



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

Título del Proyecto:

**Efecto del tabaquismo en estrés oxidativo postprandial en
individuos con sobrepeso y obesidad grado I**

Para obtener el grado de:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

Alumno:

Dr. Ronald Cadima Fernández

Comité Tutorial:

**Dra. Paloma Almeda Valdés
Dr. Francisco Gómez Pérez**

México DF, julio de 2014



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por las oportunidades y bendiciones.

A mis padres y mi familia que me apoya incondicionalmente

A mis maestros y a todas las personas que aportaron en este trabajo

En especial a mis tutores, mis respetos y admiración

CONTENIDO

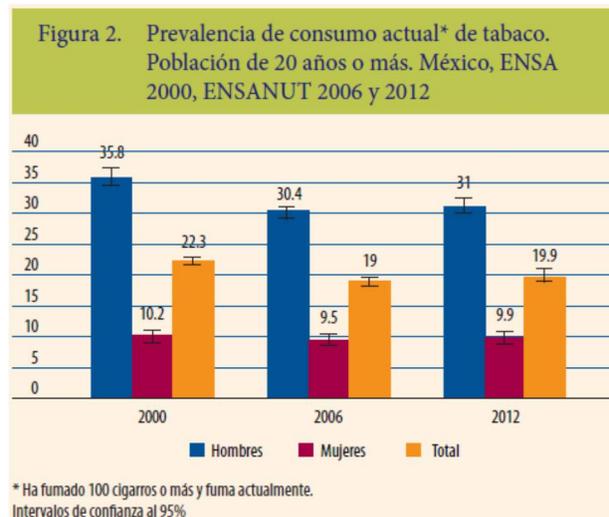
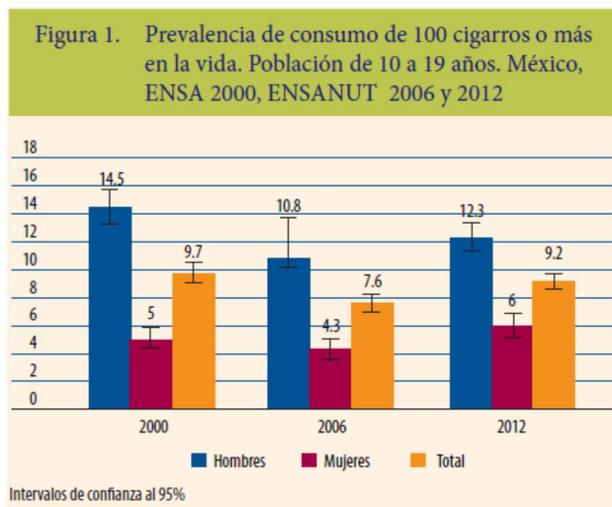
a) Antecedentes	4
b) Definición del problema	12
c) Justificación	13
d) Hipótesis	14
e) Objetivos	15
f) Metodología	16
g) Desenlaces y variables	19
h) Resultados	20
i) Discusión	31
j) Conclusiones	33
k) Referencias	34

Efecto del tabaquismo en estrés oxidativo postprandial en individuos con sobrepeso y obesidad grado I

a) ANTECEDENTES

EPIDEMIOLOGIA

A pesar de los esfuerzos y medidas implementadas, en la actualidad el tabaquismo siendo un problema de salud. El consumo de tabaco provoca 1 de cada 6 muertes por enfermedades crónicas y es un factor de riesgo para seis de las ocho principales causas de mortalidad en el mundo. En México, el consumo de tabaco ocasiona más de 60000 muertes al año. Además, impacta negativamente la economía al asociarse con pérdida de productividad laboral, mortalidad prematura y elevados costos para el sector salud (1).



Actualmente, la epidemia de tabaquismo en México se encuentra focalizada entre los adolescentes (Figura 1), adultos jóvenes y las mujeres. El consumo de tabaco en los adultos definido como haber fumado 100 cigarros o más en la vida y fumar actualmente, mostró una pequeña reducción entre los años 2000 y 2012 (porcentaje total de 22.3, 19.0 y 19.9% en los años 2000, 2006 y 2012, respectivamente). Específicamente entre los hombres se observó una reducción en la prevalencia de consumo de tabaco (35.8% en 2000, 30.4% en 2006 y 31.0% en 2012) mientras que las mujeres presentaron una prevalencia estable (10.2% en 2000, 9.5% en 2006 y 9.9% en 2012) (figura 2). El promedio de cigarros diarios consumidos por los fumadores adultos disminuyó de 8.2 en 2000 a 7.5 en 2006 y a 6.3 en 2012. De los fumadores diarios, 18.6% (1.5 millones)

refiere que fuma su primer cigarro en los primeros 30 minutos después de levantarse, indicando adicción a la nicotina (1). A pesar de que la prevalencia de consumo está dada principalmente por fumadores ocasionales o fumadores diarios que consumen en promedio pocos cigarros por día, no hay que perder de vista que no existen niveles seguros de consumo de tabaco o exposición a su humo (2).

Entre las consecuencias de la exposición al tabaco se encuentran las relacionadas al estrés oxidativo postprandial.

ESTRÉS OXIDATIVO

La oxidación se define como pérdida de electrones por una especie, ganancia de oxígeno o pérdida de hidrógeno. Sin embargo, si algo se oxida, algo más debe ser reducido y el efecto depende del contexto. Según Buettner (1993), existe una jerarquía de oxidantes. Sustancias muy altas en la jerarquía (por ejemplo, el radical hidroxilo) serán casi siempre oxidantes; otras sustancias por ejemplo, NO^- o H_2O_2 , pueden actuar como oxidantes o reductores, dependiendo de si reaccionan con las sustancias inferiores o superiores en el orden jerárquico.

El estrés oxidativo fue definido inicialmente por Sies (1985, 1986) como un grave desequilibrio entre la oxidación y antioxidantes, "una perturbación en el equilibrio pro-oxidante-antioxidante en favor del primero, lo que lleva a un daño potencial" (3). Desde un punto de vista mecánico, el estrés oxidativo puede ser mejor definido como una alteración de la señalización y control redox (4).

MEDICIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO

Se ha tratado de medir el estrés oxidativo de diferentes formas y algunas de las más importantes son: la medición de potenciales de pares redox celulares, como tioles; la detección específica e inespecífica de radicales libres y productos derivados de la oxidación de macromoléculas y la determinación de sustancias antioxidantes, tanto enzimáticas como no enzimáticas.

No obstante, es difícil cuantificar la magnitud del estrés oxidativo que surge ante diferentes situaciones patológicas, dado que la medición puntual de los valores de radicales libres es muy compleja y el estado redox a nivel subcelular, celular, tisular y

orgánico no depende sólo de un parámetro aislado. Así, en la actualidad no hay métodos estandarizados para medir el estado de estrés oxidativo en humanos (5).

Comúnmente el estrés oxidativo se mide de manera indirecta a través de la determinación de los productos de oxidación de las proteínas y fundamentalmente de los lípidos, lo cual refleja el grado de daño celular. Para esto último se utiliza frecuentemente la capacidad de reacción del ácido tiobarbitúrico con los lipoperóxidos, lo que ayuda a detectar su presencia. El malonildialdehído reacciona con este ácido y forma un producto coloreado. También se pueden medir con este fin otros parámetros de oxidación lipídica como peróxidos lipídicos y dienos conjugados (5).

