

**DIABETES
Y TABACO**



- La prevalencia del consumo de tabaco en población DM es muy similar a la de la población no diabética¹:
 - DM 1: 55.2% son fumadores (activos + ex-fumadores)².
 - DM 2: 31.1% de los hombres y 6.2% de las mujeres (fumadores activos)³.
- El diagnóstico de la enfermedad no actúa como fuerza disuasoria para prevenir el inicio del consumo de tabaco⁴.
- Esto es debido a que causa **adicción**.
- La **nicotina** ha sido identificada como la sustancia presente en el humo de tabaco que causa la adicción. Sólo tarda de 7 a 10 s en alcanzar el cerebro causando efectos euforizantes, sedativos y ansiolíticos, así como modificaciones neuro-hormonales que actuarán en conjunto para producir la adicción.
- La prevalencia del tabaquismo en DM disminuye:
 - con la edad.
 - con el tiempo de evolución de la enfermedad.
 La causa probable es el incremento de mortalidad asociada con la combinación DM + tabaco.
- Estereotipo del paciente diabético fumador^{5,6}:
 - Peor control metabólico.
 - Menor conocimiento acerca de la diabetes.
 - Menor cumplimiento terapéutico.

1. Meneses L, Esmatjes Mompó E. *Importancia del tabaco en el desarrollo del daño vascular en la diabetes mellitus*. Hipertensión 2001; 18(7):320-326.

2. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 38:129-137.

3. *Relation of Smoking with Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients with Diabetes Mellitus, A Meta-Analytic Review*. Circulation. 2015;132:1795-1804.

4. *Smoking in diabetic teenagers*. Diabetic Med 1993; 10:275-277.

5. *Predictors of glycaemic control in type 1 diabetic patients after participation in an intensified treatment and teaching programme*. Diabetic Med 1990; 7:362-371.

6. *Smoking and metabolic control in patients with insulin-dependent diabetes mellitus*. J Intern Med 1990; 227:101-106.

**LA DIABETES CAUSA
DISFUNCIÓN VASCULAR**

Es un ***FR independiente*** para el desarrollo de ***arteriosclerosis*** que predispone al desarrollo de ***complicaciones crónicas*** en las pequeñas y grandes arterias:

- Las complicaciones macroangiopáticas son la causa de muerte más frecuente en el paciente con DM (65-80% de los exitus).
- Lesiones macrovasculares con mayor morbi-mortalidad:
 - Coronarias.
 - Carótidas.
 - Arterias de miembros inferiores.
- La prevalencia de ECV es 3 veces mayor en diabéticos¹.
- Los eventos macrovasculares son más graves y de peor pronóstico en los pacientes diabéticos.

(1) Walters D, Gatling W, Houston A, Mulle 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.

- **DM 2:**

- Aumenta de 2 a 4 veces el riesgo de ECV.
- Se asocia con frecuencia a otros FRCV: HTA, DL aterogénica, tabaco.
- Suelen desarrollar CI en la 5ª o 6ª décadas de la vida.

- **DM 1:**

- A menudo carecen de FRCV tradicionales.
- El tiempo de evolución de la DM es el factor de riesgo más importante de CI.
- El principal marcador de CI en estos pacientes es la nefropatía diabética:
 - DM 1 sin proteinuria: x 4 el RCV de la población general.
 - DM 1 con MAU (+): x 8 el riesgo de CI de población general.
 - DM 1 con proteinuria: x 37 el RCV de población general.

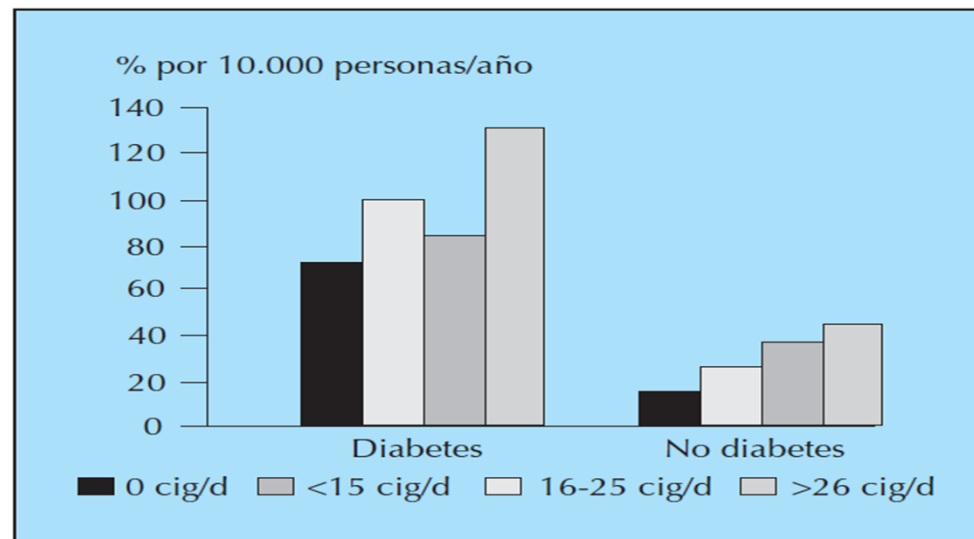
- La DM es un factor de riesgo independiente de ictus (x 2.5 – 3.5).

