

## ARTIGO ORIGINAL

## O Chimó, uma Preparação de Tabaco sem Fumaça, está Associado a uma Frequência mais Baixa de Hipertensão em Indivíduos com Diabetes Tipo 2

*Chimó, a Smokeless Tobacco Preparation, is Associated With a Lower Frequency of Hypertension in Subjects with Type 2 Diabetes*

Juan P. González-Rivas,<sup>1</sup> Raul José García Santiago,<sup>1</sup> Jeffrey I. Mechanick,<sup>2</sup> Ramfis Nieto-Martínez<sup>3,4,5</sup>

*The Andes Clinic of Cardio-Metabolic Studies,<sup>1</sup> Mérida – Venezuela; Division of Endocrinology, Diabetes and Bone Disease, Icahn School of Medicine at Mount Sinai,<sup>2</sup> New York – EUA; Department of Physiology, School of Medicine, Universidad Centro-Occidental "Lisandro Alvarado" (UCLA) and Cardio-Metabolic Unit 7,<sup>3</sup> Geriatric Research, Education and Clinical Center (GRECC), Miami VA Healthcare System,<sup>4</sup> Miami, FL, USA; South Florida Veterans Affairs Foundation for Research & Education,<sup>5</sup> Miami – USA*

### Resumo

**Fundamentos:** O uso do tabaco e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) são as principais causas preveníveis de morte a nível global. O tabaco é apresentado nas formas com ou sem fumaça (TSF). O uso do TSF tem sido relacionado à doença cardiovascular, diabetes tipo 2 (DM2) e câncer. Na Venezuela, o chimó é a preparação de TSF mais comum e a sua relação com a HAS é desconhecida.

**Objetivo:** Avaliar a relação entre o uso de chimó e HAS em uma população com alta prevalência de uso de TSF na Venezuela.

**Métodos:** Entre 2013-2014, um total de 1.938 indivíduos com 20 anos ou mais foram avaliados consecutivamente em um centro médico. Foram obtidas medidas antropométricas e de pressão arterial (PA), além de respostas a um questionário padrão.

**Resultados:** Os participantes tinham uma média de idade de 49,2 anos, 59,5% eram do sexo feminino, 38,9% apresentavam HAS, 23,2% relataram uso de TSF e 11,6% relataram ter DM2. Um terço dos indivíduos com DM2 eram usuários de TSF, e este grupo mostrou valores mais baixos de frequência cardíaca, PA sistólica, índice de massa corporal (IMC) e frequência de HAS quando comparado a sujeitos com DM2 não usuários de TSF ( $p < 0,05$ ). Em indivíduos com DM2 com 50 anos ou mais, o uso de TSF foi associado a uma frequência 69% mais baixa de HAS quando comparados a indivíduos que não usavam TSF. Em regressão logística ajustada pela frequência cardíaca, idade, ocorrência de DM2, sobrepeso/obesidade e história familiar de HAS, o uso de TSF esteve associado a uma frequência 30% mais baixa de HAS (razão de chances 0,70; intervalo de confiança de 95% 0,55 - 0,90).

**Conclusão:** O chimó, um TSF frequentemente utilizado na região dos Andes na Venezuela, está associado a valores mais baixos de PA, frequência cardíaca, IMC e frequência mais baixa de HAS em indivíduos com DM2 com mais de 50 anos. Esta associação contraintuitiva negativa entre o chimó e alguns fatores de risco cardiometabólicos realça o caráter complexo destas relações e a necessidade de estudos adicionais. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(5):373-379)

**Palavras-chave:** Uso de Tabaco, Produtos do Tabaco, Hipertensão, Doença da Artéria Coronariana, Venezuela.

### Abstract

**Background:** Tobacco use and hypertension are leading preventable causes of death globally. Tobacco is presented as smoked or smokeless tobacco (ST). ST use has been related to cardiovascular disease, type 2 diabetes (T2D), and cancer. In Venezuela, chimó is the most common ST preparation, and its relationship with hypertension is unknown.

