

11227
18



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACION**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL
" LA RAZA "**

**INFUENCIA AGUDA DEL TABAQUISMO
EN LA LIPEMIA POST-PRANDIAL**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
ESPECIALISTA EN :

M E D I C I N A I N T E R N A

P R E S E N T A :

DR. JULIO CESAR CORTES MARTINEZ

ASESOR : DR. ALBERTO C. FRATI MUNARI

MEXICO, D. F.



287108
2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION

1.- Dr. Alberto C. Frati Munari.
Asesor de tesis, Jefe de la División de Medicina
H.E.C.M.N.R. y Profesor titular del Curso de Medicina
Interna.

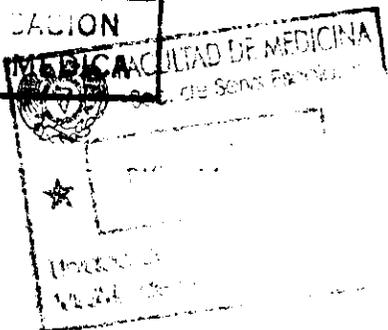
2.- Dr. C. Raul Ariza Andraca.
Jefe del Departamento de Medicina Interna H.E.C.M.N.R.
Y Profesor Adjunto del Curso de Medicina Interna.

3.- Dr. Arturo Robles Páramo.
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
H.E.C.M.N.R.



hospital de especialidades

DIVISION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION MEDICA



TITULO DE TESIS – Influencia aguda del tabaquismo en la lipemia postprandial.

AUTORES

Dr. Julio César Cortés Martínez.*

Dr. Alberto C. Frati Munari.**

* Médico Residente del 3er año de Medicina Interna
H.E.C.M.N.R. I.M.S.S.

** Jefe de la División de Medicina y Profesor titular del
curso de Medicina Interna.

DEDICATORIAS

-Gracias a mis padres, a mis hermanos,
por todo su apoyo.

-Gracias a mis maestros, y sobre todo
a los pacientes por su enseñanza.

-Gracias a ti ... porque llegaste.

y
sobre todo

-Gracias a dios.

INDICE

AUTORIZACION	i
AUTORES	ii
DEDICATORIAS.....	iii
INDICE	iv
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
OBJETIVOS	5
HIPOTESIS	6
DISEÑO DEL ESTUDIO	7
MATERIAL Y METODOS	8
UNIVERSO DE ESTUDIO	9
VARIABLES	10
ANALISIS ESTADISTICO	11
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	12
ASPECTOS ETICOS	13
RESULTADOS	14
CONCLUSIONES.....	15
TABLAS Y FIGURAS	17
ANEXOS	22
BIBLIOGRAFIA	23

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Las lipoproteínas son una población heterogénea de partículas que varían en el sitio de síntesis, en su estructura y metabolismo; las lipoproteínas del plasma tienen dos orígenes primarios: el intestino y el hígado; ambos órganos producen lipoproteínas ricas en triglicéridos; el hígado secreta lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), en respuesta a una carga calórica, mientras que el intestino responde más específicamente a la presencia de grasa en la dieta, por la secreción de quilomicrones; ambas lipoproteínas son ricas en triglicéridos y también contienen fosfolípidos [1].

El metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos ha sido estudiado en sujetos sanos e hipertriglicéridémicos, y con enfermedad arterial coronaria, a los que se les examinó posterior a una carga oral de lípidos, realizándose determinaciones de APO-B48 y APO-B100, demostrando elevación de ambas apoproteínas, principalmente en los sujetos con hipertriglicéridemia y con enfermedad arterial coronaria [2]

Se han realizado así mismo estudios en hijos de pacientes con enfermedad arterial coronaria, y con hipertriglicéridemia contra sujetos sanos a los cuales se les determinó un perfil de lipoproteínas, demostrando una hipertriglicéridemia más sostenida en los hijos de pacientes con enfermedad arterial coronaria además de una disminución de lipoproteínas de alta densidad [HDL 3], posterior a una carga de lípidos [3,4].