Por lo tanto, los diferentes biomarcadores no miden aspectos idénticos de estrés oxidativo. (6)

El biomarcador ideal para la medición de estrés oxidativo debe de contar con las siguientes características:

1. Debe ser predictivo del desarrollo de la enfermedad o condición bajo investigación. Por ejemplo: la peroxidación de lípidos en plasma debería predecir eventos arterioscleróticos o muerte cardiovascular.
2. Debe reflejar eventos biológicos que pueden estar relacionados con la patogénesis de la enfermedad o condición.
3. Debe ser estable en períodos cortos (semanas, meses) en individuos estables.
4. Se deben producir resultados idénticos cuando la misma muestra se mide en diferentes laboratorios.
5. La muestra de la que se mide debe ser estable en almacenamiento.
6. El biomarcador debe relacionarse con los acontecimientos inmediatos dentro de períodos cortos o debe reflejar la integración de los acontecimientos en un período bien definido.
7. Preferentemente, la medición de biomarcadores debe ser no invasiva o medible en una muestra biológica de fácil acceso (por ejemplo: la orina, expectoración) o en muestras biológicas que se pueden obtener con invasión mínima (por ejemplo: sangre o plasma).
8. El costo de los análisis de la muestra debe ser bajo y debería ser posible llevar a cabo un gran número de análisis en un período de tiempo razonable. (3)

LIPEMIA POSPRANDIAL

La lipemia postprandial se define como la elevación de triglicéridos tras una ingestión de grasa. Esta elevación está determinada tanto por la eliminación de las lipoproteínas sintetizadas tras la absorción de grasas como por la producción de lipoproteínas ricas en triglicéridos por el hígado.

En circunstancias de resistencia a la insulina, la producción de VLDL procedente del hígado está elevada, lo que junto con un reducido aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos produce elevada concentración de triglicéridos, especialmente en el período postprandial. La elevada cantidad de lipoproteínas ricas en triglicéridos y su prolongado tiempo de residencia en la circulación conducen a un aumento del intercambio de los ésteres de colesterol por triglicéridos entre estas lipoproteínas y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL), mediado por la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). Este proceso enriquece en triglicéridos a las LDL y HDL, las cuales son hidrolizadas por la lipasa hepática, produciendo partículas pequeñas y densas (7).

EVALUACIÓN DE LIPEMIA POSTPRANDIAL

La prueba carga de grasa es la herramienta más usada para la evaluación de la lipemia postprandial. Sin embargo, actualmente las pruebas utilizadas son heterogéneas (tabla 1). Definir el tipo y la cantidad de grasa utilizada, añadir hidratos de carbono o proteínas son aspectos variables en las diferentes pruebas. Como índices de evaluación de lipemia postprandial se utilizan la concentración de triglicéridos, apolipoproteína B48 y retinil palmitato.

Además los resultados de la prueba deben ser ajustados en función de determinadas variables que la modifican, entre ellas: la actividad física dentro de las 24 h que preceden a la ingesta de grasa que mejoran la tasa de aclaramiento de los remanentes de quilomicrones. En un metanálisis se determinó una reducción de 0.5 desviaciones estándar en la respuesta postprandial de los sujetos que realizaban ejercicio antes de la ingesta. También se ha postulado un cambio en la lipemia postprandial relacionado con la edad, asociado con el cambio en la composición corporal. En las mujeres tras la

menopausia se produce un incremento en la respuesta de la lipemia postprandial, lo que se atribuye al efecto que el estradiol produce en el aclaramiento de los quilomicrones (7).

TABLA 1. Composición de los tests de sobrecarga grasa recientemente publicados

Composición	Referencia
Supracal® (batido) con una composición de: 125 ml contienen 60 g de lípidos, de los cuales 12 g son saturados; 35,25 g, monoinsaturados, y 12,75 g, poliinsaturados 729 kcal/m ² por área de superficie corporal, con 5,3 mg de proteínas, 24,75 mg de hidratos de carbono, 240 mg de colesterol y 65,2 mg de grasa/m ² de superficie corporal con una razón de grasa poliinsaturada saturada de 0,06	Cardona et al. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:2972-5 Saxena R et al. Clin Chim Acta. 2005;359:101-8
Un sándwich de pan blanco con lechuga, jamón y mayonesa hecha con aceite de soja. Las grasas representaron un 41,4% (28 g) de las calorías; los hidratos de carbono, un 45,4% (69 g), y las proteínas, un 13,2% (20 g)	Jang Y et al. Am J Clin Nutr. 2004; 80:832-40.
Nata montada con 75 g de grasa, 5 g de hidratos de carbono y 6 g de proteínas/m ² de superficie corporal, lo que se corresponde con una ingesta de 700 kcal/m ²	Ceriello et al. Circulation. 2002;106:1211-8
Un batido de leche con 80 g grasa saturada y de 1.480 kcal	Anderson RA et al. Atherosclerosis. 2001;154:475-83
Un preparado con un contenido en grasa de 53,4 g, 30,7 g de proteínas, y 50 g de hidratos de carbono, y compuesto de 110 g de arroz, 100 g de barbacoa coreana, 20 g de huevos, 200 ml de leche, 8 g de aceite, 25 g de mayonesa y 50 g de vegetales	Bae JH et al. Atherosclerosis. 2001;55:517-23

LIPEMIA POSPRANDIAL, ESTRÉS OXIDATIVO Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Parece ser que las lipoproteínas postprandiales, particularmente quilomicrones y VLDL, inducen la generación de radicales de oxígeno en la superficie endotelial que reaccionan con el NO y reducen su disponibilidad. Algunos autores proponen que el período postprandial es fundamental para el desarrollo de lípidos oxidados y estudios indican que durante este período se produce un aumento de los parámetros de estrés oxidativo tales como los hidroperóxidos lipídicos (LOOH), el malondialdehído (MDA), los radicales libres y la nitrotiroxina en sujetos diabéticos. Incluso 2 horas después de una comida, se ha descrito que la oxidación de LDL está acelerada y el estado antioxidante circulante está disminuido. Gradek y colaboradores determinaron que los ácidos grasos poliinsaturados de la dieta son la principal fuente de lípidos oxidados en pacientes con aterosclerosis en el estado postprandial y además se observó una supresión de los anticuerpos frente a MDA en dicha situación.

El estrés oxidativo es consecuencia de la sobrecarga de la mitocondria con acetilCoA derivado del piruvato producido por la oxidación de la glucosa o de la beta-oxidación de los ácidos grasos libres procedentes de los triglicéridos. El gradiente mitocondrial se incrementa y los electrones son transferidos al oxígeno lo que produce radicales libres, en particular anión superóxido (7).