**Objective:** To evaluate the relationship between chimó use and hypertension in a population with a high prevalence of ST use in Venezuela.

**Methods:** From 2013-2014, a total of 1,938 consecutive subjects aged 20 years or older were evaluated in a medical center. Anthropometrics and blood pressure (BP) measurements, and responses to a standard questionnaire were obtained.

**Results:** The participants had a mean age of 49.2 years, 59.5% were female, 38.9% had hypertension, 23.2% reported ST use, and 11.6% reported having T2D. One-third of the subjects with T2D were ST users, and this group showed lower heart rate, systolic BP, body mass index (BMI), and frequency of hypertension when compared with T2D subjects who were not ST users ( $p < 0.05$ ). In subjects with T2D who were 50 years or older, ST use was associated with a 69% lower frequency of hypertension when compared with subjects without ST use. On logistic regression adjusted by heart rate, age, occurrence of T2D, overweight/obesity, and family history of hypertension, ST use was associated with a 30% lower frequency of hypertension (odds ratio 0.70; 95% confidence interval 0.55 – 0.90).

**Conclusion:** Chimó, a ST frequently used in the Andes region of Venezuela, is associated with lower BP, heart rate, BMI, and frequency of hypertension in subjects with T2D older than 50 years. This counter-intuitive negative association of chimó with some cardiometabolic risk factors highlights the complex nature of these relationships and the need for further studies. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(5):373-379)

**Keywords:** Tobacco Use; Tobacco Products; Hypertension; Coronary Artery Disease; Venezuela.

Full texts in English - <http://www.onlinejics.org>

**Correspondência:** Juan P. González – Rivas

The Andes Clinic of Cardio-Metabolic Studies.

Av. Miranda, 3112, Sector Centre, Timotes, Mérida – Venezuela.

E-mail: [juanpgonzalezr@hotmail.com](mailto:juanpgonzalezr@hotmail.com); [juanpgonzalezr79@gmail.com](mailto:juanpgonzalezr79@gmail.com)

## Introdução

O uso de tabaco e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) são as principais causas de doenças em todo o mundo. Juntos, eles causaram globalmente 15,4 milhões de mortes preveníveis em 2012<sup>1</sup> e 13,3% de anos de vida ajustados por incapacidade (*disability-adjusted life years*, DALY) em 2010.<sup>2</sup> O uso do tabaco é definido como o uso corrente de qualquer produto de tabaco para fumo ou não.<sup>3</sup> Há muitas formas de tabaco sem fumaça (TSF) no mundo e tem sido relatado que o uso do tabaco aumenta o risco de doença cardíaca coronariana,<sup>4</sup> acidente vascular cerebral,<sup>5</sup> síndrome metabólica,<sup>6</sup> diabetes tipo 2 (DT2)<sup>7</sup> e câncer de orofaringe.<sup>8</sup>

A prevalência de uso de TSF varia de 2% a 40%, dependendo da região mundial.<sup>9</sup> Uma alta prevalência de uso de TSF (38%) tem sido descrita na região dos Andes na Venezuela. A prevalência foi descrita como sendo maior em homens do que mulheres (58% *versus* 18%, respectivamente,  $p < 0,0001$ ) e aumentou com a idade.<sup>10</sup> O chimó é a preparação de TSF mais comum nesta região e é composto por folha de tabaco, bicarbonato de sódio, açúcar mascavo, cinzas da árvore mamoncillo (*Melicocca bijuga*) e aromatizante de baunilha e anis. Os ingredientes variam de acordo com a região venezuelana. Uma pequena quantidade de chimó é colocada entre os lábios ou bochecha e a gengiva e mantido por algum tempo, normalmente 30 minutos. A mistura de chimó e saliva é então cuspidada.<sup>11</sup>

