

# El tabaquismo, la obesidad y la distribución de la grasa corporal se asocian de manera independiente con la resistencia a la insulina y con otros factores de riesgo cardiovascular

I. Martín Timón<sup>a</sup>, I. Secades<sup>a</sup> y J. I. Botella Carretero<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Endocrinología y Nutrición. Clínica Nuestra Señora de América. Madrid. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

**Fundamento y objetivos.** En los últimos años se ha asociado el tabaquismo con la resistencia a la insulina. Sin embargo, algunos estudios han mostrado que dicho efecto desaparece cuando se tienen en cuenta factores de confusión tales como la edad, el género, el índice de masa corporal (IMC) o el índice cintura-cadera (ICC). El objetivo de este estudio fue el de investigar la influencia relativa del tabaquismo, la obesidad y la distribución de la grasa corporal en la resistencia a la insulina y en otros factores de riesgo cardiovascular.

**Pacientes y método.** Casos y controles pareados por edad, género y grado de obesidad. Evaluación antropométrica y bioquímica, determinando el IMC, ICC, perfil lipídico y grado de resistencia a la insulina valorada por el método HOMA (Homeostasis Model Assessment).

**Resultados y conclusiones.** Participaron un total de 126 pacientes, 52 fumadores y 74 no fumadores. De ellos, 22 (17,5%) tenían normopeso, 49 (38,9%) sobrepeso y 55 (43,7%) obesidad. En el análisis multivariante mediante regresión lineal se demostró una asociación de la resistencia a la insulina con el ICC ( $\beta = 0,414$ ,  $p < 0,001$ ), el IMC ( $\beta = 0,211$ ,  $p = 0,012$ ), el número de cigarrillos consumidos por día ( $\beta = 0,200$ ,  $p = 0,011$ ) y las concentraciones séricas de triglicéridos ( $\beta = 0,241$ ,  $p = 0,007$ ) ( $R = 0,628$ ,  $F = 13,841$ ,  $p < 0,001$ ). También existió una asociación independiente de las concentraciones séricas de triglicéridos con el número de cigarrillos. Por tanto, el tabaquismo, la obesidad y la distribución de la grasa corporal se asocian de manera independiente con la resistencia a la insulina y el perfil lipídico.

**PALABRAS CLAVE:** tabaquismo, resistencia a la insulina, factores de riesgo cardiovascular, obesidad.

Martín Timón I, Secades I, Botella Carretero JI. El tabaquismo, la obesidad y la distribución de la grasa corporal se asocian de manera independiente con la resistencia a la insulina y con otros factores de riesgo cardiovascular. *Rev Clin Esp.* 2007;207(3):107-11.

Smoking, obesity and body fat distribution are independently associated with insulin resistance and other cardiovascular risk factors

**Background and aim.** In recent years, smoking has been shown to increase insulin resistance. However, other studies have failed to demonstrate this association after correcting for confounding factors such as age, gender, body mass index (BMI) or waist to hip ratio (WHR). This study was conducted to elucidate the relative contributions of smoking, obesity and body fat distribution on insulin resistance and other cardiovascular risk factors. **Patients and methods.** Cases and controls matched for age, gender and degree of obesity. Evaluations included anthropometrical and biochemical assessments with body mass index (BMI), waist to hip ratio (WHR), lipid profiles and insulin resistance determined by HOMA (Homeostasis Model Assessment).

**Results and conclusion.** A total of 126 patients (52 smokers and 74 non-smokers) participated in the study. Of all the patients, 22 (17.5%) were lean, 49 (38.9%) overweight and 55 (43.7%) obese. Multivariate stepwise linear regression showed an association of WHR ( $\beta = 0.414$ ,  $p < 0.001$ ), BMI ( $\beta = 0.211$ ,  $p = 0.012$ ), the number of smoked cigarettes per day ( $\beta = 0.200$ ,  $p = 0.011$ ) and serum triglycerides levels ( $\beta = 0.241$ ,  $p = 0.007$ ) on insulin resistance ( $R = 0.628$ ,  $F = 13.841$ ,  $p < 0.001$ ). An independent effect of smoking on triglycerides levels was also shown. Therefore, smoking, obesity and body fat distribution are independently associated with insulin resistance and lipid profile.