- La EVP afecta al 20% de los pacientes diabéticos:

- La DM es un factor contribuyente en >50% de las amputaciones no traumáticas de MMII.
- La DM x 40 el RR de amputación de MMII.

**EFEECTO DEL TABACO
SOBRE LAS
COMPLICACIONES
VASCULARES DE LA DM**

- Se ha demostrado un efecto aditivo del tabaco en el incremento de las complicaciones de origen CV en DM.
- La mortalidad en diabéticos fumadores es mayor que en diabéticos no fumadores (RR 2.4 en DM 1 y 1.6 en DM 2)¹.
- El efecto deletéreo es dosis dependiente.



Mortalidad cardiovascular en relación a cigarrillos/día en varones con y sin diabetes mellitus tipo 2. Estudio *Multiple Risk Factor Intervention Trial*²

1) 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.

2) 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; 16:434-44

Además de su acción tóxica directa sobre el endotelio, el tabaco actúa modificando la acción de otros FRCV en la DM

- **Sobre la TA:**

- En no-DM:

- Efecto presor agudo transitorio por acción simpaticomimética de la nicotina¹:
 - Liberación de catecolaminas.
 - Aumento de secreción de cortisol.
 - Estímulo a la liberación de aldosterona.
 - La TA es más baja en fumadores que en no fumadores² por efecto crónico.

- En DM (estudiado con MAPA):

- Menor incremento del tono vagal nocturno.
 - Actividad simpática sostenida.
 - Esto causa:
 - TA media más alta³.
 - Patrón no-deeper⁴.

- **Sobre los lípidos:**

- Produce un perfil aterogénico (elevación de LDL, VLDL y triglicéridos y disminución de HDL)⁵.

(1) 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.

(2) Green M, Jucha E, Luz Y. *Blood pressure in smokers and nonsmokers: epidemiology finding*. Am Heart J 1986; 111:932-940.

(3) 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.

(4) 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.

(5) The DCCT Research Group. *Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM*. Diabetes Care 1992; 15:886-894.

- Se ha observado un aumento de la **resistencia a la insulina** en los fumadores.
- En DM 2, la ingestión de nicotina reduce importantemente la sensibilidad a la insulina (uso de chicles de nicotina por periodos prolongados).
- Parece que la nicotina contribuye al desarrollo del síndrome metabólico por alteración de la sensibilidad a la insulina¹.
- Mecanismos²:
 - Efectos neuro-endocrinos:
 - Aumenta la liberación de ACTH (y, consecuentemente, de cortisol).
 - Aumenta la AVP.
 - Aumenta la GH.
 - Aumenta la PRL.
 - Inhibe la la secreción de insulina por la célula β .

argher G. ¿Cómo influye el tabaco sobre la sensibilidad a la insulina? Número especial. Diabetes Voice 2005;50:23-25.

Martín Ruiz A, Rodríguez Gómez I, Robio C, Revert C y Hardisson A. *Efectos tóxicos del tabaco*. Revista de Toxicología 2004. 21(2-3):64-71.

- El ***estrés oxidativo*** es el factor más importante en la patogenia de las complicaciones vasculares de la DM¹. El tabaco lo aumenta²:
 - Incrementa la peroxidación lipídica.
 - Reduce los niveles plasmáticos de enzimas antioxidantes.
 - Disminuye la síntesis endotelial de NO (explicaría la arterioesclerosis acelerada que se observa en pacientes con DM fumadores).
- El tabaco produce un ***estado trombogénico*** por disminución de la producción de prostaciclina³:
 - Hipercoagulabilidad.
 - Mayor agregabilidad plaquetaria.
- Se ha asociado con el ***incremento de moléculas de adhesión***, principalmente moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM1), consideradas marcadores de disfunción endotelial y de mayor riesgo de enfermedad CV⁴.

