de temps entre l'inici de la diabetis i l'inici d'albuminúria i proteinúria. Stegmayer i cols.²² en 34 pacients amb DM i ND demostraren que els anys entre l'inici de la DM i el desenvolupament d'albuminúria persistent era menor si eren fumadors.

Diversos estudis prospectius han demostrat que el CT accelera la progressió de la ND, és a dir, la progressió des de microalbuminúria fins a proteinúria (ND establerta). Un estudi de 93 pacients amb DM1 i ND seguits durant 1 any va mostrar que la proporció de pacients amb progressió de la ND (definida per un increment de la proteinúria o disminució de l'aclariment de creatinina) va ser major en fumadors que en no fumadors¹⁹. Tanmateix, en un altre estudi de 359 pacients amb DM1 amb un seguiment mitjà de 2,4 anys va demostrar que l'excreció d'albumina urinària era més probable que s'incrementés en fumadors que en no fumadors¹⁷. En pacients amb DM2, Biesenbach i cols.²³ van objectivar que la disminució de l'aclariment de creatinina en 16 pacients amb DM tipus 2 fumadors era significativament major quan se'ls va comparar amb el grup de 20 pacients diabètics no fumadors. Per tant aquest estudi demostrà que el CT accelerava la progressió de la ND en pacients amb DM tipus 2. El CT també s'ha mostrat que accelera la progressió des de ND fins malaltia renal terminal. Aquestes dades han estat confirmades per altres estudis.^{24,25}

Tots aquests estudis consideren el CT com un factor de risc independent per al desenvolupament i progressió accelerada de la ND. Els mecanismes a través dels quals el CT exerceix els seus efectes adversos sobre la funció renal en la DM no han estat aclarits. El CT pot incidir sobre la pressió arterial, l'hemodinàmica renal i l'estrés oxidatiu, factors tots ells que poden estar involucrats en la patogènia de la ND. Clàssicament s'accepta que el fumar, tant en la població general com en pacients amb DM, té un efecte pressor agut transitori produït per l'efecte simpaticomimètic de la nicotina amb alliberament de catecolamines, cortisol, aldosterona que afecten la pressió arterial i la freqüència cardíaca (FC),^{26,27} però de forma paradoxal a aquest efecte agut, també en la població general, nombrosos estudis epidemiològics han demostrat que crònicament la pressió arterial casual és més baixa en fumadors que en no fumadors.²⁸ No obstant, aquestes dades s'han de considerar amb cautela ja que en pacients amb DM, mitjançant la monitorització ambulatoria de la pressió 24 hores, s'ha observat una mitja de 24 hores significativament més alta²⁹ i l'absència de la disminució de la pressió arterial nocturna quan eren fumadors.³⁰ Aquesta dissociació dels efectes del tabac entre individus diabètics i no diabètics podria deure's a què l'increment normal del to vagal nocturn sigui menor en els

pacients amb DM, mantenint una activitat simpàtica sostinguda, i que aquest desequilibri previngui o emmascari l'efecte hipotensiu en els pacients amb DM. És per tothom coneguda la importància de la pressió arterial en l'evolució de la malaltia renal, on fins i tot mínims increments poden afectar la seva progressió.

La nicotina té diversos efectes coneguts sobre l'hemodinàmica renal. A nivell experimental la nicotina infosa dintre de l'artèria renal produeix un increment del filtrat glomerular, excreció de sodi, clor i orina, i aquest efecte va demostrar-se que era mitjançat per l'alliberament de catecolamines³¹ i no podem oblidar que un esdeveniment inicial en la patogènia de la ND és la hiperfiltració glomerular. Ekberg i cols.³² van reportar en diabètics insulíndependents una major prevalència d'hiperfiltració glomerular (41% en front del 18%) en fumadors quan se'ls va comparar amb no fumadors; tanmateix van demostrar que el filtrat glomerular estava directament relacionat amb la magnitud del CT. L'increment de FG induït pel fumar podria tenir un paper en la patogènia de la hiperfiltració glomerular i actuar així com a potencial mediador de la progressió de la ND.