A relação entre uso de TSF e HAS não é inteiramente compreendida. Na Suécia, o uso de TSF não é banido como ocorre em outros países europeus e tem uma maior taxa entre os homens (27,2%).<sup>12</sup> Em um estudo prospectivo observacional, Hergens et al.<sup>5</sup> relataram um risco 36% maior de HAS entre usuários suecos de rapé (feito a partir de folhas de tabaco moídas ou pulverizadas) comparados com não usuários. Em outro estudo de coorte utilizando dados do *Swedish Annual Level-of-Living Survey*, Johansson et al.<sup>13</sup> não observaram diferença nas taxas de incidência de HAS ajustada por idade entre indivíduos em uso diário de rapé e não usuários de tabaco. Além disso, indivíduos com DM2 são sensíveis à nicotina através de receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) neuronais,<sup>14,15</sup> o que pode prejudicar a ação da insulina na presença, mas não na ausência de DM2.<sup>16</sup>

A prevalência de HAS na região dos Andes na Venezuela é elevada (25,0%)<sup>17</sup> e semelhante à encontrada na cidade de Barquisimeto (24,7%),<sup>18</sup> localizada na região oeste do país e identificada como tendo a segunda

maior prevalência de HAS de acordo com o estudo *Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America* (CARMELA), quase o dobro da prevalência geral da América Latina (16,3%).<sup>18</sup> Dadas as dimensões globais da HAS e do uso de tabaco, juntamente com a elevada prevalência de HAS e uso de chimó na região dos Andes na Venezuela, o objetivo fundamental deste estudo foi compreender as relações e interações entre HAS, uso do tabaco, DM2 e outros fatores de risco.

## Métodos

### Características da população

Entre 2013 e 2014, um total de 1.938 indivíduos com idade de 20 anos ou mais foram atendidos consecutivamente em um centro médico localizado em Timotes na região dos Andes na Venezuela. Timotes é composta por uma população essencialmente agrícola na região andina da Venezuela, tem 18.179 habitantes, está localizada a uma altitude de 2.025 metros e apresenta uma temperatura média anual de 16 °C. Os participantes do estudo responderam a um questionário. Informações sobre a idade, sexo, história pessoal de DM2, história familiar e pessoal de HAS e uso de tabaco foram obtidas. O uso de chimó foi questionado e as possíveis respostas estão apresentadas na Tabela 1. As medidas antropométricas foram também obtidas. O peso foi medido com os sujeitos vestindo o mínimo possível de roupas e sem sapatos, com uso de uma balança calibrada (OMRON® HBF-510LA; Omron Healthcare, Inc., 2011, Illinois, EUA). A altura foi medida com uma fita métrica fixada na parede. O índice de massa corporal (IMC, kg/m<sup>2</sup>) foi calculado. A pressão arterial (PA) foi medida duas vezes com um dispositivo automatizado (OMRON® HEM-907XL; Omron Healthcare, Inc., 2007, Illinois, EUA)<sup>19</sup> colocado no braço direito ao nível do coração, com o indivíduo em posição sentada e após 5 minutos de repouso. Todos os sujeitos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para a participação.

### Definições de variáveis

A HAS foi definida como uma PA sistólica  $\geq 140$  mmHg, PA diastólica  $\geq 90$  mmHg, ou uso atual de medicamentos anti-hipertensivos.<sup>20</sup> O uso de TSF foi definido como um consumo diário ou semanal de chimó durante os últimos 12 meses. O DM2 foi definido com base em autorrelato.

**Tabela 1 – Questionário Sobre o Uso de Tabaco sem Fumaça**

Perguntas	Respostas
Você já usou tabaco sem fumaça, tais como chimó, tabaco de mascar, ou <i>snus</i> ?	Sim, eu uso atualmente Sim, mas não usei nos últimos 12 meses Não, eu nunca usei
Número de anos de uso	_____ anos
Frequência de uso	Diariamente Semanalmente Menos do que semanalmente

### Análise estatística

Todos os cálculos foram realizados com o programa SPSS 20 (IBM Corp., 2011, Armonk, NY, EUA). Os dados de variáveis contínuas são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. Após a avaliação da normalidade, diferenças entre os valores médios foram avaliadas pelo teste *t* de Student não pareado. As frequências são apresentadas como taxas de prevalência e intervalos de confiança de 95% (IC95%). O teste do qui-quadrado foi aplicado para comparar as diferentes frequências. Foi realizada regressão logística para estimar os fatores de risco associados à HAS. A significância estatística foi considerada ao nível alfa de  $p < 0,05$ .

