

REVISIÓN

Tabaco y diabetes: relevancia clínica y abordaje de la deshabituación tabáquica en pacientes con diabetes



Marco López Zubizarreta^{a,*}, Miguel Ángel Hernández Mezquita^a, José Manuel Miralles García^b y Miguel Barrueco Ferrero^{a,c}

^a Servicio de Neumología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^c Departamento de Medicina USAL, IBSAL, Salamanca, España

Recibido el 19 de enero de 2017; aceptado el 18 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 30 de marzo de 2017

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;
Tabaquismo;
Bupropión;
Vareniclina;
Terapia Sustitutiva de
Nicotina

KEYWORDS

Diabetes mellitus;
Smoking;
Bupropion;
Varenicline;
Nicotine Replacement
Therapy

Resumen El tabaquismo es, junto con la diabetes mellitus, uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes diabéticos presentan peculiaridades y características, algunas no bien conocidas, que hacen que el tabaquismo agrave los efectos de la diabetes y que el proceso de la deshabituación tabáquica en estos pacientes presente dificultades añadidas y que, por tanto, requiera un abordaje específico, más intensivo y con controles más rigurosos. En esta revisión se desgranar todos los aspectos conocidos que influyen en la interacción entre el tabaquismo y la diabetes, tanto en lo referente al incremento del riesgo de las complicaciones macrovasculares y microvasculares de la diabetes como a los factores que influyen en los resultados de los programas de deshabituación tabáquica. Así mismo se exponen las pautas de tratamiento de estos fumadores, incluyendo los algoritmos y pautas de tratamiento farmacológico que, basándose en evidencia científica, se han mostrado más eficaces.

© 2017 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tobacco and diabetes: clinical relevance and approach to smoking cessation in diabetic smokers

Abstract Smoking is, together with diabetes mellitus, one of the main risk factors for cardiovascular disease. Diabetic patients have unique features and characteristics, some of which are not well known, that cause smoking to aggravate the effects of diabetes and impose difficulties in the smoking cessation process, for which a specific and more intensive approach with stricter controls is required. This review details all aspects with a known influence on the interaction

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marlocopez@hotmail.com (M. López Zubizarreta).

between smoking and diabetes, both as regards the increased risk of macrovascular and microvascular complications of diabetes and the factors with an impact on the results of smoking cessation programs. The treatment guidelines for these smokers, including the algorithms and drug treatment patterns which have proved most useful based on scientific evidence, are also discussed.

© 2017 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La principal Guía de Práctica Clínica sobre tabaquismo, *Treating Tobacco Use and Dependence, 2008 Update*¹, del *Public Health Service de Estados Unidos* reconoce desde 2008 el consumo de tabaco como una enfermedad crónica de carácter adictivo, aunque la *Organización Mundial de la Salud* sigue incluyendo su clasificación en el Código CIE² dentro del grupo de *Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de psicotrópicos* (F17). El reconocimiento de la cronicidad no es una cuestión baladí, ya que como la propia guía señala, a menudo requiere intervenciones repetidas y múltiples intentos de abandono para el control de la enfermedad¹. El consumo de tabaco es considerado también como factor de riesgo para numerosas enfermedades respiratorias, cardiovasculares y tumorales principalmente. Aunque es menos conocido, también puede influir en el comportamiento de la diabetes y en las complicaciones vasculares de la misma³.

El tabaquismo es la primera causa prevenible de enfermedad y muerte en Estados Unidos según el *Centers for Disease Control*⁴. No obstante, el porcentaje de fumadores disminuyó desde el 20,9% en 2005 hasta el 15,1% en 2015 y los fumadores diarios del 16,9 al 11,4%⁴. En España el consumo también ha disminuido durante los últimos años.

Son pocos los datos de los que se dispone acerca de la prevalencia del consumo de tabaco entre pacientes diabéticos. En el estudio de Schipf et al. realizado en el ámbito alemán y agrupando datos de 2 grandes estudios, concluyeron que el porcentaje de fumadores activos era algo menor en personas con diabetes que sin diabetes: un 20-35% en hombres y un 10-30% en mujeres⁵.

Existen estudios clásicos como el de Bott et al. que tras estudiar a 700 pacientes diabéticos tipo 1 concluían que el tabaco era uno de los predictores más fuertes de mal control metabólico⁶.

El tabaco se relaciona como factor etiológico con el desarrollo de la diabetes tipo 2 por su influencia en la modificación de la sensibilidad de los receptores de la insulina y también como factor desencadenante o agravante de las complicaciones vasculares de la diabetes⁷. *Existen estudios que indican que los pacientes con diabetes y fumadores presentan un alto riesgo de morbimortalidad en relación principalmente con las complicaciones macrovasculares*^{8,9}. Otras publicaciones lo relacionan con complicaciones microvasculares tempranas¹⁰. Por ello la cesación tabáquica se considera esencial en la prevención de la diabetes del adulto y de las complicaciones asociadas a la misma.

Las interacciones entre tabaco y diabetes no son bien conocidas, aunque son objeto de preocupación desde hace años. Soulimane et al. en un metaanálisis publicado en 2014 señalaron que los fumadores *tienen una hemoglobina glicosilada (HbA1c) más alta y una glucosa en plasma a las 2 h (2H-PG) más baja que los no fumadores*, diferencia que se observa también entre fumadores y exfumadores, aunque la significación clínica de estos hallazgos aún no está clara¹¹.

Interacciones bioquímicas insulina-nicotina y metabolismo en pacientes diabéticos

Desde hace años se ha planteado la hipótesis de que fumar reduce la sensibilidad a la insulina y de que este efecto podría estar producido por la nicotina mediante la estimulación de sustancias antagonizantes de la insulina como el cortisol, las catecolaminas y la hormona de crecimiento¹². Se han descrito otros mecanismos que podrían influir en el desarrollo de la diabetes como efectos colaterales de la nicotina: la inhibición de la motilidad gástrica y su influencia en un vaciado diferenciado para alimentos sólidos y líquidos^{13,14}, la absorción más rápida de la glucosa¹⁵, así como la mayor permeabilidad de los eritrocitos a la misma¹⁶. Sin embargo, Wareham et al. señalan que una relación causal es poco probable, ya que su importancia se atenuó después de ajustar los resultados por edad e índice de masa corporal (IMC)¹⁷. No se ha demostrado que las alteraciones en la secreción de insulina estén directamente relacionadas con el tabaquismo¹². También es probable que los fumadores tengan otras conductas no saludables o que los hábitos nutricionales o un estatus socioeconómico bajo, reconocidos factores de riesgo para la diabetes, puedan ser factores de confusión.