LIPEMIA POSTPRANDIAL Y RESISTENCIA A LA INSULINA

El deterioro de la función endotelial es una pieza clave del síndrome metabólico, que está relacionado estrechamente con la resistencia a la insulina y con la capacidad de la hiperinsulinemia para incrementar el estrés oxidativo (7). Las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (c-LDLox) se originan como consecuencia de resistencia a la insulina y mayor lipólisis con incremento en el flujo de ácidos grasos libres al hígado. Estos ácidos grasos libres incrementan la producción de lipoproteínas de muy baja densidad tipo 1 (VLDL-1), las cuales son las precursoras de las LDL pequeñas y densas que son más susceptibles a la oxidación y formación de aterosclerosis (8).

En un estudio se evidenció que la lipemia postprandial además de provocar cambios en el perfil de lípidos circulantes e inducir disfunción endotelial, se asocia con mayor grado de resistencia a la insulina, determinado por el índice HOMA. Estos resultados coinciden con estudios previos que sugieren una asociación entre grados mayores de resistencia a la insulina y el riesgo incrementado de eventos cardiovasculares en sujetos con características similares.

Por otro lado, la resistencia a la insulina produce una menor supresión postprandial en la liberación hepática de partículas ricas en triglicéridos, como VLDL, que interfieren con las rutas de señalización de la insulina.

Recientemente, se demostró que sujetos que ingieren dietas altas en grasas presentan disfunción endotelial y mayores concentraciones de insulina, factor de necrosis tumoral alfa y proteína C reactiva, marcadores que también se han descrito en pacientes con enfermedades cardiovasculares relacionadas con la resistencia a la insulina. Todos estos mecanismos fundamentan la asociación de la lipemia postprandial y resistencia a la insulina. (9)

ASOCIACIÓN ENTRE TABAQUISMO, ESTRÉS OXIDATIVO Y LIPEMIA POSTPRANDIAL

Es bien conocida la asociación del tabaquismo con diversas patologías, además el tabaquismo ha sido relacionado con cambios deletéreos en cuanto a estrés oxidativo y lipemia postprandial.

En un estudio, al comparar el estado oxidativo, biomarcadores de estrés oxidativo y triglicéridos en veinte fumadores y veinte no fumadores, ajustando para edad y actividad

física en respuesta a una comida alta en grasa estandarizada a la masa corporal, los individuos jóvenes fumadores mostraron mayor estrés oxidativo y niveles de triglicéridos en comparación con individuos no fumadores (10).

En otro estudio se buscó si el patrón inflamatorio y/o resistencia a la insulina explican el efecto del tabaquismo sobre la hipertrigliceridemia postprandial, para lo cual se incluyeron varones y mujeres del estudio NHLBI Genetics of Lipid-Lowering Drugs and Diet Network (GOLDN). A cada participante se le pidió suspender el uso de fármacos hipolipemiantes durante tres semanas y se le dio un batido de leche rica en grasa (83% de grasa y 700 kcal/m²). Se midieron las concentraciones de triglicéridos a las 0, 3, 5 y 6 horas después de la carga de grasa. Se midieron los marcadores inflamatorios al inicio del estudio y se definieron 2 patrones inflamatorios: CRP e IL6 y MCP1 y TNF- α . Los resultados confirmaron el metabolismo lipídico deteriorado en los fumadores y sugieren que otros mecanismos aparte de la inflamación o la resistencia a la insulina pueden explicar la hipertrigliceridemia en los fumadores (11).

En un estudio se compararon los componentes de riesgo metabólico, parámetros hemodinámicos, la relación nitrito/nitrato plasmático y niveles de proteína C reactiva (hsCRP), entre fumadores y controles no fumadores pareados por edad y género. En los fumadores, estos niveles se determinaron tras 8 horas de abstinencia y una hora después de fumar. Los individuos con mayor daño vascular y resistencia a la insulina fueron vulnerables a los efectos agudos del consumo de cigarrillos. Se observó una mayor prevalencia de componentes de síndrome metabólico y evidencia bioquímica de resistencia a la insulina en los fumadores en comparación con no fumadores del mismo género y edad (12).

En un grupo selecto de 119 pacientes con DM2, con control metabólico moderado (hemoglobina glucosilada (HbA1c) <8%) se investigó si los niveles de lípidos postprandiales son marcadores de enfermedad macrovascular clínica y subclínica. Los pacientes fueron tratados con medidas dietéticas y/o terapia hipoglucemiante oral. Ningún paciente recibía tratamiento hipolipemiante. Se midió el índice tobillo-brazo para evaluar la presencia de enfermedad arterial periférica subclínica. Los pacientes se sometieron a un análisis de lípidos después de un ayuno de 12 h y 4 h después de un desayuno mixto (50 g de grasa, 40 g de hidratos de carbono). Entre los factores estudiados los triglicéridos postprandiales, 4 horas después de un desayuno alto en grasas, junto con el tabaquismo

y la duración de la enfermedad, fueron predictores independientes de arteriosclerosis clínica y subclínica (13).

En adultos jóvenes con diabetes tipo 1, el tabaquismo y las complicaciones microvasculares parecen ejercer un efecto aditivo y deletéreo sobre la activación del factor de necrosis tumoral, como se refleja en los niveles receptores de factor de necrosis tumoral soluble (14). Para evaluar la relación entre proteinuria, tabaquismo y factores de riesgo se realizó un estudio transversal de 259 pacientes con DM1 (90 hombres y 169 mujeres, con edad media de 50.7 años). Se evaluó el hábito tabáquico, género, edad, índice de masa corporal, presión arterial, HbA1c, parámetros lipídicos y microangiopatía. Los resultados del estudio indican que el tabaquismo puede promover disfunción renal en las mujeres con diabetes tipo 1 (15). En individuos con diabetes mellitus tipo 2 el tabaquismo exacerbó la progresión de la nefropatía diabética y la suspensión del tabaquismo revirtió la progresión de la misma (16).

b) DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Se conoce que el índice de masa corporal y el nivel de triglicéridos en ayuno son factores que determinan la lipemia postprandial. El tabaquismo pudiera tener un efecto negativo en la lipemia postprandial y el estrés oxidativo. Con la realización de este estudio se pretende conocer la influencia del tabaquismo crónico sobre la lipemia postprandial y estrés oxidativo en sujetos con sobrepeso y obesidad grado I.

c) JUSTIFICACIÓN

El consumo de tabaco es un problema de salud pública mundial. El tabaquismo se ha asociado a diversas enfermedades pulmonares y no pulmonares. Las enfermedades metabólicas y sus desenlaces representan la principal causa de mortalidad en nuestro país. Por lo anterior el identificar una asociación entre el tabaquismo crónico y la lipemia postprandial así como el estrés oxidativo es de relevancia. Adicionalmente los resultados de este estudio permitirán enriquecer el conocimiento sobre la fisiopatología de los efectos deletéreos del tabaco y su asociación con alteraciones metabólicas.

d) HIPÓTESIS

Los individuos con tabaquismo crónico tendrán mayor estrés oxidativo postprandial que los individuos sin tabaquismo.

e) OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Comparar el estrés oxidativo posterior a una carga de alimento mixto estandarizado en individuos fumadores y no fumadores con sobrepeso u obesidad grado I