Se ha utilizado a la vitamina A como marcador intestinal posterior a una carga oral de lípidos, en los que se ha demostrado incluso un pico bifásico, que coincide con una elevación de triglicéridos [TG], lo que nos indica que hay

varios factores que afectan la circulación de triglicéridos en el plasma, siendo uno de ellos la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL] por el hígado, teniendo una implicación en esto la acción de la lipasa hepática [HL], además de la lipoproteínlipasa [LPL], con incremento en la acción de la primera. Otro factor es la conversión de lipoproteínas ricas en triglicéridos a triglicéridos depletados de lipoproteínas, lo que pueden explicar estas fluctuaciones [4.5].

Las comparaciones entre sujetos diabéticos y sujetos sanos posterior a una carga oral de lípidos, han mostrado diferencias, principalmente en la concentración de colesterol y HDL [6,7,8].

Otras alteraciones encontradas en los sujetos diabéticos es la disminución en la acción de la lipoproteínlipasa, aumento en la glucosilación de las lipoproteínas, ya que por ejemplo las lipoproteínas de baja densidad [LDL] son reconocidas deficientemente por su receptor, y son más ávidamente captadas por los macrófagos, favoreciendo la agregación plaquetaria y la oxidación [9,10].

Ahora bien, en otros estados patológicos como lo es el tabaquismo, las alteraciones en los lípidos séricos, son conocidos en forma parcial, como es el hecho de que en los sujetos fumadores se hayan encontrado niveles más altos de triglicéridos en ayunas, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad, alteraciones en la adhesividad plaquetaria, y de los niveles de fibrinógeno, así como de la pared arterial, lo que contribuye aún más a el efecto aterogénico como lo demostró el estudio de Framingham [11,12,13,14].

Por lo anterior se ha considerado a el tabaquismo como como un factor de riesgo mayor para enfermedad cardiovascular, por lo que recientemente se han analizado a sujetos fumadores a los cuales se les proporcionó una carga oral de lípidos y se les realizaron determinaciones de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas, solo que no ha sido un estudio controlado, ya que a algunos de estos pacientes se les permitió fumar libremente y a otros nó lo que no nos permite observar claramente las diferencias en los niveles de lípidos séricos [15,16,17,18.].

Por lo anterior es importante conocer más, acerca de como influye el tabaquismo en el metabolismo de los lípidos y específicamente como ocurre la depuración post-prandial de estos, en sujetos fumadores.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se conoce que el tabaquismo juega un papel importante en la aterogénesis, y se conocen en forma parcial los efectos agudos del tabaquismo sobre los lípidos, ya que es común que las personas fumen posterior a los alimentos es importante saber como influye post-prandial el tabaco en una carga oral de lípidos.

OBJETIVO GENERAL.- Demostrar que el fumar cigarrillos aumenta la lipemia post-prandial.

OBJETIVO ESPECIFICO.- Demostrar que el fumar cigarrillos aumenta la lipemia post-prandial, en mayor proporción en sujetos fumadores, que en sujetos no fumadores

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA.— Los lípidos séricos después de la ingestión de los mismos no son mayores al fumar que sin fumar.

HIPOTESIS ALTERNA.— Los lípidos séricos después de la ingestión de estos son mayores al fumar que sin fumar

DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE ESTUDIO:

Por la medición de la variable en el tiempo. TRANSVERSAL

Por la dirección del análisis. De causa-efecto.

Por la presencia de grupo de control.- COMPARATIVO.

Por la manipulación de la variable independiente.-
EXPERIMENTAL

MATERIAL Y METODOS: Se incluirán a sujetos fumadores y no fumadores; en total serán 10 sujetos fumadores además de 10 sujetos sanos como grupo testigo a los cuales se les determinarán niveles basales de triglicéridos y colesterol séricos, así como mediciones seriadas hasta las 8 horas.