Giugliano D, Ceriello A. *Oxidative stress and diabetic vascular complications*. Diabetes Care 1996; 19:257-267.

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.

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.

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.

**Todo ello causa
complicaciones
microvasculares...**

MECANISMOS DEL DAÑO RENAL POR TABACO EN LA DM

- Incremento de la TA.
- *Hiperfiltración* glomerular por incremento del FG mediado por nicotina.
- Incremento en la formación de *radicales libres de O₂* y otros *agentes oxidantes*.
- Incremento del efecto de la hiperglucemia sobre los niveles de *TGF1-β*:
 - Citoquina pro-fibrogenética.
 - Mediador de la hipertrofia renal.
 - Causa de la expansión de la matriz extracelular en la ND.

- El tabaco es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de MAU tanto en DM 1 como en DM 2:
 - Mayor prevalencia de fumadores entre los diabéticos con MAU (+):
 - En DM 1, 19.3% vs 8.3%¹.
 - En DM 2²:
 - con normoalbuminuria: 45%.
 - con microalbuminuria: 73%.
 - con macroalbuminuria: 76%.
- Disminución del intervalo de tiempo entre el inicio de la diabetes y el inicio de albuminuria y proteinuria³.
- Aceleración de la progresión de la nefropatía diabética⁴ (riesgo de llegar a IRC terminal⁵: x22).

1) Mühlhauser I, Sawicki P, Berger M. *Cigarette-smoking as a risk factor for macroproteinuria and proliferative retinopathy in type 1 (insulin-dependet) diabetes*. Diabetología 1986; 29:500-502.

2) 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.

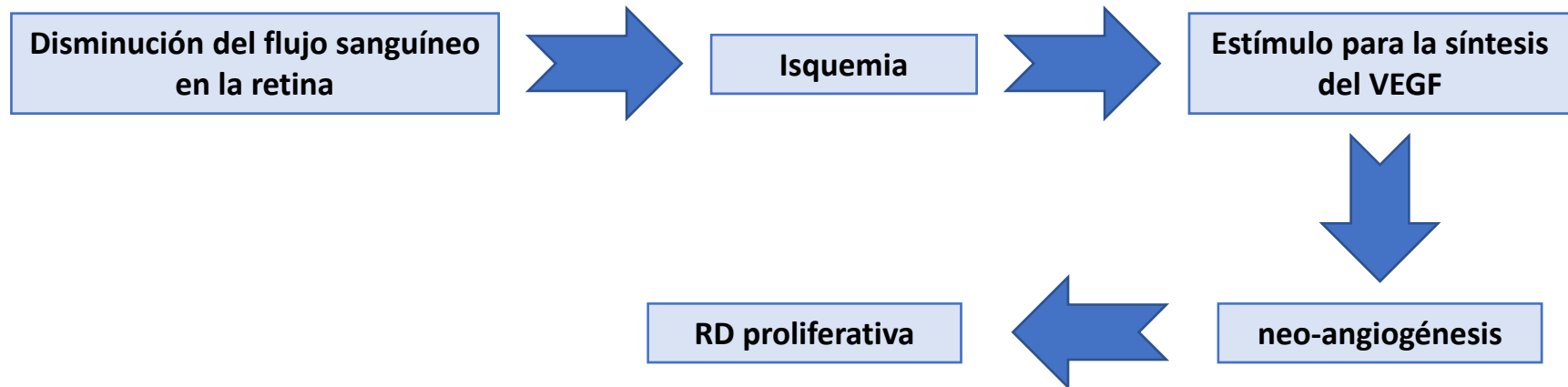
3) Stegmayr B. *A study of patients with diabetes mellitus (type 1) and end-stage renal failure: tobacco usage may increase risk of nephropathy and death*. J Int Med 1990; 228:121-124.

4) 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.

5) Stegmayr B, Lithner F. *Tobacco and end stage diabetic nephropathy*. Br Med J 1987; 295:581-582.

RETINOPATÍA DM

- la relación del consumo de tabaco con su desarrollo es menos definida que para la ND.
- Sin embargo, la RD evoluciona más rápidamente en diabéticos fumadores¹.
- Mecanismo propuesto²:



(1) Mühlhauser I, Sawicki P, Berger M. *Cigarette-smoking as a risk factor for macroproteinuria and proliferative retinopathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes*. Diabetología 1986; 29:500-502.

(2) 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.

Neuropatía DM

- Se considera al Tabaco como un posible factor de riesgo para ella.
- La relación no parece directamente causal, pero sí fruto de una compleja interacción entre:
 - Neurotoxinas: diferentes sustancias del tabaco, entre ellas la nicotina, que tienen efecto tóxico directo sobre las fibras nerviosas.
 - Cambios metabólicos inducidos por el Tabaco.
 - Lesión vascular de los *vasa nervorum*.

