

Efecto del hábito de fumar sobre los lípidos y la actividad fibrinolítica en el paciente diabético con complicación vascular

José I. Fernández Montequín - María Eugenia Triana Mantilla - Luisa Pérez Pérez - Jorge McCook Martínez y Mario Cardona Alvarez

Policlínico «Antonio Maceo». Municipio del Cerro (Cuba)

RESUMEN

Se estudiaron 44 pacientes diabéticos ambulatorios con complicación vascular periférica, dispensariados en el policlínico «Antonio Maceo» del Municipio Cerro, de ambos sexos. Del total, 29 eran no fumadores y 15 fumadores, comparables los grupos en edad, tiempo conocido de la diabetes y control glicémico. Al comparar los grupos entre sí encontramos una disminución significativa en los niveles de col-HDL y del porcentaje de reducción del tiempo de lisis de euglobulina en el grupo de pacientes fumadores, no encontrándose cambios importantes en el resto de las variables. Los resultados sugieren que los pacientes diabéticos fumadores aumentan el riesgo aterogénico debido al parecer a las alteraciones en el metabolismo lipídico y en el sistema fibrinolítico.

SUMMARY

Forty-four diabetic ambulatory patients with vascular peripheral complications from the «Antonio Maceo Policlinico» were studied. The group of study included men and women and was consisted of 15 smoker patients and 29 non-smoker patients. All the patients were comparables with regard to their ages, time of evolution of their diseases and level of glucemy. We found a significant reduction on the HDL-Col levels as well as on the time of «euglobulin's lisis» between the smoker group. We did not found other significant changes on the rest of variables measured. Results suggested that smoker diabetic patients have increased risk of ateromatosis, probably because of their changes on their lipidic metabolism and changes on the fibrinolytic system.

Introducción

Los estudios existentes plantean, sin lugar a dudas, que el hábito de fumar constituye un serio factor de riesgo para la enfermedad vascular

periférica y la enfermedad cardiovascular (1, 2). La diabetes mellitus es una enfermedad de disfunción metabólica y como tal presenta trastornos en el metabolismo de las proteí-

nas, los lípidos y los carbohidratos.

Se ha planteado que las alteraciones de los lípidos, específicamente la HTG y la hipoalfacolesterolemia son causantes de la aparición y/o progresión de las complicaciones vasculares en esta población (3, 5); por otro lado, la hipofibrinólisis observada en ellos y además en estos pacientes (6, 7).

Los estudios llevados a cabo para conocer los efectos del hábito de fumar sobre el metabolismo de los lípidos y la fibrinólisis, reportan resultados contradictorios. Todos ellos han sido llevados a cabo en población supuestamente sana o con enfermedad coronaria, pero muy poco en la población diabética. Por tal motivo fue objetivo de este trabajo conocer la influencia del hábito de fumar sobre algunos parámetros de metabolismo de los lípidos y del sistema fibrinolítico en pacientes diabéticos con complicaciones vasculares periféricas.

Material y método

Fueron estudiados 44 pacientes diabéticos ambulatorios, con enfermedad vascular periférica, dispensariados en la consulta de Prevención de Angiopatia diabética del policlínico «Antonio Maceo» del Municipio Cerro, con una edad promedio de 49 años (40-87 años) y un tiempo promedio de diabetes conocida de 9,22 años, oscilando entre 1 y 28 años; de ellos 16 eran hombres y 34 mujeres.

La toma de muestra sanguínea se tomó mediante punción de la vena del antebrazo, estando los pacientes en posición decúbito supino, en el horario comprendido entre 7:30 y 8:30 de la mañana después de haber realizado un ayuno de 12 horas.

Se determinaron los niveles de glicemia mediante el método de la glucosa-oxidasa, utilizando un juego comercial de reactivos de la Bachringer Mannheim, los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (8) y los niveles de tiocianato sérico (-scn) (9).

Los parámetros lipídicos estudiados fueron los niveles de triglicéridos (10), los de colesterol total (col. total) y los del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (col-HDL) (11). La fracción HDL se obtuvo en el sobrenadante después de haber precipitado selectivamente las otras fracciones lipoproteicas utilizando ácido-fosfotúngico y Cl2Mg (12). La relación de aterogénesis del colesterol (RAC) fue calculada según la fórmula de **Castelli** (13).