Posterior a una carga oral de lípidos y de una abstinencia de 12 horas de fumar, a los fumadores se les realizarán mediciones a las 0,4,6 y 8 hrs. con los parámetros antes mencionados, posteriormente se les realizará una segunda prueba en la que fumarán un cigarrillo cada hora durante 6 horas y se realizarán las mismas mediciones.

A los sujetos sanos se les realizarán las mediciones de los mismos parámetros a los mismos tiempos en una curva sin fumar.

La carga oral de lípidos se calculará en 50 grs/m² SC. de triglicéridos [grasa saturada: aceite y leche entera], y colesterol: 0.5 grs/m²sc, constituido por: [yemas de huevo] en una formula preparada a base de licuado con sabor a chocolate.

UNIVERSO DE ESTUDIO: 10 sujetos fumadores y 10 sujetos sanos voluntarios.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: 20 sujetos en total; 10 fumadores y 10 no fumadores.

A).- CRITERIOS DE INCLUSION:

GRUPO CONTROL.

Sujetos sanos mayores de 18 años, hombres o mujeres, con cifras normales de lípidos; triglicéridos menores de 175 mgs, y niveles de colesterol menores a 200 mgs/dl.

GRUPO DE ESTUDIO.

Sujetos fumadores, mayores de 18 años de edad, hombres o mujeres con cifras normales de lípidos, triglicéridos menores de 175 mgs, o con un rango de hasta 200 mgs/dl y de colesterol de 200 mgs. y con un rango de hasta 250 mgs/dl.

B).- CRITERIOS DE NO INCLUSION:

GRUPO CONTROL

Sujetos con enfermedad metabólica que interfiera con el estudio.

GRUPO DE ESTUDIO.

Colesterol mayor de 250 mgs/dl y triglicéridos mayores de 200 mgs./dl. Pacientes con complicaciones, tales como nefropatía avanzada, con enfermedad coronaria previa o procesos infecciosos severos.

VARIABLES

DEFINICION DE VARIABLE INDEPENDIENTE:

1.- COLESTEROL.- Esterol animal que se encuentra en el plasma y del cuál aproximadamente el 70%, se halla esterificado con ácidos grasos y unido a proteínas.

2.- TRIGLICERIDOS.- Esteres de glicerina,grasa neutra.

3.- HIPERLIPIDEMIA.- Anomalía del transporte lipídico, que se produce por aumento de la síntesis o retraso en la degradación de las lipoproteínas

VARIABLE INDEPENDIENTE.

1.- CARGA ORAL DE LIPIDOS: Es una fórmula en forma de licuado de chocolate que contiene 50 grs./m²SC de triglicéridos (grasa saturada: aceite y leche entera), y colesterol: 0.5 grs/m²SC, constituido por: (yemas de huevo).

2.- TABAQUISMO. Es una conducta compleja aprendida entretejida con la vida diaria, que tiene un uso compulsivo elementos psicoactivos y conducta reforzada por la droga.

ANALISIS ESTADISTICO

PRUEBAS ESTADISTICAS :

Para la valoración de los resultados obtenidos, se utilizó un análisis de varianza para comparar ambos grupos. Una $P < 0.05$ se ha considerado como significativa. Los valores se han expresado en medias y desviación estándar.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

- Se elaboró el protocolo de investigación, el cuál se presentó a el Comité local de Investigación para su aprobación.
- Se seleccionaron a los pacientes, para efecto del estudio.
- Se explicó a ellos el estudio y firmaron su consentimiento
- Se realizaron determinaciones de colesterol y triglicéridos séricos totales.
- El análisis se realizó de acuerdo a los resultados y se han expresado en tablas y figuras.

ASPECTOS ETICOS

El estudio se apegó a las normas éticas aceptadas por el comité local de investigación, las nacionales y las normas éticas Internacionales; como el Tratado de Helsinki de 1964, enmendado en Tokio en 1975 y Venecia 1988. Si el paciente deseo participar firmó la hoja de consentimiento (anexo 1).

RESULTADOS

Se analizaron un total de 20 sujetos, los cuales se dividieron en dos grupos, el primer grupo: 10 sujetos fumadores y el segundo grupo 10 sujetos sanos (grupo testigo).