Pocos estudios han observado la relación entre tabaco y peso en fumadores diabéticos. Habitualmente estos pacientes se muestran preocupados por la potencial ganancia de peso al abandonar el hábito tabáquico y su influencia en relación con su tratamiento con insulina¹⁸. Algunos fumadores diabéticos ven el tabaco como una herramienta para controlar el peso y expresan su preocupación por el hecho de que el abandono pueda tener una mala influencia sobre el control de su diabetes.

Farley et al. concluyen en su metaanálisis que las drogas más utilizadas en la cesación tabáquica –bupropión, vareniclina, terapia sustitutiva nicotina (TSN) y fluoxetina– reducen la ganancia ponderal durante el tratamiento farmacológico activo, pero que no han demostrado mantener este

beneficio al año¹⁹. También comprobaron que la educación individual del paciente para el control del peso no es efectiva, e incluso baja la tasa de abstinencia, y que las dietas muy bajas en calorías no previenen la ganancia de peso a largo plazo. La única medida que demostró en este metaanálisis una reducción de peso a largo plazo fue el ejercicio físico¹⁹.

La relación entre el tabaquismo y un IMC más bajo está estudiada y se conoce que es una de las principales razones de algunos pacientes para retrasar o evitar el abandono del tabaco. Los genes *CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4* están fuertemente asociados con la cantidad de tabaco consumido por los fumadores. Habitualmente las copias de estos genes aumentan según lo hace el consumo, pero, sin embargo, su relación con el IMC era hasta ahora desconocida. Un artículo de Freathy et al. concluye que no existe relación en no fumadores entre estos genes y el IMC, mientras que en fumadores y exfumadores la presencia de alteraciones alélicas en estos genes supone una mayor disminución de IMC en los primeros²⁰. Además, otra de las conclusiones de este artículo es que con la abstinencia prolongada a largo plazo el IMC de los exfumadores casi se igualaba al de los no fumadores. Este aspecto debe ser tenido en cuenta a la hora de abordar el problema del tabaquismo en estos pacientes, para incentivar un control estricto de la dieta y un aumento del ejercicio físico. No se puede olvidar que el aumento de peso es una de las causas de recaída en todo tipo de fumadores, especialmente en mujeres. En todo caso la ganancia ponderal es un riesgo menor frente a los que asumen continuar fumando¹⁸.

Lycet et al. han señalado que en pacientes diabéticos dejar de fumar se asocia con un peor control glucémico, que se traduce en un incremento de la HbA1c²¹, aunque otros autores como Taylor et al. cuestionan estos hallazgos por la presencia de factores que confunden y sugieren la necesidad de estudios con muestras poblacionales mayores²². El principal factor de confusión puede ser nuevamente el incremento de peso que se produce al dejar de fumar y su influencia sobre los controles de glucemia. En cualquier caso, es preciso resaltar que el beneficio que supone dejar de fumar supera claramente a otros efectos negativos que se puedan objetivar.

Algunos estudios de investigación sugieren que en los fumadores diabéticos pueden existir alteraciones de los mecanismos de recompensa, por interacciones poco conocidas entre insulina y dopamina. Este hecho podría explicar la mayor dificultad de los fumadores diabéticos para abandonar el consumo de tabaco y justifican la necesidad de realizar intervenciones más intensivas sobre estos pacientes²³. Por ello, el tratamiento del tabaquismo con fármacos que aumenten los niveles de dopamina en el área mesolímbica, como bupropión, podrían estar especialmente indicados en estos pacientes.

Genética, tabaco y diabetes

El consumo de tabaco y la morbimortalidad que le acompaña representa uno de los problemas sociosanitarios más importantes, siendo este de mayor calado en enfermos diabéticos. Sin duda, el desarrollo, mantenimiento y cese del tabaquismo está relacionado con genes de susceptibilidad, entre

los que se incluyen desde patrones de herencia mendeliana clásica hasta herencia poligénica compleja²⁴.

Existe abundante literatura que vincula genes relacionados con el metabolismo de la nicotina, como los genes *CYP2D6*, *CYP2A6* y *CYP2B6*, con la dificultad para la cesación tabáquica. Se ha postulado este último como marcador de intensidad de los síntomas de abstinencia y de las recaídas que serían modificables con fármacos como bupropión²⁴.

El principal punto de actuación de la nicotina es el sistema nervioso central, donde actúa sobre receptores neuronales modificando los sistemas de neurotransmisión²⁴. Existe abundante evidencia sobre las vías relacionadas con la adicción a la nicotina, entre las que destaca la vía dopaminérgica. Algunos de los genes más estudiados en relación con la adicción al tabaco son los que regulan los flujos de dopamina en el sistema nervioso central. La nicotina aumenta la producción y liberación de dopamina y estimula el metabolismo de los ganglios basales. Los genes estudiados a este nivel son los que codifican los 5 receptores de dopamina y se denominan DRD con su respectivo número.

El sistema serotoninérgico está implicado sobre todo en las variaciones del estado de ánimo. La nicotina aumenta la secreción de serotonina y su ausencia la reduce, lo que se ha relacionado con los cambios de humor que aparecen durante el proceso de cesación tabáquica.

En los últimos años se ha propuesto a los receptores nicotínicos como importantes reguladores en la modulación de la adicción a la nicotina²⁵. Se ha identificado al gen del receptor nicotínico *CHRNA5* como un importante indicador de dependencia. Múltiples estudios han demostrado y explicado que variaciones de este gen pueden influir en la mayor o menor dificultad para abandonar el tabaco o en la propensión a iniciarse al mismo.

Otro aspecto importante es la influencia del tabaco sobre la metilación. El estudio de referencia es el de Zeilenger et al., quienes fueron los primeros en establecer que el tabaco produce importantes cambios en el patrón de metilación génica²⁶; otros estudios han observado cambios incluso en hijos de madres fumadoras, siendo la metilación dosis dependiente²⁷.

Respecto al aumento de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 desde el punto de vista genético, y en relación con la metilación, Lighthart et al. han intentado vincular genes relacionados con la diabetes y los cambios que el tabaco produce en los mismos. Su conclusión en los individuos estudiados fue que el tabaco produjo cambios en la metilación de los genes *ANPEP*, *KCNQ1* y *ZMIZ1* (genes relevantes en el desarrollo de la diabetes)²⁸.