### Resultados

#### Características dos sujeitos

O estudo incluiu 1.938 adultos com idade média de 49,2 anos, 59,5% do sexo feminino, 38,9% com HAS, 23,2% usuários de TSF e 11,6% com DM2. Um terço dos indivíduos com DM2 eram usuários TSF (Tabela 2). Os sujeitos com DM2 que eram usuários de TSF apresentaram valores mais baixos de frequência cardíaca, PA sistólica e IMC, bem como uma menor frequência de HAS quando comparados a não usuários de TSF. Em indivíduos sem DM2, o uso de TSF foi mais frequente em homens e em indivíduos mais velhos. Além disso, entre participantes sem DM2, a frequência cardíaca foi mais baixa entre usuários do que não usuários de TSF.

### Tabaco sem fumaça e hipertensão arterial

O uso de TSF mostrou uma relação significativa com a HAS em indivíduos com DM2 com idade acima de 50 anos (Tabela 3). Neste grupo, usuários de TSF apresentaram uma frequência 69% mais baixa de HAS quando comparados a não usuários de TSF. A associação entre uso de TSF e menor frequência de HAS permaneceu significativa após as variáveis terem sido ajustadas de acordo com o IMC (Figura 1). A regressão logística ajustada pela frequência cardíaca, idade, DM2, sobrepeso/obesidade e história familiar de HAS mostrou que o uso de TSF esteve associado com uma frequência 30% menor de HAS (razão de chances = 0,70, IC 95% 0,55 – 0,90) (Tabela 4).

### Discussão

O uso de chimó, uma forma de TSF frequentemente consumida na região dos Andes na Venezuela, está associado a valores mais baixos de PA, frequência cardíaca, IMC e HAS em indivíduos com DM2 com idade acima de 50 anos. Este é o primeiro estudo mostrando uma associação entre chimó e taxas mais baixas de HAS e a razão para esta associação contraintuitiva é desconhecida. Este resultado alimenta a controvérsia em torno do uso de TSF e HAS e pode ser devido a um ou mais fatores.

A Índia tem uma alta prevalência de uso de TSF.<sup>21</sup> Em um estudo transversal naquele país, avaliando 443 homens com mais de 15 anos de idade em um cenário rural, a prevalência de uso exclusivo de TSF

Tabela 2 – Características dos sujeitos

	Diabetes tipo 2		Sem diabetes tipo 2	
	Tabaco sem fumaça		Tabaco sem fumaça	
	Usuários	Não usuários	Usuários	Não usuários
Total: n	68	157	381	1332
Sexo masculino (%)	51,5	40,1	55,6**	35,7
Idade (anos)	61,9 ± 9,6	62,6 ± 13,8	50,0 ± 17,7**	46,7 ± 16,9
Frequência Cardíaca	77,8 ± 11,7*	82,2 ± 13,2	74,3 ± 13,9*	78,6 ± 14,3
PAS (mmHg)	129,1 ± 22,8*	136,6 ± 25,1	126,9 ± 20,6	126,3 ± 20,6
PAD (mmHg)	76,2 ± 12,2	78,7 ± 12,8	78,2 ± 12,4	79,0 ± 12,3
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,8 ± 4,2**	28,5 ± 4,8	27,5 ± 4,7	27,9 ± 5,1
Hipertensão na Família (%)	52,9 (41,04 – 64,76)	51,0 (43,18 – 58,82)	50,4 (45,38 – 55,42)	54,7 (52,03 – 57,37)
Sobrepeso/Obesidade (%)	61,8 (50,25 – 73,35)	74,5 (67,68 – 81,32)	69,8 (65,19 – 74,41)	70,2 (67,74 – 72,66)
Hipertensão (%)	50,0 (38,12 – 61,88)*	69,4 (62,19 – 76,61)	33,3 (28,57 – 38,03)	36,3 (33,72 – 38,88)
Cigarro Atual (%)	4,4 (0,47 – 9,27)	4,5 (1,26 – 7,74)	5,5 (3,21 – 7,79)	7,9 (6,45 – 9,35)

As variáveis contínuas são expressas como média ± desvio padrão (DP).