A la DM existeix un increment en la formació de radicals lliures d'oxigen i el fum del tabac és conegut que conté nombrosos oxidants. S'ha reportat que en els pacients amb DM fumadors existeixen uns nivells incrementats de productes derivats de la peroxidació lipídica³³ i recentment s'ha hipotetitatzat que l'efecte advers del CT en la ND podria produir-se mitjançant el dany oxidatiu a nivell glomerular o promovent la síntesi de factors involucrats en el desenvolupament de la ND. El factor beta de transformació del creixement (TGF β 1) és una citoquina profibrogenètica i existeix nombrosa evidència de la seva importància com a mediador de la hipertròfia renal i de l'expansió de la matriu extracel.lular en la ND. Esmatjes i cols.³⁴ van demostrar una associació entre el CT i els nivells incrementats del TGF β 1 en pacients amb DM, suggerint que el CT podria ampliar l'efecte de la hiperglucèmia sobre la producció del TGF β 1, la qual cosa explicaria la major prevalència de ND en pacients amb DM fumadors³¹. Per altra banda, estudis experimental fets amb cèl.lules mesangials de ratolí, han demostrat que la seva incubació amb extracte de fum de tabac augmenta la seva secreció de TGF β 1 i de isoprostans.³⁵

Pel que fa a retinopatia diabètica (RD), la relació del CT amb el seu desenvolupament és menys definida que per a la ND. Malgrat això, existeix informació vàlida d'una pitjor evolució de la RD en diabètics fumadors^{14,17}. S'ha fet la hipòtesi de que el CT disminueix el fluxe sanguini a nivell de la retina, creant un ambient hipòxic (isquèmic), que al mateix temps és el principal estímul per a la síntesi del factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF) responsable de la neoangiogènesi que s'observa a la RD proliferativa^{36,37}.

Efecte del consum de tabac sobre la macroangiopatía diabètica

La diabetis incrementa clarament la prevalença de la malaltia cardiovascular i empitjora el seu pronòstic, havent-se demostrat que el CT és un factor que ho potencia. Així, en *l'estudi Wisconsin*³⁸, efectuat en 996 malalts amb DM1 i en 1370 amb DM2, la mortalitat va ser més gran en els subjectes fumadors (2,4 i 1,6 vegades, respectivament), fet que també va observar-se en el *Multiple Risk Factor Intervention trial (MRFIT)*³⁹, on a més va demostrar-se una relació entre la mortalitat i la magnitud del CT (Figura 1).

L'increment de la malaltia cardiovascular en els malalts amb diabetis fumadors podria ser la conseqüència de l'efecte arterioscleròtic de la hiperglicèmia per una banda i de la nicotina i el fum del tabac per l'altra, especialment pel que fa referència a la seva capacitat oxidativa. En aquest sentit s'ha descrit que els radicals tòxics de la fase gasosa del tabac disminueixen la síntesi endotelial d'òxid nítric, produint una alteració en la relaxació endoteli-dependent de les artèries⁴⁰, que és el primer signe clínic de disfunció endotelial i per tant d'aterosclerosi precoç. També s'ha descrit un efecte advers del CT sobre el perfil aterogènic, que es caracteritza per uns nivells elevats de VLDL, triglicèrids i disminució de l'HDL⁴¹.

Deshabitució tabaquica

El benefici del deixar de fumar és inqüestionable. Per exemple, amb dades de l'estudi MRFIT³⁷, això implicava una prolongació de la vida de tres anys, essent la intervenció més cost-efectiva en les persones amb diabetis. Aquest benefici és especialment evident quant existeix nefropatía^{17,23}.

Per tot l'esmentat és fonamental que els professionals sanitaris que envolten les persones amb diabetis tinguin una actitud totalment activa per aconseguir que els malalts que fumen deixin de fer-ho i evitar que nous malalts s'iniciïn en l'hàbit. En aquest sentit l'American Diabetes Association⁴² fa unes clares recomanacions per abordar la prevenció i l'abandonament del CT (Taula 1). Com en tota activitat sanitària, l'èxit estarà molt relacionat amb la seva estructuració. En primer lloc s'ha de recollir a la història clínica del malalt les característiques del CT, de la dependència a la nicotina i de l'interès del malalt per deixar de fumar. El consell respecte a la importància d'abandonar el consum del tabac ha d'efectuar-se en cada visita, de forma breu, amigable, però sobre tot individualitzada. Després de l'acceptació per part del malalt per a deixar de fumar, i de pactar una data, és fonamental proporcionar un suport adequat, que inclourà des de donar resposta a les consultes que puguin plantejar-se, fins a mantenir un