En otro estudio de Besingi et al. los estudios de metilación adquirieron otro nivel, porque en él se estudiaron funciones moleculares y no solo regiones génicas aisladas. En este estudio los autores encontraron en el receptor de insulina diversas zonas génicas distintamente metiladas (*PTPN11*, *GRB10*, *ENPP1*, *IGF1R*)²⁹. La metilación podría alterar el receptor de la insulina, produciendo resistencia a la misma y aumentando riesgo de diabetes tipo 2. Esta función molecular es de especial interés porque, como hemos citado previamente en otros apartados de este artículo, estudios previos ya habían sugerido que el tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y este hallazgo, que aportan Besingi et al., es una explicación satisfactoria a nivel molecular³. También observaron que

estos cambios de metilación no eran permanentes, ya que en algunas muestras se observaron cambios tras el abandono tabáquico, lo que justificaría aún más las intervenciones antitabaco en estos pacientes²⁹. Por último, otro proceso observado fue la regulación negativa de los transportadores de glucosa, pero, aunque este campo se presenta muy prometedor, aún se necesitan más estudios en esta línea.

Existen otros estudios que se centran en la relación del tabaco con la longitud telomérica. Los telómeros son regiones hexaméricas donde se repite la secuencia nucleotídica TTAGGG en la parte distal de los cromosomas y que funcionan como «buffers» durante la división celular, evitando que se replique la parte final, lo que hace que los telómeros se vayan acortando con el paso de los años. El consumo de tabaco se asocia con el acortamiento telomérico y con un aumento de mortalidad por cualquier causa. Rode et al. quisieron testar la causalidad de estas relaciones antes descritas. Para ello estudiaron a 55.568 individuos daneses a los que se midió la longitud telomérica, el consumo de tabaco y su genotipo en *CHRNA3*, que está estrechamente relacionado con el consumo de tabaco. Realizaron tras ello un estudio de causalidad para ver la relación entre estos factores. Estos autores concluyeron que el tabaco presenta una relación causal con el aumento de mortalidad de cualquier causa, pero no encontraron una relación causal entre consumo de tabaco y acortamiento telomérico, por lo que ese acortamiento no es el que media la relación entre tabaco y aumento de mortalidad (o al menos no lo hace en solitario)³⁰.

Complicaciones vasculares (macro- y micro-) en enfermos diabéticos

Desde hace tiempo se conoce la relación entre diabetes tipos 1 y 2 con el exceso de morbimortalidad debido a enfermedades cardiovasculares y la fuerte influencia que presenta el tabaco en ello. En el trabajo de Sowers et al.³¹, ni siquiera el efecto de protección hormonal en mujeres podía frenar el avance de las enfermedades cardiovasculares en pacientes diabéticos.

El estrés oxidativo tiene un papel fundamental como mecanismo lesivo tras el consumo de tabaco. En 1992, el grupo danés de Loft et al.³², hablaron por primera vez del estrés oxidativo producido por el tabaco y del daño que este producía en el ácido desoxirribonucleico.

En el metaanálisis de Ellegaard et al.³³, se incluyeron 36 estudios. Algunos de los mismos encontraban una relación directa y otros no. Tras la realización de los estudios estadísticos pertinentes, este metaanálisis mostró una diferencia significativa en el estrés oxidativo sobre el ácido desoxirribonucleico entre fumadores y no fumadores. La diferencia era de aproximadamente un 15%. Analizando los datos de forma global y con más de 5.377 pacientes, este estudio provee una evidencia firme sobre la relación del tabaco con el estrés oxidativo.

En cuanto a las complicaciones macrovasculares, Meigs et al.³⁴, observaron en 1.500 diabéticos tipo 2 que aquellos que fumaban activamente tenían 1,54 veces más posibilidades de sufrir alteraciones coronarias que los que no fumaban. Otro estudio, en una cohorte prospectiva seguida

durante 16 años, observó que el tabaco era un predictor independiente de ictus en estos pacientes³⁵.

Chaturvedi et al.³⁶, reclutaron una cohorte de alrededor de 4.500 diabéticos y estudiaron la mortalidad entre ellos en función de su historia tabáquica y su fecha de abandono. Concluyeron que en comparación con no fumadores, el riesgo de mortalidad en aquellos que habían sido fumadores y que lo habían dejado hacía más de 10 años era un 25% superior al de quienes nunca habían fumado, pero marcadamente menor que los que habían dejado de fumar hacía menos de 10 años. Por tanto, el tabaco aumenta la morbimortalidad por causa macrovascular en pacientes diabéticos, persistiendo este riesgo más de 10 años tras el abandono del tabaco³⁶.

La nefropatía en diabéticos tipo 1 y la microalbuminuria en diabéticos tipo 2 son los aspectos que han recibido más atención en la literatura. Ikeda et al.³⁷, reclutaron 148 pacientes con diabetes y concluyeron que la incidencia de micro- y macroalbuminuria era mayor en fumadores activos (53%), comparado con exfumadores (33%) y no fumadores (20%).

Otro estudio prospectivo siguió a una cohorte de 231 pacientes sin polineuropatía simétrica distal durante 5 años y concluyó que la incidencia de neuropatía fue 2,2 veces más alta en fumadores que en no fumadores. Además, en aquellos que ya tenían neuropatía el tabaco aumentó su desarrollo 12 veces³⁸.

Como ya reflejó Klein et al.³⁹, la mayor parte de la investigación epidemiológica no ha encontrado relación entre tabaco y retinopatía aunque existen excepciones.

Reichard et al.⁴⁰, encontraron relación entre tabaco y progresión de complicaciones microvasculares en el seguimiento de 96 diabéticos tipo 1 seguidos durante 5 años y randomizados a terapia intensiva o convencional. Observaron que la progresión de la retinopatía se aceleraba por el hábito tabáquico y el nivel de hemoglobina glicosilada. Muhlhauser et al.⁴¹, también observaron que había relación significativa entre tabaco, retinopatía y nefropatía.

En resumen, numerosos estudios indican que el hábito tabáquico impacta en el desarrollo y progresión de la microalbuminuria y de la alteración de la función renal en diabéticos tipo 1 y tipo 2; otros estudios sugieren también la relación con la neuropatía diabética y la retinopatía

Procedimiento específico para ayudar al abandono del tabaco en pacientes diabéticos

Aunque no existe mucha información publicada acerca de la efectividad de los métodos de abandono tabáquico en enfermos diabéticos, a continuación se comentan dos estudios importantes. Ardrón et al., llevaron a cabo un estudio randomizado con 60 fumadores diabéticos y compararon el *consejo breve* con un *consejo intensivo*⁴². La mitad de los que recibieron el consejo intensivo realizaron al menos un intento de abandono, aunque al final de los 6 meses de seguimiento solo hubo un paciente que dejó de fumar. Sawicki et al., compararon también una terapia conductual realizada durante 10 semanas con un consejo breve de 15 min. El número medio de cigarrillos consumidos descendió en el grupo de intervención intensiva, pero a los 6 meses de

seguimiento las cifras de abandono eran iguales en ambos grupos⁴³.