Las características clínicas y antropométricas como edad, sexo, raza, tensión arterial se muestran en la tabla No.1. Los fumadores consumían en promedio 10.5 cigarrillos diarios.

Las cifras basales de colesterol y triglicéridos de testigo vs fumadores fueron similares ($p > 0.05$). El incremento de colesterol y triglicéridos post-ingestión de lípidos fue de magnitud similar en ambos grupos ($p < 0.05$).

En la prueba fumando el aumento de colesterol y triglicéridos fue significativamente mayor que en la prueba sin fumar y que en el grupo testigo de las 4 a las 8 horas ($p < 0.01$).

Ver tablas y figuras.

CONCLUSIONES Y DISCUSION

En el presente estudio se demuestra que la lipidemia post-prandial aumenta por acción aguda del cigarrillo, una vez que los niveles de triglicéridos se han elevado hasta en un 50% mas en los fumadores que en los sanos

Reportes previos han mostrado elevación en ayunas de colesterol sérico, triglicéridos, así como disminución del colesterol HDL, aumento de las VLDL [15].

En nuestro estudio se ha demostrado elevación del colesterol y triglicéridos séricos sobre todo en los sujetos a los cuales se sometió a una ingesta lipidica y se les permitió fumar.

Es posible que el efecto agudo del tabaco sea en las primeras horas y que los niveles sostenidos de triglicéridos y colesterol se deben a varios factores.

En un estudio reciente Axelsen y cols. [18] han demostrado que en los fumadores se encuentran niveles séricos más bajos de colesterol HDL.

Otra observación reciente es la de Frati y cols. [17], en la que se ha mostrado que además en los sujetos fumadores se encuentra resistencia a la insulina; y entonces un posible mecanismo para explicar la lipidemia sostenida es que los adipocitos expandidos al ser resistentes a la acción de la insulina darían lugar a un hiperinsulinismo reactivo lo que conduciría a la producción hepática de triglicéridos y por lo tanto a un incremento en la tasa de secreción de VLDL lo que conduce a un aclaramiento deficiente de triglicéridos dando lugar a una disminución en la catabolia de VLDL en los tejidos periféricos.

El hábito post-prandial de fumar es frecuente. Se conoce que la nicotina estimula la liberación de adrenalina en forma crónica, lo que ocasiona aumento en los niveles plásmaticos de ácidos grasos libres, através de incrementar la lipólisis y movilización de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo.

La inhibición de la lipoproteinlipasa por la nicotina se ha propuesto también como un mecanismo que incrementa los niveles de triglicéridos circulantes y de VLDL [17].

La actividad de la lipoproteinlipasa se asocia en forma inversa a la magnitud de la lipemia [10]. Por lo que una Quilomicronemia sostenida puede deberse a esta causa con una depuración deficiente de los remanentes.

Los estudios epidemiológicos por otro lado muestran una gama de alteraciones sistémicas ocasionadas por la nicotina por ejemplo: mientras que en los fumadores crónicos se ha encontrado que tienen alteraciones en la tensión arterial, en los niveles de fibrinógeno, así como en el metabolismo de otras lipoproteínas como las LDL, en los sujetos sometidos en forma transitoria a los efectos agudos de la nicotina estas alteraciones son pasajeras.

Por lo anterior ante la estimulación y la exposición crónica al cigarrillo se ha considerado al tabaquismo como un factor de riesgo cardiovascular mayor.

TABLAS

Y

FIGURAS

TABLA 1.- CARACTERISTICAS CLINICAS Y ANTROPOMETRICAS DE LOS SUJETOS.

VARIABLE	FUMADORES (n=10)			NO FUMADORES (n=10)		
	Media	DS	Rel.	Media	DS	Rel.
Edad (años)	37	±7.5		38.2	±8.1	
Sexo M:F			9:1			9:1
Peso (Kg.)	69.9	±9.1		67.8	±6.8	
TAS (mmhg)	122	±5.2		121	±7.1	
TAD (mmhg)	77	±4.8		76	±5.1	
Años fumando	8.9	±3.7				
Cigarrillos x día	10.5	±3.2				

TABLA 2.— Efecto agudo del tabaco en la lipemia post-prandial.