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Comparar el nivel de LDL-oxidadas posterior a una carga de alimento mixto estandarizado en individuos fumadores y no fumadores con sobrepeso u obesidad grado I

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparar el nivel de triglicéridos (lipemia postprandial) posterior a una carga de alimento mixto estandarizado en individuos fumadores y no fumadores con sobrepeso u obesidad grado I
- Comparar el nivel de microalbuminuria en individuos fumadores y no fumadores con sobrepeso u obesidad grado I
- Comparar el índice HOMA-IR en individuos fumadores y no fumadores con sobrepeso u obesidad grado I

f) METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio comparativo: fumadores vs no fumadores

Observacional: intervención “autoasignada” (tabaquismo)

Transversal: cada sujeto con 1 medición

Prolectivo: la fuente primaria de información es el propio sujeto

DESCRIPCIÓN DE LA MANIOBRA

Lugar donde se realizará el estudio: INCMNSZ

Procedimientos: Se invitará a participar a individuos fumadores y no fumadores de acuerdo con los criterios de selección. El grupo de fumadores será formado por individuos con tabaquismo durante por lo menos el último año en cantidad de al menos 10 cigarros por día. El grupo de no fumadores será pareado por edad (con margen de 5 años) y género a los participantes en el grupo de fumadores y consistirá en individuos sin consumo de tabaco actual o previo.

Valoración clínica: Los pacientes a su ingreso, serán evaluados con una historia clínica detallada incluyendo un cuestionario sobre el hábito tabáquico, consumo de alcohol, factores de riesgo cardiovascular, uso de medicamentos y otras enfermedades. Se realizará una exploración física detallada incluyendo la medición de presión arterial, peso, estatura y circunferencia de cintura con técnicas estandarizadas. Se aplicará un cuestionario de actividad física para cuantificar el gasto energético. Se solicitará un registro de alimentos de tres días (dos de fin de semana y uno entre semana).

Evaluación nutricional: En esta entrevista, el paciente será evaluado por una Licenciada en Nutrición y se revisará el registro de alimentos del participante para cuantificar la ingesta de energía habitual (Kcal) y macronutrientes (gramos y porcentajes de hidratos de carbono, proteínas y grasas) del participante.

Mediciones de laboratorio: Después de proporcionar la muestra en ayunas, todos los pacientes consumirán, en un período de 15 minutos, un desayuno mixto estandarizado que consiste en un sándwich de jamón de pavo, con queso panela, plátano y leche. Se tomarán muestras de sangre a los 0, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos. El contenido

energético de este alimento es de 400 kcal y la distribución de los macronutrientes es de 50% hidratos de carbono (50.8 gramos) 20% (22 gramos) proteínas y 30% (13.5 gramos) grasas.

Se medirán en forma basal glucosa, insulina, triglicéridos, Apo B, LDL-oxidadas, colesterol total, colesterol en lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), colesterol en lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), creatinina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma-glutamilo transferasa (GGT). En todos los tiempos se medirán glucosa, insulina y triglicéridos. Las LDL-oxidadas se medirán al inicio, 180 y 360 minutos. Se realizará medición de creatinina y microalbuminuria en muestra de orina de 24 horas, que se coleccionará un día antes de la prueba con el alimento estandarizado. Los pacientes permanecerán en reposo, y se les permitirá beber agua a voluntad, pero sin ningún otro alimento o bebida.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizó la siguiente fórmula para calcular la diferencia en una variable continua (en este caso LDL-oxidadas) entre dos grupos (en este caso fumadores y no fumadores):

$$n = \frac{2S^2(Z\alpha + Z\beta)^2}{\Delta^2}$$

Se consideró una desviación estándar (S) de LDL-oxidadas de 22 U/L (1), un valor de $Z\alpha$ (a dos colas) de 1.96, para un error $\alpha = 0.05$, un valor de $Z\beta$ de 0.84, para un error $\beta = 0.20$ (poder del 80%) y una diferencia mínima clínicamente importante (Δ) a detectar del 25% (con un promedio de LDL-oxidadas de 77 U/L $\times 0.25 = 19.25$).

Con lo anterior se obtuvo un tamaño de muestra de $N = 20.48$, es decir, 21 por grupo (42 pacientes en total).

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Grupo de fumadores:

- Consentimiento informado por escrito y firmado por el paciente
- Fumadores activos (>10 cigarrillos al día durante el último año)
- Con IMC entre 25– 35 Kg/m²
- Mayores de 18 y menores de 55 años
- Ambos sexos
- Sin tratamiento con hipolipemiantes
- Sin diabetes (evaluada por interrogatorio y glucosa en ayuno)
- Sin hipertensión

Grupo de no fumadores (pareados con los individuos fumadores por género y edad +/- 5 años):

- Consentimiento informado por escrito y firmado por el paciente
- Sin antecedente de tabaquismo (actual o previo)
- Con IMC entre 25–35 Kg/m²
- Mayores de 18 y menores de 55 años
- Ambos sexos
- Sin tratamiento con hipolipemiantes
- Sin diabetes (evaluada por interrogatorio y glucosa en ayuno)
- Sin hipertensión

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Insuficiencia renal (filtración glomerular <90mL/min).
- Enfermedad hepática
- Mujeres con uso de método anticonceptivo hormonal
- Embarazo
- Participación en otro proyecto de investigación

g) DESENLACES Y VARIABLES

VARIABLES PRINCIPALES

- Niveles de LDL-oxidadas

VARIABLES SECUNDARIAS

- Niveles de triglicéridos
- Niveles de insulina
- Niveles de glucosa
- HOMA IR.
- Número de cigarrillos fumados por día
- Microalbuminuria

h) RESULTADOS

Un total de 42 participantes, 21 fumadores y 21 no fumadores fueron incluidos en el estudio. Los 21 participantes fumadores con los 21 participantes no fumadores fueron equiparables en género [22 mujeres (52.4%) y 20 varones (47.6%)].

Entre los antecedentes heredofamiliares, 23 participantes (54.8%) tenían antecedentes heredofamiliares de obesidad, 26 participantes (61.9%) de hipertensión arterial, 17 participantes (40.5%) de infarto de miocardio y 27 (64.3%) tenían antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus tipo 2.

16 participantes (38.1%) consumían ocasionalmente bebidas alcohólicas destiladas (tequila, whiskey, vodka, ron o mezcal), 6 (14.3%) consumían ocasionalmente vino y 8 participantes (19%) consumían ocasionalmente cerveza (Tabla 3).

Los consumidores de tequila, whiskey, vodka, ron o mezcal (n = 15) tomaban un promedio de 3.9 ± 2.9 (min = 1, max = 10) copas por semana. Los consumidores de vino (n = 6) tomaban un promedio de 1.7 ± 1.2 (min = 1, max = 4) copas por semana y los consumidores de cerveza (n = 8) tomaban un promedio de 2.9 ± 1.4 (min = 1, max = 5) copas por semana. El gasto energético diario promedio de los participantes fue de 3368.3 ± 785.6 Kcal (min = 1957.3, max = 5320.3) y el gasto energético semanal promedio fue de 23579 ± 5499.2 Kcal (min = 13701.4, max = 37241.8).