La mayoría de los artículos sobre diabetes y tabaquismo se centran en revisiones de la literatura y extrapolan de ellos los datos que aportan. Se puede concluir que, según la escasa información disponible, parece que los resultados del tratamiento e intervenciones son ligeramente peores que en pacientes no diabéticos y que, por tanto, se deberían realizar mayor número de tratamientos intensivos. Son necesarios más estudios para identificar y entender los factores asociados con el manejo de la diabetes y su influencia en el abandono tabáquico.

A pesar de lo señalado previamente existen recomendaciones generales, como los Standards of Medical Care in Diabetes de la Asociación Americana de Diabetes⁹, que incluyen la recomendación de intervenir sobre el consumo de tabaco para la prevención de los riesgos cardiovasculares en pacientes diabéticos. También las del Documento 2005 de Consenso sobre pautas de manejo del paciente diabético del Grupo para el Estudio de la Diabetes en Atención Primaria y de la Sociedad Española de Cardiología⁸, que señalan que en todo paciente diabético se debe recomendar evitar el tabaquismo e incluir el consejo de abandono del tabaco y otras formas de tratamiento como parte de los cuidados rutinarios del paciente diabético fumador. No obstante, en ambos documentos solo se introducen recomendaciones genéricas

y no se incluyen recomendaciones concretas acerca de la forma de intervención.

Como se ha mencionado, no existe mucha información sobre recomendaciones específicas sobre el procedimiento terapéutico más útil para ayudar a los pacientes diabéticos a dejar de fumar, por lo que la estrategia es la misma que en pacientes con otras enfermedades crónicas y que se basa en tres pilares fundamentales: motivación del paciente, tratamiento cognitivo-conductual y terapia farmacológica. Estas intervenciones serán al menos igual de intensivas que en la población general, adaptando la intervención cognitivo-conductual y el tratamiento farmacológico a las características de la enfermedad y del paciente.

Una parte importante de los Servicios de Endocrinología y Nutrición en España disponen de Unidades de Educación al paciente diabético en lo referido al control de la dieta, manejo de los síntomas y capacitación para la autoadministración de insulina. Estas consultas han contribuido notablemente al manejo de este tipo de pacientes, pero a pesar de que pueden ser un lugar excelente para motivar, aconsejar y recomendar el abandono del tabaco, no existe homogeneidad en las intervenciones específicas frente al tabaquismo que en ellas se realizan. Por otro lado, a pesar de todo lo anteriormente explicado, existen encuestas donde solo el 58% de los diabéticos fumadores refieren que han sido advertidos por su médico para que dejen de fumar⁴⁴.

Tabla 1 Medidas principales de apoyo psicológico para fumadores en fase de preparación y acción

Apoyo psicológico para fumadores en fases de preparación y acción

- Felicitar al paciente por la decisión. Hacerle ver que su decisión es la correcta
- Motivarle para que no ceda ante las dificultades que a buen seguro se presentarán durante la fase de acción
- Reforzar su autoeficacia para dejar de fumar:
 - Persuadirle de que puede dejar de fumar porque no es menos que nadie
 - Hacerle recordar a personas de su entorno que ya lograron dejar de fumar y personajes relevantes no fumadores o exfumadores
 - Hacerle recordar algunos de sus logros personales
 - Recomendarle medidas que mejoren su forma física y alimentación
 - Orientarle sobre la consecución de metas a corto y medio plazo
- Identificar situaciones de riesgo para fumar: estas son distintas para cada fumador. Conocerlas ayuda a anticiparse o a evitarlas
- Identificar las presiones externas que incitan a fumar: publicidad, fumadores del entorno. No se debe ceder. Los equivocados son ellos
- Entregar hoja de autorregistro y revisarla en cada revisión: concienciar que el nivel de consumo antes del día D reduce el consumo. Es un premio apuntar en la hoja un 0 cada día durante el periodo de acción, un refuerzo positivo que aumenta la autoestima del fumador
- Hacerle ver que los síntomas del Síndrome Abstinencia Nicotínica (SAN) no son sinónimo de debilidad: su presencia no indica que sea más vulnerable. Es algo normal. Indica que el cuerpo se va librando de la nicotina. En todo caso cada día serán menos intensos
- Repasar las ventajas que va notando desde que dejó de fumar. No todos los beneficios de la cesación tabáquica se perciben desde el principio. Ir comprobando a medida que avanza el proceso las ventajas o la mejoría de salud que el fumador va percibiendo. Esto refuerza la motivación del fumador y le ayuda a perseverar cuando hay momentos de debilidad
- Recordarle que su decisión de dejar de fumar también beneficia a otras personas: será un buen ejemplo para otros y evitará que las personas de su entorno se vean perjudicadas por el efecto nocivo del tabaquismo pasivo
- Hacerle repasar con frecuencia las razones por las que decidió dejar de fumar. Ello refuerza la decisión y ayuda a superar los momentos difíciles
- Oferta de apoyo, disponibilidad y una próxima cita de seguimiento. Saber que puede evitar un desliz recurriendo en cualquier momento a su terapeuta en caso de dificultad

Fuente: elaboración propia.

Tratamiento cognitivo-conductual

La *motivación* es un elemento fundamental en la toma de la decisión de abandono del consumo de tabaco. En pacientes con una patología establecida, en este caso la diabetes, la motivación debe basarse en informar oralmente y por escrito de la influencia del tabaco en el curso evolutivo de la enfermedad, resaltando los beneficios que su abandono conlleva.

La *intervención conductual* sobre el paciente diabético se debe adaptar a las características del paciente y a la disponibilidad de medios y varía desde el consejo sanitario antitabaco, hasta una intervención más intensiva. El consejo debe ser motivador, enérgico aunque amigable, breve (no más de 3 min) y sistematizado, es decir, repetido en todas las consultas que realice el paciente. Las intervenciones más intensivas combinan intervenciones de tipo cognitivo, destinadas a informar al paciente de los beneficios que puede obtener al dejar de fumar, y de planes conductuales con pautas concretas de actuación destinadas a romper los lazos con el tabaco y a aprender a vivir sin el mismo. Este tipo de intervenciones deben incluir la entrega de material escrito y hojas de registro donde el paciente recoja el consumo real y las circunstancias concretas de cada cigarrillo, con el objetivo de «desautomatizar» y hacer consciente el consumo. En la [tabla 1](#) se exponen las principales actividades de apoyo psicológico que cualquier sanitario puede implementar en sus pacientes fumadores.