As frequências são expressas como porcentagens (intervalo de confiança de 95%). \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,0001$  indicam diferenças entre usuários e não usuários de TSF analisadas com o teste  $t$  de Student para médias e teste do qui-quadrado para frequências. PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corporal. Sobrepeso/Obesidade:  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ .

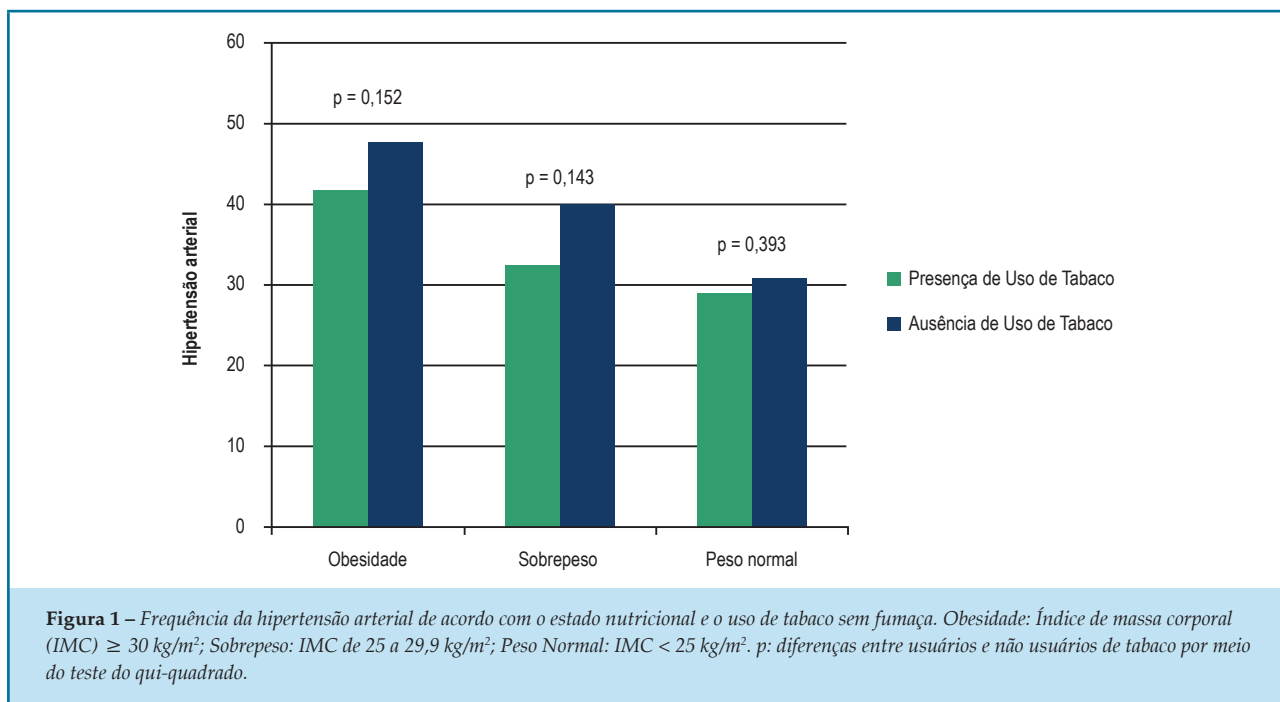
Tabela 3 – Relação entre o uso de TSF e hipertensão arterial em indivíduos com diabetes tipo 2 com idade acima de 50 anos\*

		Hipertensão	Normotensão	OR (IC95%)
DM2	Tabaco sem Fumaça			
	Usuários de TSF	23,2 (15,80 - 30,60)	49,2 (36,85 - 61,55)	0,31 (0,16 - 0,59)
Presente	Não usuários de TSF	76,8 (69,40 - 84,20)	50,8 (38,45 - 63,15)	
	Ausente	Usuários de TSF	21,4 (17,34 - 25,46)	27,3 (22,46 - 32,14)
Não usuários de TSF		78,6 (74,54 - 82,66)	72,7 (67,86 - 77,54)	

\*Sujeitos mais jovens do que 50 anos mostraram uma relação não significativa. Os dados são expressos como porcentagem (intervalo de confiança de 95% [IC 95%]). OR: Razão de chances (odds ratio); TSF: Tabaco sem fumaça; DM2: Diabetes tipo 2.