TIEMPO	<u>SANOS</u>	<u>FUMADORES</u> <u>TESTIGO</u>	<u>FUMADORES</u> <u>FUMANDO</u>
	Colesterol total (mg/dl)		
0 hrs.	160 ± 20	172 ± 18	170 ± 14
4 hrs.	221 ± 28	233 ± 15	274 ± 21*
6 hrs.	224 ± 27	230 ± 15	298 ± 20*
8 hrs.	211 ± 26	214 ± 27	292 ± 19*

Valores expresados en Medias y ± DS.

*P < 0.01 Estadísticamente significativa. Fumadores vs testigo y sanos.

TABLA 3.— Efecto agudo del tabaco en la lipemia post-prandial.

TIEMPO	<u>SANOS</u>	<u>FUMADORES TESTIGO</u>	<u>FUMADORES FUMANDO</u>
	Triglicéridos (mg/dl)		
0 hrs.	135 ± 26	135 ± 23	134 ± 18
4 hrs.	196 ± 31	200 ± 19	274 ± 22*
6 hrs.	210 ± 25	224 ± 13	333 ± 28*
8 hrs.	207 ± 23	231 ± 40	328 ± 23*

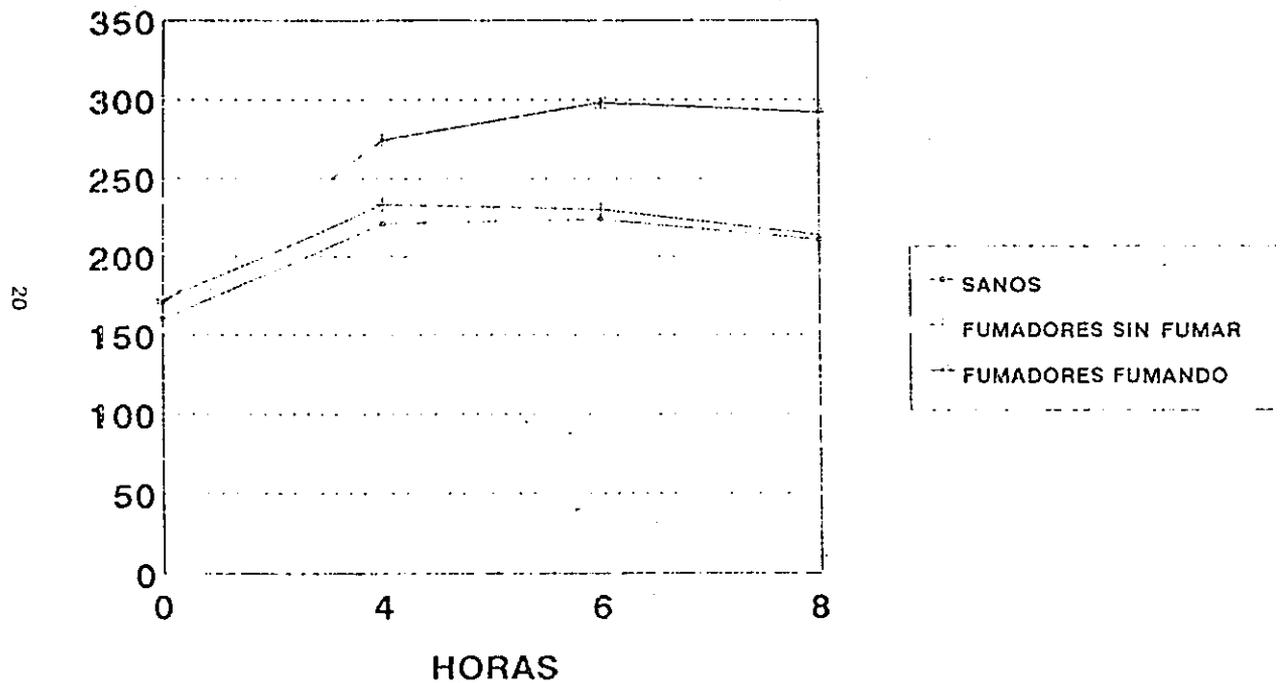
Valores expresados en Medias y ± DS.