**KEY WORDS:** smoking, insulin resistance, cardiovascular risk factors, obesity.

## Introducción

La aterosclerosis constituye una de las principales causas de morbimortalidad en los países desarrollados y, entre los principales factores de riesgo cardiovascular<sup>1</sup>, el tabaquismo es uno de los mayores determinantes de la enfermedad aterosclerótica<sup>2</sup>, con una pre-

Correspondencia: J. I. Botella Carretero.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. de Colmenar km 9,100.  
28034 Madrid.  
Correo electrónico: jbotella.hrc@salud.madrid.org

Aceptado para su publicación el 8 de septiembre de 2006.

valencia en torno al 30% en nuestro país<sup>3</sup>. En los últimos años, diversos estudios han demostrado que fumar agrava la resistencia a la insulina<sup>4</sup> y empeora el perfil lipídico en los pacientes diabéticos<sup>5,6</sup>, pero además los efectos del tabaquismo sobre la resistencia a la insulina se han objetivado también en individuos no diabéticos<sup>7,8</sup>.

Recientemente el tabaquismo ha demostrado ser un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2<sup>9-11</sup> y se ha propuesto un efecto independiente del tabaco sobre la resistencia a la insulina como causa para el desarrollo de dicha patología y también del síndrome metabólico<sup>12-14</sup>. Sin embargo, otros estudios no fueron capaces de demostrar la asociación entre tabaquismo y resistencia a la insulina tras corregir los resultados por importantes factores de confusión tales como la edad, el género, la obesidad y la distribución de la grasa corporal<sup>15-17</sup>.

Por otro lado, si bien algunos estudios muestran que el abandono del tabaquismo disminuye la resistencia a la insulina<sup>18,19</sup>, otros autores sugieren que el incremento ponderal asociado a la deshabitación tabáquica puede contrarrestar dicho efecto<sup>20,21</sup>, llegando incluso a evitar la eficacia de las medidas preventivas sobre la diabetes mellitus tipo 2 en los fumadores<sup>22</sup>. Además, es posible que otros factores existentes en los fumadores, tales como el grado de obesidad<sup>23</sup>, la adiposidad abdominal<sup>24</sup> y el incremento de esta última como consecuencia de la deshabitación tabáquica<sup>23</sup>, sean más importantes que el efecto directo del tabaco sobre la resistencia a la insulina.

Por tanto, el objetivo del presente estudio es evaluar la influencia relativa del tabaquismo, la obesidad y la distribución de la grasa corporal sobre la resistencia a la insulina y otros factores de riesgo cardiovascular, mediante un estudio de casos y controles en el que comparamos un grupo de fumadores con otro de no fumadores pareados por edad, género y grado de obesidad, para evitar los posibles efectos de confusión presentes en muchos de los estudios previos anteriormente citados.

## Pacientes y método

Inicialmente se evaluaron ciento cincuenta enfermos que acudieron por primera vez a nuestras consultas para pérdida de peso o consejo dietético. Aquellos con enfermedad renal, hepática o cardíaca fueron excluidos, así como los que se encontraban en tratamiento con fármacos que alteraran la sensibilidad a la insulina. La historia previa de dislipemia, hipertensión o diabetes mellitus fue también un criterio de exclusión. Todos los pacientes susceptibles de ser incluidos en el estudio que dieron su consentimiento fueron reclutados y los pacientes fumadores fueron pareados por género, edad y grado de obesidad con los no fumadores. Para favorecer el reclutamiento se decidió una proporción mujeres:varones de 2:1, dado que en nuestra experiencia previa las mujeres consultaban más frecuentemente para recibir consejos dietéticos<sup>23</sup>. Todos los pacientes fueron evaluados antropométrica y bioquímicamente. También fue registrado el número de cigarrillos consumidos al día. Tras dicha evaluación dos pacientes fueron excluidos por presentar glucemia basal alterada (dos fumadores), seis por dislipemia (cinco fumado-

res y un no fumador), uno por hipertensión (fumador) y quince por no continuar el seguimiento en consulta (todos ellos fumadores). Un total de ciento veintiséis enfermos (cincuenta y dos fumadores y setenta y cuatro no fumadores) fueron incluidos para el análisis final. El estudio fue realizado de acuerdo con la declaración de Helsinki, y se obtuvo consentimiento informado de todos los enfermos.