Los niveles de evidencia recomiendan aconsejar a todos los pacientes que dejen de fumar e incluir el consejo de abandono del tabaco y otras formas de tratamiento como un componente más de la asistencia habitual de la diabetes. La actuación coordinada del médico especialista y del médico de Atención Primaria permite obtener mejores resultados.

Tratamiento farmacológico

Este tratamiento se debe utilizar conjuntamente con el tratamiento psicológico, en pacientes con una dependencia física de la nicotina moderada o alta, determinada por el test de Fagerström, que se muestra en la [tabla 2](#).

El objetivo del tratamiento farmacológico es aliviar los síntomas del síndrome de abstinencia a la nicotina, que es la principal causa de recaída en las primeras semanas de tratamiento. En el caso de los fumadores diabéticos se deben tener en cuenta algunas consideraciones específicas para cada uno de los tratamientos disponibles, que se detallan a continuación.

Terapia sustitutiva de nicotina

La TSN consiste en la administración de nicotina por una vía diferente al cigarrillo en cantidad suficiente para disminuir o evitar el síndrome de abstinencia, pero insuficiente para mantener la dependencia. Se administra en dosis decrecientes independientemente de la forma utilizada. En España se dispone de chicles, comprimidos, spray bucal y parches transdérmicos. Se pueden utilizar los distintos preparados solos o en combinación, utilizando los parches como tratamiento de fondo y los comprimidos, chicles y spray bucal a demanda. Las indicaciones aceptadas son la deshabitación

Tabla 2 Test de Fagerström modificado. Establece 3 grados de dependencia donde deberán recibir tratamiento farmacológico aquellos con dependencia moderada y alta

¿Cuánto tiempo pasa entre que se levanta y fuma su primer cigarrillo?:	
Hasta 5 min	3
De 6 a 30 min	2
De 31 a 60 min	1
Más de 60 min	0
¿Encuentra difícil no fumar en lugares en los que está prohibido hacerlo (hospital, cine, biblioteca)?:	
Sí	1
No	0
¿Qué cigarrillo es el que más necesita?:	
El primero de la mañana	1
Cualquier otro	0
¿Cuántos cigarrillos fuma al día?:	
Menos de 10 cigarrillos/día	0
Entre 11 y 20 cigarrillos/día	1
Entre 21 y 30 cigarrillos/día	2
31 o más cigarrillos/día	3
¿Fuma con más frecuencia durante las primeras h después de levantarse que durante el resto del día?:	
Sí	1
No	0
Total valoración:	
De 0 a 3: baja dependencia	
De 4 a 6: moderada dependencia	
De 7 a 10: alta dependencia	

Fuente: Normativa SEPAR. Tratamiento del tabaquismo en fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

de la dependencia tabáquica como tratamiento coadyuvante, la reducción progresiva del número de cigarrillos y la abstinencia temporal (estancias en hospitales, vuelos de larga duración, etc.). En la [tabla 3](#) se exponen las principales pautas posológicas.

Se considera de elección en fumadores diabéticos, aunque se debe conocer que el uso de parches puede producir vasoconstricción similar a la producida por el tabaco, dificultando así la absorción de insulina. Este hecho obliga a una estrecha monitorización de las cifras de glucemia y, en ocasiones, a un reajuste temporal de la dosis de insulina o de los antidiabéticos orales. También es preciso tener en cuenta este aspecto si el paciente presenta trastornos vasculares graves derivados de la diabetes³.

La TSN es un tratamiento seguro y bien tolerado con escasos efectos adversos que solo en contadas ocasiones obligan a la suspensión o al cambio de modalidad terapéutica. Sus principales contraindicaciones, que se exponen en la [tabla 3](#), tienen que ver con los efectos de la nicotina en las esferas gastrointestinal y cardiovascular.

Tabla 3 Pautas posológicas de TSN en sus distintas presentaciones y contraindicaciones de la TSN

Posologías simplificadas TSN													
Parches de nicotina													
Fumadores de 20 cig. o más al día	4 Semanas Nicotinell® TTS 21 o Nicorette® 15					4 Semanas Nicotinell® TTS 14 o Nicorette® 10				4 Semanas Nicotinell® TTS 7 o Nicorette® 5			
Fumadores de 19 cig. o menos al día						Nicotinell® TTS 20 o Nicorette® 10				Nicotinell® TTS 10 o Nicorette® 5			
<ul style="list-style-type: none"> • Usar un parche por día. Colocarlo en zona seca sin vello, evitando mamas (hombros, abdomen) • Cambiar cada día el lugar de colocación del parche • Insistir siempre en que lean en el prospecto el correcto modo de empleo • Pautar inicialmente los chicles o comprimidos repartidos a lo largo del día (p.ej., cada hora o ½ hora) • En fumadores de bajo consumo pueden utilizarse a demanda • Insistir siempre en que lean en el prospecto el correcto modo de empleo 													
Posologías simplificadas TSN													
Chicles de 2 mg o comprimidos de 1 mg													
Fumadores de 10 a 20 cigarrillos al día													
Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
N.º de piezas/día	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	
Fumadores de 20 a 40 cigarrillos al día													
Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
N.º de piezas/día	24	22	20	18	16	14	12	10	8	6	4	2	
Contraindicaciones de la TSN													
Generales de todas las formas de TSN	Infarto agudo de miocardio reciente (8 semanas), angina o cardiopatías inestables y arritmias cardíacas severas Embarazo y lactancia Ulcus gastroduodenal activo Enfermedades mentales graves Baja motivación												
Específicas de los chicles y comprimidos	Problemas dentarios Trastornos de la articulación temporomandibular (solo chicles) Inflamación orofaríngea (aftas bucales, glositis...)												
Específicas de los parches	Eccema, dermatitis atópica o enfermedades dermatológicas generalizadas												

Fuente: elaboración propia.

Bupropión

Fue el primer tratamiento no nicotínico por vía oral aprobado para la cesación tabáquica en EE. UU. en 1997. Es un antidepresivo monocíclico cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la recaptación de noradrenalina y dopamina en las sinapsis neuronales a nivel del sistema nervioso central, comportándose como un antagonista no competitivo de los receptores nicotínicos⁷. Es un tratamiento seguro para pacientes diabéticos y adecuado para su uso como tratamiento farmacológico de primera línea. Se recomienda usar bupropión, siempre que sea posible, conjuntamente con estrategias de apoyo psicológico o tratamiento conductual, dado que la utilización simultánea de un tratamiento farmacológico junto con medidas no farmacológicas aumenta las probabilidades de éxito.