En relación a los antecedentes personales, 6 mujeres (27.3%) se encontraban en menopausia (Tabla 2). Ninguna mujer reportó antecedente de diabetes mellitus gestacional. Uno de los participantes (2.4%) reportó historia de un evento cerebrovascular y 2 participantes (4.8%) de eventos vasculares periféricos.

Tabla 2
Antecedentes Personales Menopausia

	Frecuencia	Porcentaje
NO	16	72.7
SI	6	27.3

Tabla 3		
Características basales de los participantes		
	Frecuencia	Porcentaje
Género		
MUJER	22	52.4
HOMBRE	20	47.6
Antecedentes Heredofamiliares Obesidad		
NO	19	45.2
SI	23	54.8
Antecedentes Heredofamiliares Hipertensión		
NO	16	38.1
SI	26	61.9
Antecedentes Heredofamiliares Infarto al Miocardio		
NO	25	59.5
SI	17	40.5
Antecedentes Heredofamiliares Diabetes Mellitus 2		
NO	15	35.7
SI	27	64.3
Antecedentes Personales Evento Cerebro Vascular		
NO	41	97.6
SI	1	2.4
Antecedentes Personales Enfermedad Vascular Periférica		
NO	40	95.2
SI	2	4.8
Tabaquismo		
NO	21	50.0
SI	21	50.0
Tequila, whiskey, Vodka, Ron, Mezcal.		
NO	26	61.9
SI	16	38.1
Consumo de vino		
NO	36	85.7
SI	6	14.3
Consumo de cerveza		
NO	34	81.0
SI	8	19.0

El promedio de edad de los participantes (n = 42) fue de 39.1 ± 10.4 años (min = 19, max = 56). El promedio de años de consumo de cigarrillos entre los fumadores fue de 23.4 ± 10.3 años (min = 3, max = 40), con un promedio de cigarrillos por día de 12.9 ± 4.7 (min = 6, max = 24), e índice tabáquico de 17.6 ± 14.6 (min = 1.1, max = 64.4).

En cuanto a las características antropométricas, el peso promedio fue de 78 ± 12.6 Kg (min = 53.5, max = 101.7) y el índice de masa corporal fue de 28.8 ± 2.8 kg/m² (min = 23.5, max = 34.4). La circunferencia de cintura promedio fue de 94.2 ± 9.7 cm (min = 73, max = 114.5), la circunferencia promedio cadera fue de 105.5 ± 5.6 cm (min = 93.5, max = 115) y el índice cintura cadera promedio fue de 0.9 ± 0.07 (min = 0.7, max = 1.0). El porcentaje libre de grasa promedio fue de $66.3 \pm 5.8\%$ (min = 53.8, max = 81) y el porcentaje de grasa promedio fue de $33.7 \pm 5.8\%$ (min = 19, max = 46.2).

La presión arterial sistólica promedio fue de 112.6 ± 13.4 mmHg (min = 90, max = 146). La presión arterial diastólica promedio fue de 74.5 ± 9.7 mmHg (min = 50, max = 90).

La glucemia basal promedio fue de 95.2 ± 9.8 mg/dL (min = 73, max = 120), la insulina basal promedio fue de 13.6 ± 8.6 U/mL (min = 3.2, max = 47.2) y el HOMA promedio fue de 3.2 ± 1.9 (min = 0.7, max = 8.5).

En cuanto al perfil de lípidos, el colesterol total promedio de la población estudiada fue de 187.1 ± 42.2 mg/dL (min = 128, max = 292), los triglicéridos en ayuno en promedio fueron de 172.4 ± 97.8 mg/dL (min = 50, max = 451), el colesterol HDL promedio fue de 45.2 ± 12 mg/dL (min = 24, max = 87) y el colesterol LDL basal promedio fue de 107.5 ± 29.9 mg/dL (min = 51, max = 198). La apo B basal promedio fue de 97.2 ± 25.6 mg/dL (min = 54.2, max = 155).

La alanina aminotransferasa basal promedio fue de 28.36 ± 16.5 U/L (min = 11, max = 108). La aspartato aminotransferasa basal promedio fue de 26.9 ± 10.1 U/L (min = 16, max = 64). La gamma glutamiltransferasa basal promedio fue de 28.2 ± 32.5 U/L (min = 7, max = 197).

La función renal de los participantes fue normal con creatinina sérica promedio de 0.7 ± 0.2 mg/dL (min = 0.3, max = 1.2), depuración de creatinina corregida promedio de 133.4 ± 34.1 mL/min (min = 61.4, max = 265.3) y microalbuminuria promedio de 8.9 ± 10.6 mg/24hrs (min = 1, max = 65). (Tabla 4)

Las determinación de LDL oxidadas basales promedio fue de 47.9 ± 14.3 U/L (min = 19.3, max = 82.3).

Tabla 4. Características de los participantes

	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad (años)	19	56	39.1	10.4
Años de consumo	3	40	23.4	10.3
Cigarros por día	6	24	12.9	4.7
Índice tabáquico	1.1	64.4	17.6	14.6
Gasto energético diario (Kcal)	1957.3	5320.3	3368.3	785.6
Gasto energético semanal (Kcal)	13701.4	37241.8	23579.0	5499.2
Circunferencia de cintura (cm)	73.0	114.5	94.2	9.7
Circunferencia de cadera (cm)	93.5	115.0	105.479	5.6
Índice cintura cadera	0.7	1.04	0.9	0.07
Índice de masa corporal (kg/m ²)	23.5	34.4	28.8	2.8
Peso (Kg)	53.5	101.7	78.05	12.6
Porcentaje libre de grasa (%)	53.8	81.0	66.3	5.8357
Porcentaje de grasa (%)	19.0	46.2	33.7	5.8357
Tensión Arterial Sistólica (mmHg)	90	146	112.6	13.4
Tensión Arterial Diastólica (mmHg)	50	90	74.5	9.7
Glucosa basal (mg/dL)	73	120	95.21	9.8
Insulina basal (U/mL)	3.2	47.2	13.6	8.6
Creatinina sérica (mg/dL)	0.37	1.18	0.8	0.2
Colesterol total (mg/dL)	128	292	187.2	42.2
Triglicéridos (mg/dL)	50	451	172.4	97.8
Colesterol HDL (mg/dL)	24	87	45.2	11.9
Colesterol LDL (mg/dL)	51	198	107.4	29.9
ALT (U/L)	11	108	28.4	16.5
AST (U/L)	16	64	26.9	10.2
GGT (U/L)	7	197	28.2	32.5
Apo B (mg/dL)	54.2	155.0	97.1	25.6
Microalbuminuria mg/24hrs	1.07	65.0	8.9	10.6
Depuración de creatinina (ml/min)	61.4	265.3	133.4	34.2
LDL-ox basal (U/L)	19.3	82.3	47.9	14.4
HOMA	0.6	8.5	3.2	1.9

HOMA: Homeostasis Model Assesment

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (tabaquismo y no tabaquismo) en cuanto a la distribución de sexo, antecedentes heredofamiliares de obesidad, infarto de miocardio, diabetes mellitus tipo 2, menopausia o consumo de bebidas alcohólicas (tequila, whiskey, vodka, ron, mezcal, vino o cerveza) (tabla 5).