La determinación de los niveles de fibrinógeno y las variables del sistema fibrinolítico se llevó a cabo en plasma pobre en plaquetas, recolectando para ello sangre en tubos de centrifugas plásticos, que contenían citrato trisódico al 3,8% como anticoagulante en una proporción 1:10 (v/v) con la sangre.

Las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno se determinó según el método de **Quick** (14). Los parámetros fibrinolíticos estudiados fueron el tiempo de lisis de un coágulo de la fracción englobulínica o tiempo de lisis de englobulina (TLE) (15) en condiciones basales y después de la oclusión venosa del brazo a una presión de 100 mmHg durante 10 minutos, calculándose el porcentaje de reducción de los tiempos provocados por la oclusión venosa (16).

Para el estudio la muestra fue dividida en fumadores y no fumado-

res según las respuestas a un cuestionario realizado sobre el hábito de fumar, considerando:

- Grupo I. No fumadores, aquellos pacientes que declararon en el momento de la encuesta no haber fumado nunca.
- Grupo II. Fumadores, aquellos pacientes que declararon en el momento de la encuesta haber fumado por período superior a un año.

Para el análisis estadístico se calculó la media (x) y el error típico de la media (ETM). Se utilizó la prueba «t» de Student para comparar los grupos entre sí. Se realizó una matriz de correlación para conocer cuál de las variables estaban asociadas.

Resultados

En la Tabla II se recogen los resultados de los parámetros lipídicos

estudiados. Se puede apreciar que al comparar los grupos entre sí, sólo se encontró una disminución significativa ($p < 0,05$) en los niveles de col-HDL en el grupo de fumadores.

En la Tabla III se muestran los niveles de fibrinógeno y los resultados obtenidos en las variables del sistema fibrinolítico. Al comparar los grupos entre sí, encontramos en el grupo de fumadores una disminución significativa ($p < 0,05$) en los porcentajes de RTL, no observándose cambios importantes en las concentraciones de fibrinógeno.

Al analizar la matriz de correlación entre las variables estudiadas no se halló asociación alguna entre ellas.

Discusión

Es ampliamente conocido el importante papel que juegan los lípidos y los procesos hemostáticos en la fisiopatología de la aterosclerosis y de la macroangiografía diabética.

Tabla I

Control glicémico y niveles de -SNC en los grupos

GRUPO	N	EDAD años	T. EVAL. años	DM	GLICEMIA mmol/L	HbA1c %	-SCN mmol/L
I	29	64,4 ± 2,0	9,34 ± 1,6		6,85 ± 0,5	8,4 ± 0,4	60,4 ± 11,2
II	15	65,7 ± 3,1 [∞]	8,5 ± 1,9 [∞]		6,0 ± 0,5 [∞]	8,1 ± 0,5 [∞]	86,9 ± 9,2 *

Resultados expresados en x ± ETM

[∞] NS

* $p < 0,01$

Tabla II

Parámetros lipídicos en los grupos estudiados

GRUPO	Col. total mmol/L	Col-HDL mmol/L	RAD %	Triglicéridos mmol/L
I	6,4 ± 0,5	1,22 ± 0,07	21,2 ± 1,3	1,63 ± 0,17
II	5,4 ± 0,4 [∞]	1,06 ± 0,09 *	20,8 ± 1,9 [∞]	1,44 ± 0,14 [∞]

Resultados expresados en x ± ETM

[∞] NS

* $p < 0,05$

Tabla III

Parámetros estudiados del sistema fibrinolítico

GRUPO	FIBRINOGENO g/L	TLE min	RTLE %
I	3,4 ± 0,17	232,5 ± 6,72	25,99 ± 2,8
II	3,5 ± 0,21 [∞]	234,0 ± 9,37 [∞]	19,4 ± 3,1 *

Resultados expresados en $\bar{x} \pm \text{ETM}$ [∞] NS* $p < 0,05$

TLE: Tiempo de lisis en euglobulina.

RTLE: Reducción del tiempo de lisis de euglobulina.