Por su potencial reducción del umbral convulsivante es precisa una vigilancia estrecha en pacientes más

susceptibles o con factores de riesgo conocidos para el desarrollo de episodios convulsivos, además de prestar atención a las posibles interacciones medicamentosas. Aunque no hay estudios al respecto en enfermos diabéticos se recomienda utilizar la cantidad de 150 mg/día en dosis única matutina. En la [tabla 4](#) se exponen la pauta posológica habitual y las principales contraindicaciones e interacciones farmacológicas del bupropión.

En resumen, la utilización de bupropión en fumadores diabéticos no está contraindicada, pero se debe utilizar con precaución, con un ajuste de la dosis a 150 mg/día y con un seguimiento estrecho de los niveles de glucemia, realizando reajustes del tratamiento antidiabético si es preciso. Existen publicaciones que aseguran que bupropión es el tratamiento farmacológico para la cesación tabáquica con el que tiene lugar un menor incremento de peso, por lo que podría ser el tratamiento de elección en pacientes diabéticos con obesidad (solo o asociado a

Tabla 4 Pautas posológicas, contraindicaciones e interacciones de bupropión

Posología del bupropión

Primeros 6 días	Un comprimido de 150 mg al día al levantarse
Resto del tratamiento	Un comprimido al levantarse y otro 8-10 h después, siempre 4 h antes de acostarse (9 semanas)
<ul style="list-style-type: none"> • Elegir el día D en la 2.ª semana, cuando lleve tomando el bupropión 7-10 días • Si aparecen efectos adversos leves (cefalea, insomnio, sabor metálico) utilizar durante todo el tratamiento un solo comprimido de 150 mg al día. Con efectos adversos más serios, retirar el tratamiento 	

Contraindicaciones e interacciones del bupropión

Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos convulsivos o antecedentes de convulsiones • Bulimia o anorexia nerviosa • Cirrosis hepática • Trastorno bipolar • Uso concomitante de fármacos IMAO • Tumores del SNC • Pacientes en proceso de deshabituación alcohólica o retirada de benzodiazepinas
Interacciones	<p>Embarazo y lactancia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajan la eficacia del bupropión: carbamacepina, fenobarbital, fenitoína • Aumentan la toxicidad del bupropión: cimetidina, acidovalproico, fluoxetina, ritonavir, IMAO • Bupropión aumenta la toxicidad de: levodopa, zolpidem, antidepresivos, antipsicóticos, betabloqueantes, flecainida, mexiletina. • Bajan el umbral convulsivante*: antecedente de TCE grave, alcoholismo, consumo de opiáceos, cocaína y estimulantes. Insulina, ADO, antipsicóticos, antidepresivos, teofilina, quinolonas, corticoides, antimaláricos, tramadol, antihistamínicos con efecto sedante

* En caso de circunstancias o fármacos que bajan el umbral convulsivante, usarse con precaución (un solo comprimido de 150 mg al día por la mañana) y con un seguimiento más estrecho o escoger otra modalidad terapéutica.
Fuente: elaboración propia.

TSN), siempre que se sigan las precauciones anteriormente señaladas^{11,12}.

Vareniclina

Es el último tratamiento autorizado para su uso en la cesación tabáquica y el primero específicamente desarrollado para dicho fin. Es un agonista parcial selectivo del receptor nicotínico de la acetilcolina α -4 y β -2 que determina la liberación de diversos neurotransmisores, especialmente la dopamina, simulando así el efecto habitual de liberación de dopamina inducida por la nicotina. Por tratarse de un agonista parcial, tiene un efecto antagonista sobre los mecanismos de recompensa de la nicotina, por lo que es útil especialmente para la prevención de las recaídas.

Es un tratamiento efectivo y seguro para fumadores que deseen dejar de fumar. No se dispone de estudios específicos en pacientes diabéticos, por lo que no existe ninguna información científica que limite o contraindique el uso de vareniclina en fumadores diabéticos, aunque es preciso señalar que en los que presenten neuropatía diabética o insuficiencia renal (aclaramiento <30 ml/min) debe disminuirse la dosis a la mitad y usarse con precaución, realizando controles frecuentes. En todo caso, y como con cualquier otro tratamiento farmacológico, es recomendable vigilar la evolución de las glucemias al iniciar el tratamiento. En la [tabla 5](#) se exponen la pauta posológica y las principales contraindicaciones e interacciones de la vareniclina.

En junio de 2016 se publicó el estudio EAGLES⁴⁵ cuyo objetivo era comprobar la seguridad de TSN, bupropión

Tabla 5 Posología, contraindicaciones y efectos adversos de vareniclina

Posología de vareniclina	
3 primeros días	Un comprimido de 0,5 mg al día
Entre 4.º y 7.º día	Un comprimido de 0,5 mg cada 12 h
A partir del 8.º día	Un comprimido de 1 mg cada 12 h
Contraindicaciones y efectos adversos de vareniclina	
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Dependencia del alcohol o otras drogas • Embarazo • Insuficiencia renal menor de grado 3 (aclaramiento <30 ml/min) valorar tratamiento alternativo
Efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones de sueño (insomnio, pesadillas) • Cefalea • Digestivos^a <ul style="list-style-type: none"> - Flatulencia - Dispepsia - Estreñimiento • Cambios en la percepción del sabor • Neuropsiquiátricos^b <ul style="list-style-type: none"> - Cambios de humor - Ansiedad - Síntomas depresivos - Pensamientos suicidas

^a Transitorios y desaparecen espontáneamente a los pocos días; si no reducir dosis a la mitad.

^b Vigilar en pacientes con enfermedad psiquiátrica.
Fuente: elaboración propia.