Tabla 5. Comparación de características entre fumadores y no fumadores

	Tabaquismo		P
	NO	SI	
Mujer N (%)	13 (61.9)	9 (42.9)	0.217
Hombre N (%)	8 (38.1)	12 (57.1)	
AHF de obesidad N (%)	9 (42.9)	14 (60.9)	0.121
AHF de infarto del miocardio N (%)	8 (38.1)	9 (42.9)	0.753
AHF de diabetes tipo 2 N (%)	14 (66.7)	13 (61.9)	0.746
Menopausia N (%)	3 (23.1)	3 (33.3)	0.595
Consumo de bebidas destiladas N (%)	6 (28.6)	10 (47.6)	0.204
Consumo de vino N (%)	2 (9.5)	4 (19)	0.378
Consumo de cerveza N (%)	3 (14.3)	5 (23.8)	0.432

Los no fumadores fueron más jóvenes, 35.3 ± 10.7 años vs 42.8 ± 8.8 años ($p = 0.02$).

No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$) comparando los grupos de fumadores y no fumadores en términos de gasto energético diario, gasto energético semanal, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, índice cintura cadera, índice de masa corporal, peso, porcentaje libre de grasa, porcentaje de grasa, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, concentración basal de glucosa, insulina, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma glutamiltransferasa, apo B, microalbuminuria, depuración de creatinina o HOMA. Estos datos se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Comparación de características entre fumadores y no fumadores.

	Tabaquismo	Media	DE	P
Edad (años)	NO	35.4	10.7	0.019
	SI	42.8	8.8	
Gasto energético diario (Kcal)	NO	8.09	0.2	0.901
	SI	8.1	0.3	
Gasto energético semanal (Kcal)	NO	10.03	0.2	0.902
	SI	10.04	0.2	
Circunferencia de cintura (cm)	NO	91.9	9.6	0.131
	SI	96.5	9.6	
Circunferencia de cadera (cm)	NO	4.6	0.04	0.223
	SI	4.7	0.05	
Índice cintura cadera	NO	0.9	0.06	0.244
	SI	0.9	0.07	
Índice de masa corporal (kg/m ²)	NO	28.4	2.9	0.407
	SI	29.1	2.7	
Peso (kg)	NO	75.5	11.8	0.193
	SI	80.6	13.1	
Porcentaje libre de grasa (%)	NO	65.8	6.3	0.599
	SI	66.8	5.4	
Porcentaje de grasa (%)	NO	34.2	6.3	0.599
	SI	33.2	5.5	
Tensión arterial sistólica (mmHg)*	NO	110.1	12.5	0.231
	SI	115.1	14.1	
Tensión arterial diastólica (mmHg)*	NO	72.0	9.6	0.121
	SI	76.9	9.3	
Glucosa basal (mg/dL)	NO	95.9	9.6	0.630
	SI	94.5	10.07	
Insulina basal (U/mL)*	NO	13.6	7.5	0.788
	SI	13.5	9.8	

Colesterol total (mg/dL)*	NO	188.8	43.6	0.797
	SI	185.5	41.7	
Triglicéridos (mg/dL)*	NO	158.2	88.3	0.404
	SI	186.5	106.6	
Colesterol HDL (mg/dL)*	NO	46.9	11.7	0.250
	SI	43.4	12.2	
Colesterol LDL (mg/dL)	NO	107.4	26.6	0.988
	SI	107.5	33.5	
ALT (U/L)*	NO	29.1	20.3	0.995
	SI	27.5	12.0	
AST (U/L)*	NO	26.7	9.9	0.987
	SI	26.7	9.9	
GGT (U/L)*	NO	20.6	15.4	0.121
	SI	35.8	42.5	
Apo B (mg/dL)	NO	98.4	28.4	0.746
	SI	95.8	22.9	
Microalbuminuria (mg/24hrs)*	NO	9.4	13.5	0.987
	SI	8.3	6.7	
Depuración de creatinina corregida (mL/min)*	NO	132.2	40.8	0.735
	SI	134.5	26.9	
LDL-ox basal U/l	NO	46.8	16.05	0.615
	SI	49.07	12.8	
HOMA	NO	3.3	2.02	0.708
	SI	3.08	1.9	

P con prueba T de Student, * se realizó transformación logarítmica de estas variables

Parámetros postprandiales

Al comparar el área bajo la curva de los valores de triglicéridos, incremental de triglicéridos, LDL oxidadas e incremental de LDL oxidadas, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$), entre fumadores ($n = 21$) y no fumadores ($n = 21$). Sin embargo, el área bajo la curva de triglicéridos fue menor en individuos sin tabaquismo así como el incremento en LDL-Ox (tabla 7).

Tabla 7. Parámetros postprandiales en individuos con y sin tabaquismo

	Tabaquismo			P
Área bajo la curva de triglicéridos (mg/dl/h)	NO	940.7	[686.7-1364.7]	0.242
	SI	1156.0	[875.5-1858.5]	
Área bajo la curva incremental de triglicéridos (mg/dl/h)	NO	147.6	185.1	0.131
	SI	226.2	142.3	
Área bajo la curva de LDL-Ox (mg/dl/h)	NO	276.1	90.6	0.257
	SI	304.4	67.07	
Área bajo la curva incremental de LDL-ox	NO	-7.6	[-19.8-5.7]	0.155
	SI	1.8	[-11.6-16.4]	

Datos expresados como media y desviación estándar o mediana [intervalo intercuartil]

Al comparar el cambio en LDL oxidadas entre el tiempo basal y a las 3 y 6 horas postprandiales entre los fumadores y los no fumadores, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$), sin embargo como se puede observar en la tabla 8 hubo una disminución tanto a las 3 como a las 6 horas de las LDL oxidadas en individuos con tabaquismo a diferencia de los individuos sin tabaquismo en quienes hubo una disminución.

Tabla 8. Cambio en las LDL-oxidadas

	Tabaquismo	Media	DE	P
Cambio en LDL-Ox 3h basal	NO	-1.04	7.1	0.234
	SI	1.91	8.6	
Cambio en LDL-Ox 6 h-basal	NO	-1.07	9.06	0.158
	SI	2.8	8.5	