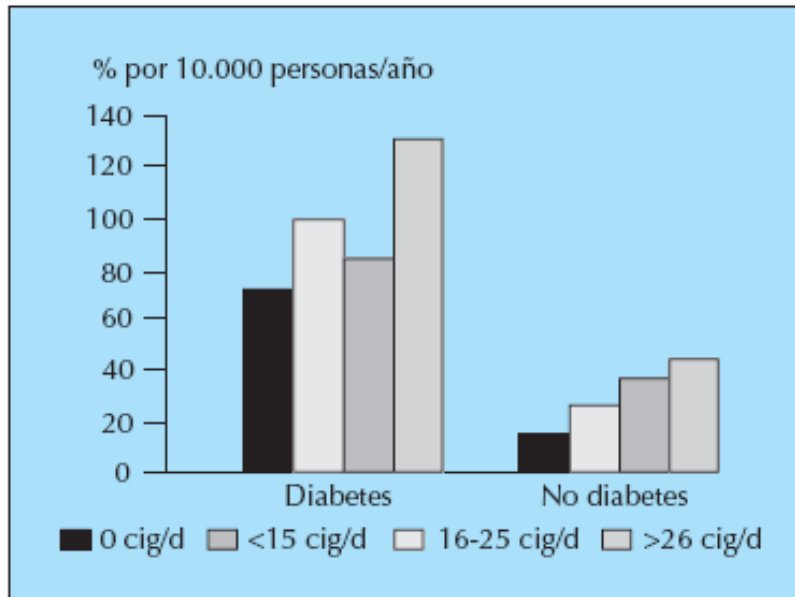
freqüent contacte telefònic per a reforçar el procés o inclús la possibilitat d'utilitzar teràpia substitutiva amb nicotina o bupropion.

Idealment, el consell respecte al consum de tabac ha d'estar integrat en el programa d'educació diabetològica que rep el malalt. Aquest consell s'ha de reforçar amb dades que siguin importants per al malalt com el conèixer que en DM1 el fumar implica un risc d'aparició de microalbuminúria similar al que tindria un no fumador amb una HbA1c un 1% més elevada⁴³, o que amb dotze setmanes d'abstinència poden normalitzar-se pràcticament els nivells TGFβ1 i d'isoprostans⁴⁴. Si això es fa amb rigor, de forma estructurada i diferenciada dels altres temes, poden assolir-se percentatges d'abandonament similars a les que s'obtenen en unitats específiques de deshabitució tabàquica⁴⁵.

En resum, CT en les persones amb diabetis té una prevalença similar a la població general, existint suficients evidències científiques del seu paper nociu en l'aparició i progressió de les complicacions micro i macrovasculars. Abandonar el CT té un clar benefici per al pronòstic de les persones amb diabetis, fet que justifica l'esforç dels professionals implicats en la seva cura per aconseguir-ho.

FIGURA 1

Mortalitat cardiovascular en relació al consum de cigarretes/dia en homes amb i sense diabetis mellitus tipus 2. Estudi MRFIT³⁹



TAULA 1

Recomanacions de la American Diabetes Association per la diabetis i el consum de tabac⁴²

Avaluació del consum de tabac

A tots els malats amb DM ha de fer-se una documentació sistemàtica del CT.

Consell per a la prevenció i la cessació en el CT

- Tots els professionals de la salut han de realitzar consell antitabac en els malalts amb DM.
 - Aquest consell serà sistemàtic, repetit, per a prevenir l'inici en el CT, especialment en nens i adolescents menors de 21 anys.
 - Entre els fumadors, el consell per l'abandonament del CT ha d' estar integrat a la pràctica mèdica/educativa.
 - A cada visita ha de plantejar-se el desig de deixar de fumar. Si la resposta és *no*: s'ha de ressaltar el risc de mantenir l'hàbit i els beneficis que s'obtidria amb el seu abandonament. Si la resposta és *sí*: reforçar la decisió de la cessació del CT, fixar un dia per a la cessació i informar-li de la teràpia farmacològica actual disponible per a ajudar-lo.
-