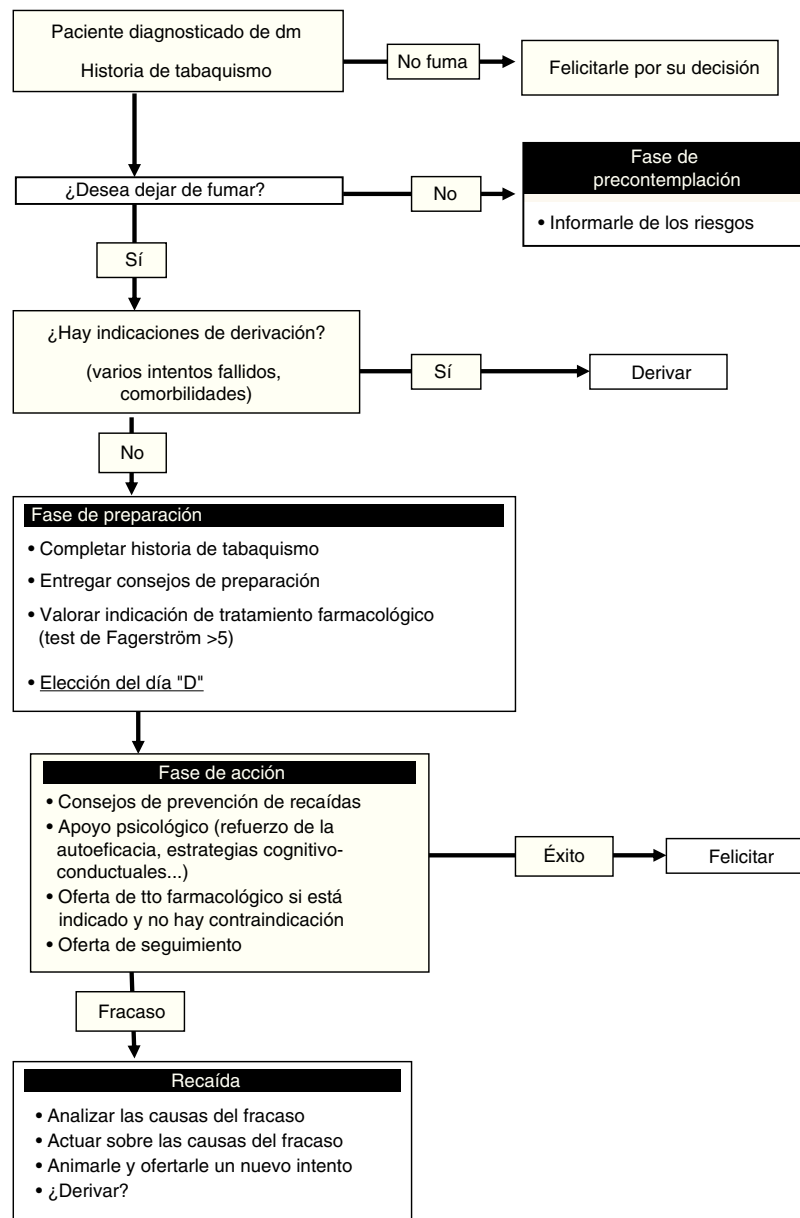


Figura 1 Protocolo de abordaje del tabaquismo en pacientes diabéticos.

y vareniclina en la esfera neuropsiquiátrica, ya que desde la comercialización de estos fármacos ha existido cierta controversia a este respecto. Se incluyeron más de 8.000 pacientes y concluye que no se observó un aumento de efectos secundarios neuropsiquiátricos con ninguno de los tres fármacos. Vareniclina se establecía como el fármaco más eficaz y tanto bupropión como la TSN eran más eficaces que placebo.

Experiencia de una Unidad de Deshabituación Tabáquica

En nuestro hospital los fumadores diabéticos son habitualmente remitidos desde la consulta de Endocrinología tanto para realizar un primer intento de abandono tabáquico como

por falta de éxito en los intentos previos. Estos pacientes se muestran habitualmente motivados y a su vez suelen expresar su preocupación acerca de la influencia que el tabaco pudiera estar teniendo en el control de su diabetes, por lo que la propia enfermedad, junto al consejo del endocrinólogo, se convierte en un factor fundamental de motivación para el abandono del tabaco. En nuestra Unidad, la tasa de éxito en el abandono del tabaco de los pacientes diabéticos es superponible a la del resto de fumadores, si bien el hecho de que se trate de una Unidad especializada puede sesgar los resultados y, por tanto, estos no puedan extrapolarse a otros ámbitos, como las consultas de enfermería o las de Atención Primaria. En la figura 1 se expone el algoritmo de abordaje de tratamiento del tabaquismo en pacientes diabéticos utilizado en nuestra Unidad.

Conclusiones

El consumo de tabaco es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes y de las complicaciones cardiovasculares de la misma. Los fumadores diabéticos pueden tener mayor dificultad para el abandono del tabaco debido a la existencia de interrelaciones, aún no bien conocidas, entre la insulina y mediadores dopaminérgicos de los circuitos de recompensa. Por ello es fundamental incluir la motivación para el abandono del tabaco y el tratamiento multicomponente de la dependencia dentro de las actividades habituales de prevención y tratamiento de la diabetes, tanto en el marco de la Atención Primaria como de la Especializada.