## Determinaciones antropométricas y bioquímicas

Se determinaron el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC) y el índice cintura-cadera (ICC). La presión arterial fue valorada tras realizar la media de dos determinaciones manuales con un esfigmomanómetro de mercurio en sedestación. Tras un ayuno de 12 horas se extrajeron muestras sanguíneas para la evaluación de la función renal y hepática, la determinación de la glucemia plasmática y el perfil lipídico mediante un Analizador Automatizado Abbott Aeroset (Abbott Laboratories, Abbot Park, Illinois, U.S.A.), con coeficientes de variación (CV) intra- e inter-ensayo inferiores al 2%. El perfil lipídico incluyó la determinación del colesterol total, las lipoproteínas de alta (HDL) y baja densidad (LDL) y los triglicéridos. Las concentraciones séricas de HDL fueron medidas directamente y las de LDL fueron calculadas mediante la ecuación de Friedewald según la fórmula: colesterol total - HDL - triglicéridos/5. Las concentraciones séricas de insulina fueron medidas mediante un método inmunométrico (Immulite 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, California, U.S.A.). Los CV intra- e inter-ensayo fueron inferiores al 10%. La resistencia a la insulina fue determinada por el método HOMA (*Homeostasis Model Assessment*)<sup>25</sup>. Los niveles de cotinina en orina fueron medidos mediante radioinmunoensayo (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, California, U.S.A.) en todos los pacientes como indicador objetivo de la nicotina consumida al inicio del estudio. Se utilizaron como punto de corte las concentraciones superiores a 500 ng/ml e iguales o inferiores a 100 ng/ml para diferenciar a los fumadores activos de los no fumadores, respectivamente<sup>26</sup>. Los sujetos fueron también clasificados según su IMC en aquellos con peso normal (IMC entre 18,5 y 24,9), con sobrepeso (entre 25 y 29,9) y con obesidad (igual o superior a 30)<sup>27</sup>.

## Análisis estadístico

Los datos se expresan como medias  $\pm$  desviación estándar (DE), salvo en los casos en que se indica de otra forma. Se realizó un análisis de potencia estadística *a priori* mediante el paquete informático PASS2000 (Number Cruncher Statistical Systems, Kaysville, Utah, U.S.A.). Para detectar una diferencia media de 0,5 en la resistencia a la insulina determinada por HOMA entre los fumadores y los no fumadores (tomando como base para los cálculos los datos de nuestra experiencia previa en fumadores<sup>23</sup>) con una potencia del 80%, asumiendo una DE conjunta de 1 y para un valor de  $\alpha$  de 0,05, se precisaba incluir al menos 64 pacientes en cada grupo, lo cual implica un tamaño muestral inicial de 75 pacientes en cada grupo con una pérdida máxima de hasta un 15%. La distribución normal de las variables fue evaluada mediante la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov. Las transformaciones logarítmicas o mediante raíz cuadrada se utilizaron para asegurar la distribución normal de las variables cuando ello fue posible. Las comparaciones de variables discontinuas entre los grupos de fumadores y no fumadores se realizaron mediante la prueba de la Chi-cuadrado, y para las variables continuas mediante la t de Student para muestras

TABLA 1  
Características clínicas y bioquímicas de los fumadores y no fumadores

VARIABLES	FUMADORES (n = 52)	NO FUMADORES (n = 74)	p
Género (mujer/varón)	41/11	48/26	0,090
Edad (años)	36,4 ± 11,0	40,8 ± 10,1	0,037
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	29,5 ± 4,4	30,4 ± 5,9	0,494
Índice cintura-cadera	0,82 ± 0,09	0,84 ± 0,11	0,560
Cigarrillos al día (n)	16 ± 11	0 ± 0	< 0,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	116 ± 14	120 ± 14	0,258
Presión arterial diastólica (mmHg)	67 ± 8	70 ± 7	0,142
AST sérica (U/l)	22 ± 8	23 ± 9	0,316
ALT sérica (U/l)	30 ± 23	32 ± 21	0,671
Colesterol total (mg/dl)	203 ± 36	202 ± 38	0,907
LDL (mg/dl)	124 ± 33	123 ± 32	0,895
HDL (mg/dl)	58 ± 16	60 ± 17	0,386
Triglicéridos (mg/dl)	106 ± 61	100 ± 55	0,585
Glucemia basal (mg/dl)	88 ± 14	90 ± 11	0,590
Insulinemia basal (µU/ml)	11,7 ± 6,4	10,5 ± 6,2	0,419
Resistencia insulina (HOMA)	2,7 ± 1,9	2,4 ± 1,6	0,445