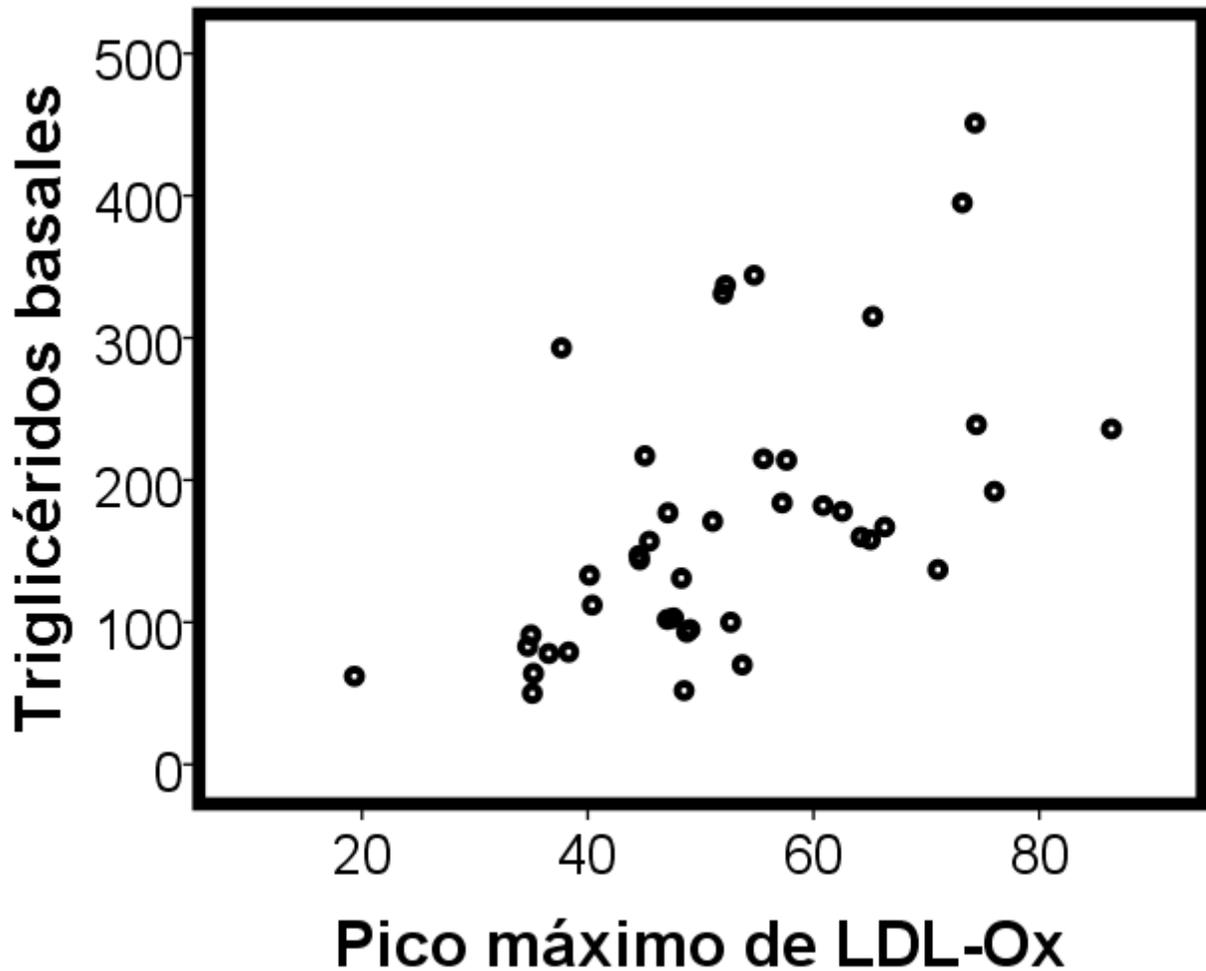
En forma semejante al comparar el pico máximo de LDL-oxidadas entre fumadores y no fumadores, este fue menor en los individuos sin tabaquismo sin alcanzar significancia estadística (tabla 9).

Tabla 9. Pico máximo de LDL-oxidadas

	Tabaquismo	Media	DE	P
Pico máximo de LDL-Ox	NO	50.3	15.8	0.377
	SI	54.2	11.9	

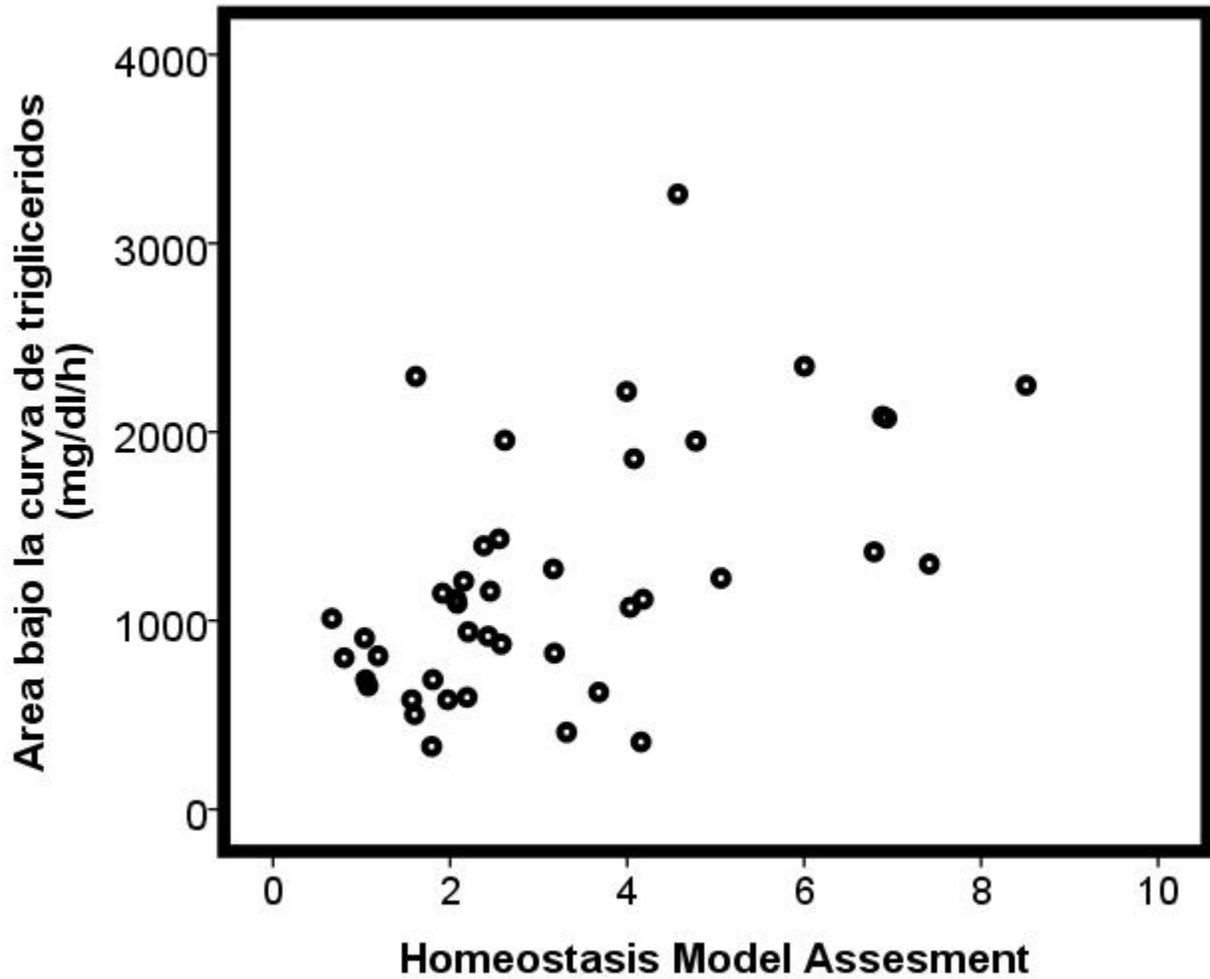
Se evaluó la asociación entre las variables oxidadas y el valor máximo de LDL-oxidadas. Se encontró una asociación positiva entre los valores de triglicéridos y los valores de pico máximo de LDL oxidadas y la concentración de triglicéridos basales ($r= 0.558$, $P< 0.001$). (figura 3).