Es recomendable que los programas de educación de los pacientes diabéticos incluyan entre sus contenidos la recomendación, el asesoramiento y el tratamiento de la dependencia nicotínica para favorecer el abandono del tabaco por parte de los pacientes diabéticos fumadores. Existen varias terapias para la deshabituación tabáquica y todas ellas pueden ser utilizadas en estos pacientes, aunque la elección del tratamiento farmacológico debe ser individualizada en cada caso en función de las características, comorbilidades, tratamiento previo y preferencias del paciente. Se han realizado múltiples estudios que examinan los factores del inicio, abandono y recaída tabáquica, pero, sin embargo, se necesita mucha más investigación en la población diabética.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. 2008.
2. Clasificación Internacional de Enfermedades. 10.^a revisión. Madrid:Edición española. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2016.
3. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes. *JAMA*. 2007;298:2654–64.
4. Centers for disease control, prevention. Cigarette smoking among adults in United States, 2005-2015. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:1205–11.
5. Schipf S, Schmidt CO, Alte D, Werner A, Scheidt-Nave C, John U, et al. Smoking prevalence in Type 2 diabetes: results of the Study of Health in Pomerania (SHIP) and the German National Health Interview and Examination Survey (GNHIES). *Diabet Med*. 2009;26:791–7.
6. Bott U, Jorgens V, Grusser M, Bender R, Muhlhauser I, Berger M. Predictors of glycaemic control in type I diabetic patients after participation in an intensified treatment and teaching programme. *Diabet Med*. 1994;14:362–71.
7. Hernández-Mezquita MA, González M, Julián G. Deshabituación tabáquica en situaciones especiales. En: Barrueco M, Hernández-Mezquita MA, Torrecilla M, editores. *Manual de Prevención y Tratamiento del tabaquismo*. 3.^a ed. Madrid: ERGON; 2006.
8. Grupo para el Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (GEDAP), Sociedad Española de Cardiología (SEC). Abordaje de otros factores de riesgo cardiovascular. *Av Diabetol*. 2005; 21(supl.1):20-33.
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:S4–36.
10. Nadal JF, Conthe P. ¿Es necesario el tratamiento integral de la diabetes mellitus tipo 2 y los factores de riesgo cardiovascular? *Med Clin (Barc)*. 2013;141 Supl.2:7–13.
11. Soulmane S, Simon D, Herman WH, Lange C, Lee CMY, Colagiuri S, et al. HbA1c, fasting and 2h plasma glucose in current, ex- and never-smokers: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57:30–9.
12. Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;45:405–13.
13. Kohagen KR, Kim MS, McDonnell WM, Chey WD, Owyang C, Hasler WL. Nicotine effects on prostaglandin-dependent gastric slow wave rhythmicity and antral motility in nonsmokers and smokers. *Gastroenterology*. 1996;110:3–11.
14. Grimes DS, Goddard J. Effect of cigarette smoking on gastric emptying. *BMJ*. 1978;2:460–1.
15. Janson L, Berntorp K, Hanson M, Lindell SE, Trelle E. Glucose tolerance and smoking: a population study of oral and intravenous glucose tolerance test in middle-aged men. *Diabetologia*. 1983;25:86–8.
16. Higgins T, Cembrowski G, Tran D, Lim E, Chan J. Influence of variables on hemoglobin A1c values and non heterogeneity of hemoglobin A1c reference ranges. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3:644–8.
17. 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.
18. Haire-Joshu D, Heady S, Thomas L, Schechtman K, Fisher EB Jr. Beliefs about smoking and diabetes care. *Diabetes Educ*. 1994;20:410–5.
19. Farley AC, Hajek P, Lycett D, Aveyard P. Interventions for preventing weight gain after smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012.
20. Freathy RM, Kazeem GR, Morris RW, Johnson PCD, Paternoster L, Ebrahim S, et al. Genetic variation at CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 interacts with smoking status to influence body mass index. *Int J Epidemiol*. 2011;40:1617–28.
21. Lycett D, Nichols L, Ryan R, Farley A, Roalfe A, Mohammed M, et al. The association between smoking cessation and glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a THIN database cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:423–30.
22. Taylor AE, Davies NM, Munafó MR. Smoking and diabetes: Strengthening causal inference. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:395–6.
23. O'Dell LE, Nazarian A. Enhanced vulnerability to tobacco use in persons with diabetes: A behavioral and neurobiological framework. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;65:288–96.
24. Barrueco M, Alonso A, González-Sarmiento R. Bases genéticas del hábito tabáquico. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:223–8.
25. Bernabé Barrios MJ, Barrueco Ferrero M, González Sarmiento R. Dependencia nicotínica y receptores colinérgicos. Posible papel del gen CHRNA5. *Prev del Tab*. 2010;12:150–5.
26. Zeilinger S, Kuhnel B, Klopp N, Baurecht H, Kleinschmidt A, Gieger C, et al. Tobacco smoking leads to extensive genome-wide changes in DNA methylation. *PLoS One*. 2013;8(5):e63812.
27. Joubert BR, Haberg SE, Nilsen RM, Wang X, Vollset SE, Murphy SK, et al. 450 K epigenome-wide scan identifies differential DNA methylation in newborns related to maternal smoking during pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2012;120:1425–31.
28. Ligthart S, Steenaard R, Peters M, Van Meurs J, Sijbrands E, Uitterlinden A, et al. Tobacco smoking is associated with DNA methylation of diabetes susceptibility genes. *Diabetologia*. 2016;59:998–1006.

29. Besingi W, Johansson Å. Smoke related DNA methylation changes in the etiology of human disease. *Hum Mol Genet.* 2014;23:2290-7.
30. Rode L, Bojesen SE, Weischer M, Nordestgaard B. High tobacco consumption is causally associated with increased all-cause mortality in a general population sample of 55 568 individuals, but not with short telomeres: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol.* 2014;43:1473-8.
31. Sowers J. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med.* 1998;158:617-21.
32. Loft S, Vistisen K, Ewertz M, Tjønneland A, Overvad K, Poulsen HE. Oxidative DNA damage estimated by 8-hydroxydeoxyguanosine excretion in humans: influence of smoking, gender and body mass index. *Carcinogenesis.* 1992;13:2241-7.
33. Ellegaard P, Poulsen H. Tobacco smoking and oxidative stress to DNA: a meta-analysis of studies using chromatographic and immunological methods. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016;76:151-8.
34. Meigs J, Singer D, Sullivan L, Dukas K, D'Agostino R, Nathan D, et al. Metabolic control and prevalent cardiovascular disease in non-insulin diabetes mellitus (NIDDM): the NIDDM patient outcomes research team. *Am J Med.* 1997;102:38-47.
35. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke: prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke.* 1996;27:210-5.
36. Chaturvedi N, Stevens L, Fuller J. Which features of smoking determine mortality risk in former cigarette smokers with diabetes? The World Health Organization Multinational Study Group. *Diabetes Care.* 1997;20:1266-72.
37. Ikeda Y, Suehiro T, Takamatsu K, Yamashita H, Tamura T, Hashimoto K. Effect of smoking on the prevalence of albuminuria in Japanese men with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1997;36:57-61.
38. Sands M, Shetterly S, Franklin G, Hamman R. Incidence of distal symmetric (sensory) neuropathy in NIDDM: the San Luis Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997;20:322-9.
39. Klein R, Klein B, Moss S. Epidemiology of proliferative diabetes retinopathy. *Diabetes Care.* 1992;15:1875-91.
40. Reichard P. Risk factors for progression of microvascular complications in the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS). *Diabetes Res Clin Pract.* 1992;16:151-6.
41. Muhlhauser I, Bender R, Bott U, Jorgens V, Grusser M, Wagener W, et al. Cigarette smoking and progression of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabet Med.* 1996;13:536-43.
42. Ardron M, MacFarlane I, Robinson C, Heyningen C, Calverley P. Anti-smoking advice for young diabetic smokers: is it a waste of breath? *Diabet Med.* 1988;5:667-70.
43. Sawicki P, Didjurgeit U, Muhlhauser I, Berger M. Behaviour therapy versus doctor's anti-smoking advice in diabetic patients. *J Intern Med.* 1993;234:407-9.
44. Malarcher AM, Ford ES, Nelson DE, Chrismon JH, Mowery P, Merritt RK, et al. Trends in cigarette smoking and physicians' advice to quit smoking among people with diabetes in the U.S. *Diabetes Care.* 1995;18:694-7.
45. Anthenelli R, Benowitz N, West R, Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet.* 2016;387:2507-20.