Los datos se muestran como media ± desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas y como número absoluto para las cualitativas. AST: aspartato-amino-transferasa; ALT: alanino-amino-transferasa; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HOMA: Homeostasis Model Assessment.

independientes o la prueba de la U de Mann-Whitney. Las comparaciones de variables continuas entre los pacientes con normopeso, sobrepeso y obesidad se realizaron mediante análisis de la varianza (ANOVA) con la prueba *post hoc* de la máxima diferencia significativa de Tukey o mediante análisis de la varianza por rangos de una vía de Kruskal-Wallis seguida de la prueba de la U de Mann-Whitney, dependiendo de la distribución normal o no de las variables analizadas. Por último, se realizó un análisis multivariante mediante regresión lineal, con una estrategia de modelización por pasos (*step-wise*), en la que la introducción de las variables independientes siguió el criterio de probabilidad de F para entrar < 0,05 y probabilidad de F para salir > 0,1. Este análisis nos permitió evaluar la contribución relativa de múltiples variables independientes en la resistencia a la insulina y en otros factores de riesgo cardiovascular. Se escogió un valor de  $\alpha$  de 0,05 como nivel de significación. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete informático SPSS versión 10 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, U.S.A.).

## Resultados

Los 126 pacientes (52 fumadores y 74 no fumadores) participantes tenían una edad de  $39 \pm 11$  (media ± DE) años, un IMC de  $29,8 \pm 5,4$  y un ICC de  $0,84 \pm 0,10$ . De ellos, 89 (70,6%) eran mujeres y 37 (29,4%) varones, mientras que 22 (17,5%) tenían normopeso, 49 (38,9%) sobrepeso y 55 (43,7%) obesidad.

Los datos clínicos y analíticos de los fumadores y no fumadores se muestran en la tabla 1. Ambos grupos fueron similares en cuanto a la distribución del género, así como en el IMC e ICC medios, si bien la edad fue discretamente mayor en los no fumadores, siendo dicha diferencia estadísticamente significativa (tabla 1). Las concentraciones de cotinina en orina fueron, como era de esperar, menores de 100 ng/ml en los no fumadores y mayores de 500 ng/ml en los fumadores. En el análisis univariante no se demostraron diferencias significativas entre ambos grupos en la presión arterial, el perfil lipídico, glucemia e insulinemia basa-

les, ni tampoco en la resistencia a la insulina determinada por el método HOMA (tabla 1).

Después de realizar un análisis univariante en todos los pacientes (fumadores y no fumadores) clasificados por el IMC (tabla 2), se observó, como era presumible, que el ICC aumentó significativamente a mayor grado de obesidad, mientras que la glucemia, insulinemia y la resistencia a la insulina sólo fueron significativamente mayores en los pacientes obesos comparados con los que tenían sobrepeso y normopeso, pero no en estos dos últimos entre sí (tabla 2). De una forma similar, el perfil lipídico y la presión arterial se modificaron según lo esperado a mayor grado de obesidad (tabla 2).

Finalmente, se procedió a realizar un análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple para determinar la contribución de diversos factores en la resistencia a la insulina y en otros factores de riesgo cardiovascular. En un primer modelo se introdujo la resistencia a la insulina determinada por HOMA como variable dependiente, y la edad, el género, IMC, ICC, número de cigarrillos consumidos al día, HDL, LDL, triglicéridos y presión arterial sistólica y diastólica como variables independientes. También se introdujo la interacción entre triglicéridos y número de cigarrillos consumidos al día como variable independiente. Se observó un efecto positivo del ICC, el IMC, el número de cigarrillos consumidos al día y las concentraciones de triglicéridos en la resistencia a la insulina, pero no de la interacción entre cigarrillos consumidos y triglicéridos ( $p = 0,075$ ), ni del resto de las variables ( $p > 0,2$  en todas ellas) (tabla 3).