P < 0.01 Estadísticamente significativa. Fumadores vs testigo y sanos.

30/11/80
3/11/80

INFLUENCIA AGUDA DEL TABACO EN LA LIPEMIA POSTPRANDIAL COLESTEROL TOTAL

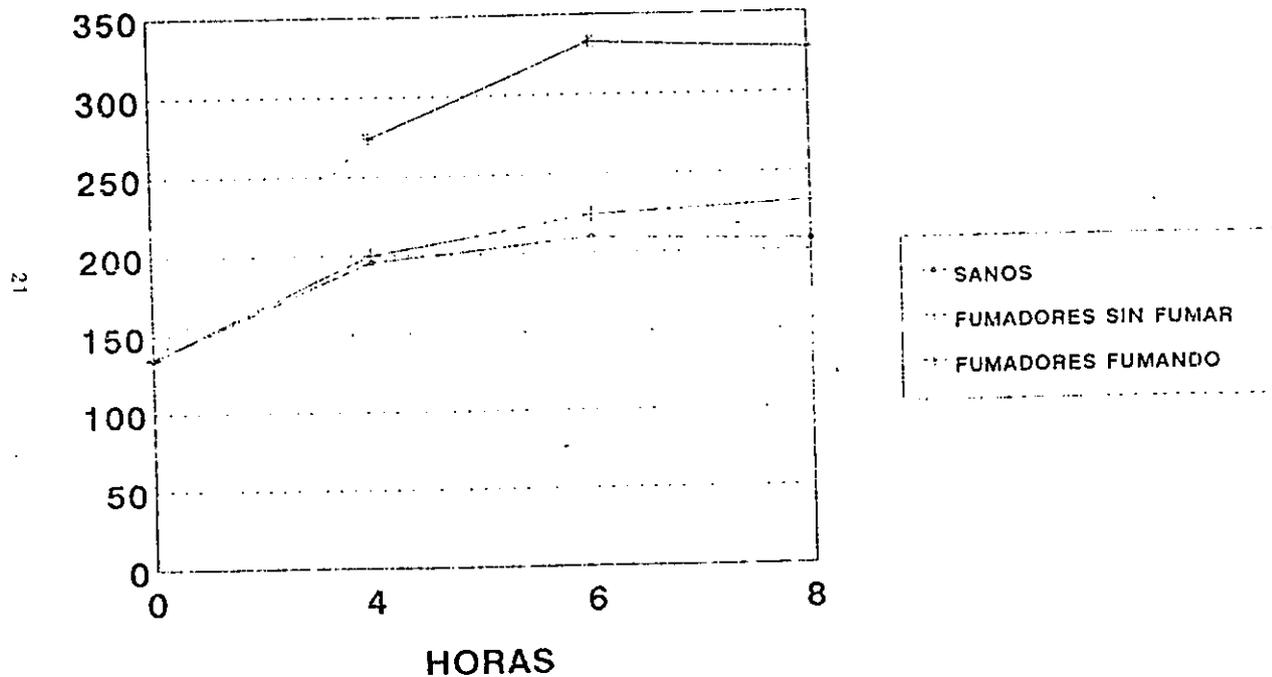
FIGURA 1



VALORES EXPRESADOS EN mg/dl, MEDIA +/- SD
*P<0.001 (FUMADORES FUMANDO 4, 6 y 8 HRS.)

INFLUENCIA AGUDA DEL TABACO EN LA LIPEMIA POSTPRANDIAL TRIGLICERIDOS

FIGURA 2



VALORES EXPRESADOS EN mg/dl, MEDIA +/- SD
*P<0.001 (FUMADORES FUMANDO 4,6 y 8 HRS.)