(sem tabaco fumado) foi de 21%.<sup>22</sup> O grupo que utilizou apenas TSF apresentou valores mais elevados de PA diastólica e uma prevalência mais elevada de HAS diastólica em comparação a indivíduos que não faziam uso de TSF, ou com usuários de TSF e tabaco fumado.<sup>22</sup> A associação entre a PA elevada e uso de TSF pode estar relacionada aos níveis de nicotina e concentrações de sódio na composição do TSF. Este resultado pode ser

explicado pelo fato de alguns produtos de TSF conterem grandes quantidades de sódio como parte do bicarbonato de sódio, tampão alcalino necessário para facilitar a absorção da nicotina. O excesso de sódio (excesso de 30 a 40 mEq de sódio por dia) poderia aumentar a PA.<sup>23</sup> No entanto, em 1.061 jogadores profissionais de beisebol, o uso de TSF não esteve relacionado com PA mais elevada em comparação com indivíduos que

**Tabela 4 – Fatores de risco associados à hipertensão\***

	OR	IC 95%
Tabaco sem fumaça (chimó)	0,70	0,55 – 0,90
Frequência cardíaca	1,01	1,01 – 1,01
Idade	1,06	1,05 – 1,06
Diabetes tipo 2	1,62	1,17 – 2,22
Sobrepeso/Obesidade	1,65	1,30 – 2,09
Hipertensão na Família	2,19	1,75 – 2,70

\* Regressão logística múltipla.

OR: Razão de chances (odds ratio); IC 95%: Intervalo de confiança. Sobrepeso/Obesidade: IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>.

não faziam uso de TSF.<sup>24</sup> No estudo mencionado acima, a dosagem sérica de nicotina e cotinina (o principal metabólito da nicotina) foi avaliada. Os participantes que utilizaram rapé apresentaram níveis séricos de cotinina e nicotina mais elevados do que aqueles que utilizaram o tabaco de mascar. Os participantes com níveis mais elevados de nicotina apresentaram PA diastólica mais elevada.<sup>24</sup> Assim, o teor de sódio e o teor e absorção de nicotina podem variar em diferentes preparações de TSF, potencialmente conferindo diferentes efeitos sobre a PA.

Outra possível explicação para o nosso resultado seria a ocorrência de HAS mascarada em usuários de tabaco. Este efeito foi relatado anteriormente em fumantes, mas não em usuários de TSF. Os fumantes tendem a ter uma PA ambulatorial diurna elevada (quando é mais provável que estes indivíduos fumem) em comparação com suas PAs de consultório (quando é menos provável que fumem).<sup>25</sup> O *Second Australian National Blood Pressure Study* também demonstrou que o tabagismo prediz a HAS mascarada.<sup>26</sup>

O efeito do uso de TSF sobre o nível da PA, observado no presente estudo, foi significativo apenas em sujeitos com DM2. A sensibilidade à nicotina no DM2 foi avaliada comparando os efeitos da infusão aguda de nicotina em pacientes com e sem diabetes.<sup>16</sup> A infusão de nicotina não afetou a quantidade de insulina necessária para manter os níveis de glicose em voluntários saudáveis, porém níveis mais elevados de insulina foram necessários em pacientes com diabetes, indicando que pacientes com DM2 são mais suscetíveis a um efeito negativo da nicotina sobre a sensibilidade à insulina.<sup>16</sup>