En relación con otros factores de riesgo cardiovascular, el número de cigarrillos consumidos al día también tuvo efecto sobre las concentraciones séricas de triglicéridos ( $\beta = 0,214$ ,  $p = 0,013$ ), junto con el efecto del ICC ( $\beta = 0,353$ ,  $p < 0,001$ ), cuando se introdujeron también la edad, el género, el IMC y la presión arterial como variables independientes ( $R = 0,489$ ,  $F = 11,317$ ,  $p < 0,001$ ).

TABLA 2  
Características clínicas y bioquímicas de los pacientes clasificados por el índice de masa corporal

Variables	Normopeso (n = 22)	Sobrepeso (n = 49)	Obesidad (n = 55)
Fumadores/no fumadores	9/13	19/30	24/31
Género (mujer/varón)	20/2	38/11	31/24
Edad (años)	34 ± 7	37 ± 10	42 ± 11*
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	23,5 ± 1,2	27,8 ± 1,4*	34,1 ± 5,1†
Índice cintura-cadera	0,75 ± 0,06	0,82 ± 0,08*	0,88 ± 0,11†
Presión arterial sistólica (mmHg)	108 ± 10	117 ± 14*	123 ± 14†
Presión arterial diastólica (mmHg)	64 ± 5	68 ± 8	71 ± 7*
AST sérica (U/l)	17 ± 5	22 ± 7	25 ± 10*
ALT sérica (U/l)	16 ± 9	26 ± 16	39 ± 26*
Colesterol total (mg/dl)	194 ± 35	198 ± 34	211 ± 39
LDL (mg/dl)	115 ± 31	117 ± 29	131 ± 35†
HDL (mg/dl)	63 ± 12	62 ± 17	55 ± 17†
Triglicéridos (mg/dl)	80 ± 36	95 ± 60	118 ± 59†
Glucemia basal (mg/dl)	83 ± 11	86 ± 9	94 ± 13†
Insulinemia basal (µU/ml)	7,3 ± 3,1	9,9 ± 5,3	13,3 ± 7,0†
Resistencia insulina (HOMA)	1,5 ± 0,7	2,1 ± 1,1	4,2 ± 2,1†

Los datos se muestran como media ± desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas y como número absoluto para las cualitativas. AST: aspartato-amino-transferasa; ALT: alanino-amino-transferasa; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HOMA: Homeostasis Model Assessment.

\*p ≤ 0,05 comparado con los pacientes con normopeso.

†p ≤ 0,05 comparado con los pacientes con normopeso y sobrepeso.

## Discusión

En el presente estudio hemos demostrado que el tabaquismo, por sí mismo, es un factor determinante de la resistencia a la insulina, junto con la cantidad de grasa corporal y la distribución de la misma. Nuestro estudio presenta la ventaja de que fumadores y no fumadores fueron pareados por el IMC, evitando así el efecto de confusión de la cantidad de grasa corporal y su distribución en la resistencia a la insulina. Por un lado, es conocido que los fumadores son en promedio más delgados que los no fumadores<sup>28</sup>, y que los efectos metabólicos de la nicotina contribuyen en parte a explicar esta diferencia<sup>29</sup>, y por otro lado, está demostrado que los fumadores pueden presentar una mayor adiposidad abdominal que los no fumadores<sup>24</sup>. Por tanto, es posible que los resultados contradictorios que mostraron diversos estudios previos en relación con el efecto del tabaquismo en la resistencia a la insulina se debieran a un posible efecto de confusión de la cantidad de adiposidad y su distribución<sup>12,14-16</sup>.

Una limitación de nuestro estudio es que la exclusión y el abandono de pacientes, con la consecuente disminución del tamaño muestral, pueden haber impedido detectar una diferencia significativa en la resistencia a la insulina entre fumadores y no fumadores en el análisis univariante inicial, al igual que la falta de un pareamiento adecuado de los pacientes por la edad. El número de pacientes excluidos por presentar dislipemia, hipertensión arterial o glucemia basal alterada fue mayor en el grupo de fumadores, y también lo fue el número de pacientes que abandonaron el estudio, muy probablemente debido a la recomendación inicial de abandonar el hábito tabáquico. Sin embargo, a pesar de esta limitación, después del análisis multivariante final, en el cual se tuvieron en cuenta diversos factores que pueden afectar la resistencia a la insulina, incluyendo a la edad, sí se pudo demostrar el efecto significativo del tabaquismo en la misma.