ANEXOS

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO

Por medio de la presente autorizo a los Dr's Alberto Frati Munari y Julio César Cortés Martínez a ingresar a el protocolo de estudio "Influencia aguda del tabaquismo en la lipemia postprandial", dentro de el cuál se realizarán mediciones de lípidos séricos en forma seriada, para lo cuál se requerirá de canalizar una vena y de tener una ingesta de un preparado en forma de licuado.

ENTERADO (A).

INVESTIGADORES

Dr. JULIO CESAR CORTES.

Dr. ALBERTO FRATI.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Zilversmit Donald B. Atherogenesis: A Postprandial Phenomenon. *Circulation* 1979; 60 (3) 63-8.r
- 2.- Karpe F. Steiner G. Olivecrona T. et al. Metabolism of Triglyceride-rich Lipoproteins during Alimentary Lipemia. *J. Clin Invest.* 1993; 91: 748-758.
- 3.- Cuno S P M. Uiterwaal MD, Diederick E. et al. Postprandial Triglyceride Response in young Adult, men and Familial Risk for coronary Atherosclerosis. *Ann Int Med.* 1994; 121: 576-583.
- 4.- Packard C J. Munro A, Lorimer R. et al. Metabolism of apolipoproteins B large triglyceride-rich very low density lipoproteins of normal and hipertrygliceridemic subjects. *J Clin Invest.* 1984; 74: 2178-2192.
- 5.- Cohn J, McNamara J R, Krasinski S. et al. Role of triglyceride rich Lipoproteins from de liver and intestine in the etiology of post-prandial peaks in plasma triglyceride concentration. *Metabolism.* 1989; 38: 484-490.
- 6.- Ida Chen Y, Swami S, Skowronski R. et al. Diferences in postprandial lipemia between patients with normal glucose tolerance, and no insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol. Metab.* 1990; 71: 1050.
- 7.- Lewis G O, et al. Postprandial lipoprotein metabolism in normal and obese subjects: comparison after the vitamin A Fat-loading test. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71: 1050
- 8.- M B Durrington P. Lipoproteins (a): estructura, propiedades and possible involvement in trombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis* 1990; 85: 1-14.

- 9.- Lerman G I. Fisiopatología y tratamiento de las dislipidemias en la diabetes mellitus. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 1994; 1: 110-118.
- 10.- Patsch J, Prasad S, Gotto A. et al. Relationship of the plasma levels of this lipoproteins species to its composition, to the magnitude of postprandial lipemia, and to the activities of lipoprotein lipase and hepatic lipase. *J Clin Invest*. 1987; 80: 341-347
- 11.- Kannel W, D' Agostino R, Belanger A. et al. Fibrinogen cigaret smoking, and risk of cardiovascular disease: Insights from the framingham Study. *A Heart J* 1987; 113: 1006-1010.
- 12.- Hnda K Tanaka H. Shido M. et al. Relationship of cigarette smoking to blood presure and serum lipids. *Atherosclerosis*. 1990; 84: 189-193.
- 13.- Harbo J, Hassager C, Schlemmer A, et al Influence of smoking body fat distribution, and alcohol consumption on serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in early posmenopausal women. *Atherosclerosis* 1990; 84: 239-244.
- 14.- Craig W, Palomaki G, Haddow J. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentration:an analysis of Published data. *BMJ* 1989; 298: 784-8.
- 15.- Benowitz N L. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med*. 1988;319: 1318-30

- 16.— Facchini F, Hollenbeck C, Jeppesen J, et al. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992; 339: 1128-30
- 17.— Frati A, Iniestra F. Acute effect of Cigarette Smoking on Glucose Tolerance and other Cardiovascular Risk Factors. *Diabetes Care* 1996.,19:112-118.
- 18.— Axelsen M, Eliasson B, et al .Lipid intolerance in smokers. *J Intern Med.* 1995; 237: 449-445.