Figura 3. Correlación entre pico máximo de LDL-oxidadas y concentración basal de triglicéridos



Por otra parte el área bajo la curva total de triglicéridos se correlacionó en forma positiva con la resistencia a la insulina evaluada por HOMA ($r= 0.557$, $P< 0.001$) (figura 4).

Figura 4. Correlación entre resistencia a la insulina y área bajo la curva total de triglicéridos



En el caso del área bajo la curva incremental de LDL-oxidadas hubo una asociación positiva, sin alcanzar significancia estadística ($\rho= 0.287$, $P= 0.065$).

i) DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluó principalmente el estrés oxidativo postprandial en un grupo de fumadores y no fumadores con sobrepeso y obesidad grado I, con características similares ya que no se encontraron diferencias entre estos grupos en cuanto a variables metabólicas basales, antecedentes, hábitos dietéticos ni actividad física; encontrando que en el grupo de fumadores se dan cambios en la lipemia y LDL oxidadas postprandiales manifestado por mayor incremento tanto en los triglicéridos como en las LDL-oxidadas, aunque no estadísticamente significativos.

En el estudio realizado por Bloomer R. et al., en 2008 utilizaron biomarcadores de estrés oxidativo en individuos jóvenes fumadores con peso normal quienes en forma semejante a los resultados de este estudio, mostraron mayor estrés oxidativo y niveles de triglicéridos en comparación con individuos no fumadores (10). En el presente estudio se incluyeron sujetos con sobrepeso y obesidad I, estas condiciones presentes en ambos grupos también influyen en la respuesta de la lipemia y estrés oxidativo postprandial lo cual pudiera asociarse a la diferencia de menor magnitud encontrada. Por otra parte, como limitante, se evaluó el estrés oxidativo sólo con la determinación de LDL oxidadas, al no existir en la actualidad métodos estandarizados para medir el estado de estrés oxidativo en humanos (5). Sería necesaria la inclusión de otros métodos de medición de estrés oxidativo que podrían complementar esta evaluación, ya que es difícil cuantificar la magnitud del estrés oxidativo que surge ante diferentes situaciones (5). Otra limitante es la heterogeneidad de las pruebas de carga de alimento para evaluar la lipemia posprandial (7), lo que pudo haber influido también en los resultados del presente trabajo.

En el estudio realizado por Ramírez R. et al., en 2011, en sujetos sanos la lipemia postprandial se asoció a mayor grado de resistencia a la insulina (9), sin embargo en fumadores no obesos estudiados por Kabagambe EK. et al., en 2009, la resistencia a la insulina, si bien mostró asociación en forma independiente con hipertrigliceridemia, no explicó la asociación entre el tabaquismo y la hipertrigliceridemia cuando se incluyó en el modelo de regresión en forma individual o en conjunto con otras variables (11). En el estudio realizado por Seet RC. et. al., en 2012 los fumadores no obesos, la mayor resistencia a la insulina no se asoció significativamente con la hipertrigliceridemia postprandial (12). En el presente estudio en sujetos con sobrepeso y obesidad grado I, se encontró una asociación positiva significativa de la resistencia a la insulina con el aumento

de triglicéridos postprandiales y con el incremento de las LDL-oxidadas (sin alcanzar significancia estadística).

De manera general, los resultados deben interpretarse con precaución debido a las limitaciones propias del estudio y el número de participantes.

j) CONCLUSIONES

El tabaquismo es una de las causas más importantes de muertes prematuras y prevenibles. El tabaquismo juega un papel importante en el deterioro del equilibrio oxidativo y provoca daño celular debido a los radicales libres que contienen.

En el presente estudio que evaluó individuos con sobrepeso y obesidad grado I, se evaluaron los valores de LDL-oxidada y lipemia postprandial encontrando incremento de ambos parámetros en los individuos con tabaquismo, sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa. Se requiere llevar a cabo estudios adicionales sobre este tema.

REFERENCIAS

1. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012.
2. Encuesta Nacional de Adicciones 2011.
3. Barry B. Halliwell and Henrik E. Poulsen. Oxidative Stress. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006.
4. Jones DP. Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 1865-79. Sep-Oct, 2006.
5. Cruz J. Licea M. Puig L. Hernández P. Abraham E. Yanes M. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin*, Vol. 58, Núm. 1. Enero - Marzo, 2011.
6. Seet R. Lee C. Loke W. Hong S. Huang H. Foon W. Soh E. Quek A. Lim E. Halliwell B. Biomarkers of oxidative damage in cigarette smokers: Which biomarkers might reflect acute versus chronic oxidative stress? *Free Radical Biology & Medicine* 50. 1787–1793. 2011.
7. Cardona F. Tinahones F. El eslabón perdido del síndrome metabólico: hiperlipemia posprandial y estrés oxidativo. *Endocrinol Nutr*. 53:345-52. 2006.
8. Mitra S, Goyal T, Mehta JL. Oxidized LDL, LOX-1 and atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 25:419-29. Octubre, 2011.
9. Ramírez R. La lipemia pos-prandial induce disfunción endotelial y mayor grado de resistencia a la insulina en sujetos sanos. *Endocrinol Nutr*. 58:529-535. 2011.
10. Bloomer R. Solis A. Fisher-Wellman K. Smith W. Postprandial oxidative stress is exacerbated in cigarette smokers. *Br J Nutr*. 99:1055-60. 2008.
11. Kabagambe EK. Ordovas JM. Tsai MY. Borecki IB. Hopkins PN. Glasser SP. Arnett DK. Smoking, inflammatory patterns and postprandial hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 203:633-9. 2009.
12. Seet RC. Loke WM, Khoo CM, Chew SE, Chong WL, Quek AM, Lim EC, Halliwell B. Acute effects of cigarette smoking on insulin resistance and arterial stiffness in young adults. *Atherosclerosis*. 224:195-200. 2012.
13. Valdivieso P. Hidalgo A. Rioja J. Aguilar I. Ariza MJ. González-Alegre T. González-Santos P. Smoking and postprandial triglycerides are associated with vascular disease in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 194:391-6. 2007.

14. Zoppini G. Faccini G. Muggeo M. Zenari L. Fallezza G. Targher G. Elevated plasma levels of soluble receptors of TNF-alpha and their association with smoking and microvascular complications in young adults with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 86:3805-8. 2001.
15. Okada K. Osuga J. Kotani K. Yagyu H. Miyamoto M. Nagasaka S. Ishibashi S. Current smoking status may be associated with overt albuminuria in female patients with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Tob Induc Dis.* 10:12. 2012.
16. Phisitkul K. Hegazy K. Chuahirun T. Hudson C. Simoni J. Rajab H. Wesson DE. Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med Sci.* 335:284-91. 2008.