Nuestro estudio también demostró que el tabaquismo fue un factor predictivo positivo para las concentraciones séricas de triglicéridos, en concordancia con estudios previos en los que se evidenció, por una parte, la existencia de dislipemia en los pacientes fumadores<sup>30</sup>, y por otra, la disminución de las concentraciones séricas de triglicéridos tras el cese del tabaquismo<sup>20</sup>. Como era de esperar, los pacientes obesos, independientemente de su hábito tabáquico, presentaron el mayor grado de resistencia a la insulina. Además, en relación con otros factores de riesgo cardiovascular, los pacientes obesos presentaron mayores concentraciones séricas de LDL y triglicéridos, y mayores cifras de presión arterial, comparados tanto con los pacientes con sobrepeso como con los que tenían normopeso<sup>27,31,32</sup>. Por otra parte, en el caso de los pacientes con sobrepeso sólo resultó significativa una leve diferencia en la presión arterial sistólica comparados con los pacientes con normopeso. En este sentido, se ha demostrado recientemente que el sobrepeso *per se* no se asocia a un incremento de la mortalidad<sup>33</sup>, o bien tan sólo produce un discreto incremento en la misma<sup>34</sup>, ya que no suele producir un aumento de los factores de riesgo cardiovascular tan intenso como la obesidad. Algunos estudios defienden que el cese del hábito tabáquico puede disminuir la resistencia a la insulina<sup>18,19</sup>, y en aquellos estudios en los cuales no se demostró este posible efecto beneficioso<sup>20</sup> muy probablemente fuera debido al incremento ponderal que acompaña a la deshabituación tabáquica<sup>20,21</sup>. En nuestra experiencia, la resistencia a la insulina tras el cese del hábito tabáquico se encuentra fuertemente asociada con el grado de obesidad, y además el incremento de la presión arterial diastólica, LDL, triglicéridos y la grasa abdominal que ocurren durante el proceso de deshabituación<sup>23</sup> pueden constituir determinantes de mayor peso en la resistencia a la insulina que los efectos directos del tabaquismo. Por tanto, no parece correcto generalizar los resultados obtenidos en estudios con pa-

TABLA 3

**Variables predictivas en la resistencia a la insulina determinada mediante HOMA (Homeostasis Model Assessment) en el análisis multivariante mediante regresión lineal\***

Variables predictivas	$\beta$	t	p
Índice cintura-cadera	0,401	4,379	< 0,001
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	0,208	2,525	0,013
Cigarrillos consumidos al día (n)	0,193	2,509	0,014
Triglicéridos séricos (mg/dl)	0,239	2,787	0,006

Resumen del modelo: R = 0,618, F = 13,627, p < 0,001.

\*Se introdujeron como variables independientes la edad, el género, índice cintura-cadera, índice de masa corporal, cigarrillos consumidos al día, perfil lipídico, presión arterial, así como la interacción entre los triglicéridos y el número de cigarrillos al día.

cientos durante la deshabituación tabáquica sobre los efectos del tabaquismo en la resistencia a la insulina. En conclusión, el tabaquismo, al igual que la grasa corporal y su distribución, se asocia de manera independiente a un incremento de la resistencia a la insulina, así como de las concentraciones séricas de triglicéridos.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Coca A, de la Sierra A. Estratificación y objetivos terapéuticos del riesgo cardiovascular. *Rev Clin Esp.* 2003;203:349-50.
- Kannel WB. Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am Heart J.* 1981;101:319-28.
- Villalbi JR, Tomas Z, López MJ, Rodríguez M, Nebot M. La cambiante epidemiología del tabaquismo: Barcelona 2000-2001. *Rev Clin Esp.* 2004;204:312-6.
- Targher G, Alberiche M, Zenere MB, Bonadonna RC, Muggeo M, Bonora E. Cigarette smoking and insulin resistance in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3619-24.
- Madsbad S, McNair P, Christensen MS, Christiansen C, Faber OK, Binder C, et al. Influence of smoking on insulin requirement and metabolic status in diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1980;3:41-3.
- Kong C, Nimmo L, Elatrozy T, Anyaoku V, Hughes C, Robinson S, et al. Smoking is associated with increased hepatic lipase activity, insulin resistance, dyslipidaemia and early atherosclerosis in Type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2001;156:373-8.
- Attvall S, Fowelin J, Lager I, Von Schenck H, Smith U. Smoking induces insulin resistance - a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med.* 1993;233:327-32.
- Frati AC, Iniestra F, Raul-Ariza C. Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Care.* 1996;19:112-8.
- Manson JE, Ajani UA, Liu S, Nathan DM, Hennekens CH. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med.* 2000;109:538-42.
- Will JC, Galuska DA, Ford ES, Mokdad A, Calle EE. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2001;30:540-6.
- Uchimoto S, Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, Endo G, Fujii S, et al. Impact of cigarette smoking on the incidence of Type 2 diabetes mellitus