CT: consum de tabac

Referències

- ¹ Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2003;45:405-413.
- ² Ford ES, Malarcher AM, Herman WH et al. Diabetes mellitus and cigarette smoking. Findings from the 1998 National Health Interview Survey. *Diabetes Care* 1994;17:688-692
- ³ Gill GV, Rolfe M, MacFarlane IA et al. Smoking habits of black South African patients with diabetes mellitus. *Diabet med* 1996;13:996-9
- ⁴ Rueda S, Fernández C, Nicolau J, Ricart MJ, Esmatjes E. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with type 1 diabetes in end-stage renal disease: changes in trend from 1999 to 2006. *Journal of Diabetes Complications* 2008; mar 19 (Epub ahead of print)
- ⁵ Bott U, Jörgens V, Grüber M, Bender R, Mülhauser 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.
- ⁶ Manson J, Ajani U, Liu S, Nathan D, Hennekens C. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med* 2000; 109:538-42.
- ⁷ Rimm E, Manson J, Stampfer M et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes women. *Am J Public Health* 1993;83:211-4.
- ⁸ Will JC, Galuska DA, Ford ES et al. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2001;30:540-6.
- ⁹ Facchini F, Hollenbeck C, Jeppesen J, Chen Y, Reaven G. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992;339:1128-30.
- ¹⁰ 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;295:573-7
- ¹¹ Lundman BM, Asplund K, Norberg A. Smoking and metabolic control in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1990;227:10-6.
- ¹² DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am j Physiol* 1979;237:E214-E223.
- ¹³ Attvall S, Fowelin J, Lager I et al. Smoking induces insulin-resistance a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 1993;233:327-32.
- ¹⁴ Helve E, Yki-Jarvinen H, Kovisto VA. Smoking and insulin sensitivity in type I diabetic patients. *Metabolism* 1986;35:874-7.
- ¹⁵ Cignarelli M, Lamacchia O, Paolo S, Gesualdo L. Cigarette smoking and kidney dysfunction in diabetes mellitus. *J Nephrol* 2008;21:180-9.
- ¹⁶ Mülhauser 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.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ 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.
- ²¹ 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.
- ²² 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.
- ²³ 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.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ Stegmayr B, Lithner F. Tobacco and end stage diabetic nephropathy. *Br Med J* 1987; 295:581-582.
- ²⁶ 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.

-
- ²⁷ 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.
- ²⁸ Green M, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers: epidemiology finding. *Am Heart J* 1986; 111:932-940.
- ²⁹ Poulsen P, Ebbelohj E, Hansen K, Mogensen C. Effects of smoking on 24-h ambulatory blood pressure and autonomic function in normoalbuminuric insulin-dependent diabetes mellitus patients. *American Journal Hypertension* 1998; 11:1093-1099.
- ³⁰ 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.
- ³¹ Pawlik W, Jacobson E, Banks R. Actions of nicotine on renal function in dogs (42046). *Proc Soc Exp Biol Med* 1985; 178:585-590.
- ³² 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.
- ³³ 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.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ Mur C, Clària J, Rodela S, Lario S, Campistol JM, Titos E, Iñigo P, Cases A, Abián J, Esmatjes E. Cigarette smoke concentrate increases 8-epi-PGF 2α and TGF β secretion in rat mesangial cells. *Life Sci.* 2004; 18;75(5):611-21.
- ³⁶ 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.
- ³⁷ 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.
- ³⁸ 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.
- ³⁹ 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.
- ⁴⁰ 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.
- ⁴¹ Higman D, Greenhalgh R, Powell J. Smoking impairs endothelium-dependent relaxation of saphenous vein. *Br. J Surg* 1993; 80:1.242-1.245.
- ⁴² American Diabetes Association. Position Statement. Smoking and Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (suppl 1):S74-S75.
- ⁴³ Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001 Dec;50:2842-9.
- ⁴⁴ Flores J, Vidal M, Abian J, Cases A, Campistol J.M, Lario S, Esmatjes E. The effects of smoking and its cessation on 8-epiPGF 2α and transforming growth factor beta- 1 in Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2004;21:285-9
- ⁴⁵ 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.