Em fumantes, a nicotina aumenta agudamente o gasto de energia e pode reduzir o apetite.<sup>27</sup> Esse efeito poderia explicar a tendência apresentada por fumantes de terem peso corporal mais baixo do que não fumantes, além do ganho de peso que geralmente ocorre após a cessação do tabagismo.<sup>28</sup> Neste estudo, sujeitos com DM2 que usavam TSF tinham IMC mais baixo que os que não a usavam TSF, resultados semelhantes aos observados nos tabagistas. Este estudo encontrou também uma frequência cardíaca mais baixa em usuários de TSF, que pode também ter sido ocasionada pela exposição a uma atividade cronotrópica negativa de alguns componentes do chimó.

O presente estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, o chimó na Venezuela é produzido principalmente através de métodos tradicionais que geram muitas formulações diferentes para venda, sem doses fixas, e portanto, a dosagem não pode ser caracterizada como ocorre com cigarros. Além disso, a maioria dos componentes derivados da folha de tabaco e suas respectivas doses nas preparações de chimó é desconhecida. Segundo, as concentrações sanguíneas de nicotina ou cotinina não foram avaliadas. Terceiro, não foi realizado um exame oral para avaliar o uso de TSF. Por último, o DM2 foi diagnosticado apenas por autorrelato.

## Referências

1. World Health Organization. (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2014: a 30% relative reduction in prevalence of current tobacco use. Geneva; 2014. p. 53-66.
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8

## Conclusão

Este estudo demonstra pela primeira vez uma associação negativa entre o uso de chimó e HAS. Muitas formas de TSF têm sido associadas (com evidências contraditórias em alguns casos) com doença cardiovascular, câncer e alterações metabólicas. A base biológica dos achados deste estudo permanece desconhecida. Embora o uso de TSF não tenha sido associado a uma maior frequência de HAS neste estudo, enfatiza-se que o uso de TSF não é uma prática saudável em pacientes com DM2 e, mais importante ainda, o TSF não deve ser interpretado como um meio para reduzir o risco de HAS. Os efeitos da chimó são complexos, em geral não saudáveis e, na prática, um problema de saúde pública que requer mais estudo científico.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: González-Rivas JP, Santiago RJG. Obtenção de dados: González-Rivas JP. Análise e interpretação dos dados: González-Rivas JP, Santiago RJG, Mechanick JI, Nieto-Martínez R. Análise estatística: González-Rivas JP. Redação do manuscrito: González-Rivas JP. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santiago RJG, Mechanick JI, Nieto-Martínez R. Supervisão / como investigador principal: Mechanick JI, Nieto-Martínez R.

## Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

3. World Health Organization. (WHO). Noncommunicable diseases and mental health. NCD global monitoring framework: indicator definitions and specifications. Geneva; 2014. [Accessed on 2015 Jul 10]. Available from: [http://www.who.int/nmh/global\\_monitoring\\_framework/en/](http://www.who.int/nmh/global_monitoring_framework/en/)
4. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al; INTERHEART Study Investigators. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 2006;368(9536):647-58. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69249-0.