[1] Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q, Drash AL, Becker DJ, LEWIS H, Kuller LH, Greene DA, Orchard TJ. *Epidemiological Correlates of Diabetic Neuropathy Report From Pittsburgh*. *Epidemiology of Diabetes Complications Study*. *Diabetes* 1989. 38:1456-1461.

...y macrovasculares.

- Un meta-análisis reciente¹ encuentra que el tabaquismo activo se asocia con un incremento significativo del riesgo para mortalidad total y para eventos cardio-vasculares en los paciente diabéticos.
- Así mismo, el cese del hábito tabáquico se asocia a una reducción del riesgo en comparación con el de los fumadores activos.
- Estos hallazgos ofrecen una fuerte evidencia para recomendar dejar de fumar a los pacientes diabéticos.

RR atribuible al tabaco en DM

EVENTO	DM 1 + DM 2					
	RR (IC 95%)			COHORTES INCLUIDAS EN EL META-ANÁLISIS		
	EX-FUMADORES	FUMADORES	Combinado	Nº ESTUDIOS	n	Nº DE EVENTOS
MORTALIDAD TOTAL	1.19 (1.11-1.28)	1.62 (1.49-1.76)	1.55 (1.46-1.64) 1.77 – 1.53	48	1132700	109966
MORTALIDAD CV	1.15 (1.00-1.32)	1.43 (1.18-1.73)	1.49 (1.29-1.71) 1.91 – 1.44	13	37550	3163
ENFERMEDAD CV TOTAL	1.09 (1.05-1.13)	1.55 (1.30-1.86)	1.44 (1.34-1.54) 22.26 – 1.42	16	1028982	94929
ENFERMEDAD CORONARIA	1.14 (1.00-1.30)	1.47 (1.29-1.69)	1.51 (1.41-1.62) 1.33 – 1.56	21	1009457	38752
ICTUS	1.04 (0.87-1.23)	1.54 (1.26-1.88)	1.54 (1.41-1.69) 1.39 – 1.55	15	1013724	33170
EVP	-	-	2.15 (1.63-2.85)	3	3604	616
FALLO CARDIACO	-	-	1.43 (1.19-1.72)	4	896082	27868

Fracción Poblacional Atribuible en DM

2

	MORTALIDAD T	MORTALIDAD CV	ENFERMEDAD CV T	ENFERMEDAD CORONARIA	ICTUS
HOMBRES	14.6	13.2	12.0	13.7	14.4
MUJERES	3.3	2.9	2.7	3.1	3.2

**Es fundamental evitar y
tratar el tabaquismo en la
diabetes**

Recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para la diabetes mellitus y el consumo de tabaco.

(DM: diabetes mellitus; CT: consumo de tabaco)

La Asociación Americana de Diabetes (ADA)¹ 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.

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.

(1) American Diabetes Association. *Smoking and Diabetes Care*

2000; 23 (suppl 1):S63-S64.

El tratamiento del tabaquismo se basa en 2 actuaciones:

- **Consejo anti-tabaco:**

- Los pacientes con DM deben ser aconsejados por todos los profesionales de la salud para que no inicien el CT.
- El 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.

- **Tratamiento farmacológico:**

- Terapia sustitutiva con nicotina:
 - Parches.
 - Chicles.
 - Inhalador.
 - Spray nasal.
- Bupropión.

CONCLUSIONES

- A pesar de los efectos nocivos bien documentado del tabaco, su uso continúa siendo muy habitual.
- El principal problema es que produce **adicción**.
- El tabaquismo es un **FRCV modificable**.
- La **prevención** de su consumo y el **abandono** del mismo **deben ser incluidos en el tratamiento de la DM**.
- El cese del hábitos de fumar en pacientes con DM prolongaría la expectativa de vida aproximadamente 3 años¹.
- Se ha observado una reducción de la excreción de albúmina urinaria en pacientes DM 1 fumadores que dejan el hábito, sugiriendo un efecto beneficioso para el riñon del cese del consumo de tabaco².
- Se ha observado que la mortalidad al año de alcanzar la IRC terminal fue significativamente menor en ex-fumadores que en fumadores³.
- **El cese del consumo de tabaco es la intervención más coste-efectiva en la DM.**

(1) 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.

(2) 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.

(3) Stegmayr B, Lithner F. *Tobacco and end stage diabetic nephropathy*. Br Med J 1987; 295:581-582.

GRACIAS