- in middle-aged Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabet Med.* 1999;16:951-5.
- Smith U. Smoking elicits the insulin resistance syndrome: new aspects of the harmful effect of smoking. *J Intern Med.* 1995;237:435-7.
- Reaven G, Tsao PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the key player between cigarette smoking and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1044-7.
- Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:1946-50.
- Wareham NJ, Ness EM, Byrne CD, Cox BD, Day NE, Hales CN. Cigarette smoking is not associated with hyperinsulinemia: evidence against a causal relationship between smoking and insulin resistance. *Metabolism.* 1996;45:1551-6.
- Simon JA, Seeley DG, Lipschutz RC, Vittinghoff E, Browner WS. The relation of smoking to waist-to-hip ratio and diabetes mellitus among elderly women. *Prev Med.* 1997;26:639-44.
- Henkin L, Zaccaro D, Haffner S, Karter A, Rewers M, Sholinsky P, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Ann Epidemiol.* 1999;9:290-6.
- Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U. Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Invest.* 1997;27:450-6.
- Assali AR, Beigel Y, Schreiberman R, Shafer Z, Fainaru M. Weight gain and insulin resistance during nicotine replacement therapy. *Clin Cardiol.* 1999;22:357-60.
- Nilsson P, Lundgren H, Soderstrom M, Fagerstrom KO, Nilsson-EP. Effects of smoking cessation on insulin and cardiovascular risk factors—a controlled study of 4 months' duration. *J Intern Med.* 1996;240:189-94.
- Filozof C, Fernández-Pinilla MC, Fernández-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev.* 2004;5:95-103.
- Tuomilehto J. Primary prevention of type 2 diabetes: lifestyle intervention works and saves money, but what should be done with smokers? *Ann Intern Med.* 2005;142:381-3.
- Botella-Carretero JL, Escobar-Morreale HF, Martín I, Valero AM, Álvarez F, García G, et al. Weight gain and cardiovascular risk factors during smoking cessation with bupropion or nicotine. *Horm Metab Res.* 2004;36:178-82.
- Marti B, Tuomilehto J, Salomaa V, Kartovaara L, Korhonen HJ, Pietinen P. Body fat distribution in the Finnish population: environmental determinants and predictive power for cardiovascular risk factors levels. *J Epidemiol Community Health.* 1991;45:131-7.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.
- Urine testing for drugs of abuse. N.I.D.A. Res Monogr. 1986;73:1-114.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
- Molarius A, Seidell JC, Kuulasmaa K, Dobson AJ, Sans S. Smoking and relative body weight: an international perspective from the WHO MONICA Project. *J Epidemiol Community Health.* 1997;51:252-60.
- Perkins KA, Epstein LH, Marks BL, Stiller RL, Jacob RG. The effect of nicotine on energy expenditure during light physical activity. *N Engl J Med.* 1989;320:898-903.
- Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ.* 1989;298:784-8.
- Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: Part I. *Circulation.* 2003;108:1422-4.
- Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: a practical guide to origins and treatment: Part II. *Circulation.* 2003;108:1537-40.
- Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA.* 2005;293:1861-7.
- Katzmarzyk PT, Craig CL, Bouchard C. Underweight, overweight and obesity: relationships with mortality in the 13-year follow-up of the Canada Fitness Survey. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:916-20.