5. Hergens MP, Lambe M, Pershagen G, Ye W. Risk of hypertension amongst Swedish male snuff users: a prospective study. *J Intern Med*. 2008;264(2):187-94. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01939.x.
6. Norberg M, Stenlund H, Lindahl B, Boman K, Weinehall L. Contribution of Swedish moist snuff to the metabolic syndrome: a wolf in sheep's clothing? *Scand J Public Health*. 2006;34(6):576-83. doi: 10.1080/14034940600665143.
7. Persson PG, Carlsson S, Svanstrom L, Ostenson CG, Efendic S, Grill V. Cigarette smoking, oral moist snuff use and glucose intolerance. *J Intern Med*. 2000;248(2):103-10.
8. Lee P, Hamling J. Systematic review of the relation between smokeless tobacco and cancer in Europe and North America. *BMC Med*. 2009;7(1):36. doi: 10.1186/1741-7015-7-36.
9. Piano MR, Benowitz NL, FitzGerald GA, Corbridge S, Heath J, Hahn E, et al; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing. Impact of smokeless tobacco products on cardiovascular disease: implications for policy, prevention, and treatment: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(15):1520-44. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181f432c3.
10. González-Rivas J, García Santiago R, Araujo Linares N, Echenique Zureche P. Prevalencia de consumo de tabaco no inhalado (chimó) en el municipio Miranda del Estado Mérida, Venezuela. *Rev Ven Endocrinol Metab*. 2011;9(3):99-105.
11. Smokeless Tobacco Fact Sheets. In: 3rd International Conference on Smokeless Tobacco. Stockholm (Sweden). September 22 - 25, 2002. Stockholm: Centre of Public Health Centre for Tobacco Prevention; 2002.
12. Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL, Bulik C, Sullivan PF. Cigarettes and oral snuff use in Sweden: prevalence and transitions. *Addiction*. 2006;101(10):1509-15. doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01550.x.
13. Johansson SE, Sundquist K, Qvist J, Sundquist J. Smokeless tobacco and coronary heart disease: a 12-year follow-up study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12(4):387-92. Erratum in: *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007 Oct;14(5):722.
14. Yoshikawa H, Hellstrom-Lindahl E, Grill V. Evidence for functional nicotinic receptors on pancreatic beta cells. *Metabolism*. 2005;54(2):247-54. doi: 10.1016/j.metabol.2004.08.020.
15. Ejiri K, Taniguchi H, Baba S. Participation of nicotinic receptor in hormone release from isolated rat islets of Langerhans. *Diabetes Res Clin Pract*. 1989;6(1):53-9.
16. Axelsson T, Jansson PA, Smith U, Eliasson B. Nicotine infusion acutely impairs insulin sensitivity in type 2 diabetic patients but not in healthy subjects. *J Intern Med*. 2001;249(6):539-44.
17. Nieto-Martínez R, González-Rivas J, García RJ, Ugel E, Osuna D, Salazar L. Prevalencia de hipertensión arterial y dislipidemias en adultos del páramo del Estado Mérida y su relación con obesidad. Results from VEMSOLS study. *Avances Cardiol*. 2011;31(3):193-200.
18. Hernandez-Hernandez R, Silva H, Velasco M, Pellegrini F, Macchia A, Escobedo J, et al. Hypertension in seven Latin American cities: the Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study. *J Hypertens*. 2010;28(1):24-34. doi: 10.1097/HJH.0b013e328332c353.
19. El Assaad MA, Topouchian JA, Darne BM, Asmar RG. Validation of the Omron HEM-907 device for blood pressure measurement. *Blood Press Monit*. 2002;7(4):237-41.
20. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
21. Rani M, Bonu S, Jha P, Nguyen SN, Jamjoum L. Tobacco use in India: prevalence and predictors of smoking and chewing in a national cross sectional household survey. *Tob Control*. 2003;12(4):e4.
22. Pandey A, Patni N, Sarangi S, Singh M, Sharma K, Vellimana AK, et al. Association of exclusive smokeless tobacco consumption with hypertension in an adult male rural population of India. *Tob Induc Dis*. 2009;5:15. doi: 10.1186/1617-9625-5-15.
23. Benowitz NL. Sodium intake from smokeless tobacco. *N Engl J Med*. 1988;319(13):873-4. doi: 10.1056/NEJM198809293191318.
24. Siegel D, Benowitz N, Ernster VL, Grady DG, Hauck WW. Smokeless tobacco, cardiovascular risk factors, and nicotine and cotinine levels in professional baseball players. *Am J Public Health*. 1992;82(3):417-21.
25. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA*. 1991;265(17):2226-8.
26. Wing LM, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid CM; ANBP2 Management Committee and Investigators. Second Australian National Blood Pressure Study. Reverse white-coat hypertension' in older hypertensives. *J Hypertens*. 2002;20(4):639-44.
27. Hofstetter A, Schutz Y, Jequier E, Wahren J. Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. *N Engl J Med*. 1986;314(2):79-82. doi: 10.1056/NEJM19861093140204.
28. Chioloro A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):801-9.