En estos procesos los bajos niveles de col-HDL es considerado como un factor agravante que aumenta el riesgo de padecer la enfermedad (13).

En lo que respecta al sistema fibrinolítico existen algunas evidencias recientes de su contribución al desarrollo de dicha enfermedad, basadas fundamentalmente en que la función fisiológica de este sistema es la renovación de los depósitos de fibrina (y fibrinógeno), que conocemos son partes integrantes de las placas ateromatosas.

Al estudiar los lípidos en los diabéticos fumadores, nosotros encontramos sólo una disminución significativa en los niveles de col-HDL al comparar los resultados con el grupo de diabéticos no fumadores. Resultados similares han sido encontrados en fumadores sanos (18, 19).

Mjas y Tromso sugirieron en su estudio que los niveles disminuidos de col-HDL eran atribuibles a la disminución en los niveles de colesterol en la subfracción HDL2.

Si como digimos al inicio, el col-HDL es un factor protector para la enfermedad aterosclerótica, estos pacientes fumadores al presentar una disminución en este parámetro aumentarían aún más el riesgo de progresión de la enfermedad por practicar el hábito de fumar.

La disminución significativa en el porcentaje de RTL encontrados en

nuestro trabajo, en el grupo de pacientes fumadores, conlleva a una fibrinólisis más dañada en ellos. Si tenemos en cuenta que una disminución en este parámetro es un índice de deficiencia en la liberación y/o acción del activador endotelial, podríamos concluir que el efecto negativo del hábito de fumar sobre el sistema fibrinolítico pudiera venir dado por el daño sobre el endotelio vascular, que altera sus funciones, sintetizando o liberando menores cantidades de activador o mayores en su inhibidor específico (PA1). Igual efecto ha sido reportado en personas sanas (21, 22, 23).

Actualmente el fibrinógeno es considerado como un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular y se ha visto que sus niveles están aumentados en los fumadores (24, 25). Nosotros en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas entre diabéticos fumadores y no fumadores en los niveles plasmáticos de fibrinógeno. Este factor de la coagulación es clasificado como «reactante de fase aguda y crónica», ya que su síntesis por los hepatocitos se incrementa ante numerosos estímulos, entre ellos: la enfermedad vascular y la hiperglicemia (26, 27, 28).

En los pacientes diabéticos con comitan ambas situaciones y es ésa la causa de que ellos se observen

en niveles elevados de fibrinógeno.

Pensemos que el estímulo del hábito de fumar, desencadenante también de la respuesta de fase crónica, sólo se sobreañade a las anteriores, no modificando por tanto este parámetro de forma significativa entre los grupos estudiados.

Conclusión

El hábito de fumar sobreañadido a los factores de riesgo ya presentes en la Diabetes Mellitus, tales como hipofibrinólisis e hipoalfolesterolemia, agrava aún más la tendencia a la progresión de las complicaciones vasculares del diabético.

BIBLIOGRAFIA

1. PUCH MAYER, V.: Smoking as risk factor for the development of arterial occlusive disease. «Acta Univ. Carol.», 1984; pp. 12-29, 84-88.
2. SHOH, P.K.; HELFANT, R.H.: Smoking and coronary artery disease. «Chest 94», 1988; (3): 449-452.
3. NIKKILA, E.A.: High density lipoproteins in Diabetes. «Diabetes 30», 1981; (suppl. 2): 82-87.
4. STEINER, G.: Diabetes and Atherosclerosis. «Diabetes» 30, 1981; (suppl. 2): 1-7.
5. LIMMERMAN, B.R. et al.: A prospective study of peripheral occlusive arterial disease diabetes. III Initial lipid and lipoproteins finding. «Mayo Clin. Proc.», 1981; 56: 233-242.
6. GARCIA GRADE, L.J. et al.: Diabetes Mellitus as a hypercoagulable state: Its relation ship with fibrin fragments and vascular damage. «Thromb. Res.», 1987; 47(5): 533-540.
7. POLLAK, O.J.: Risk factors for atherosclerosis in proper perspective. «Atherosclerosis», 1987; 63(2/3): 257-267.
8. TRIVIELLE, L.A.; RANNE, T.H.M.; LAY, H.T.: Haemoglobin components in patients with diabetes mellitus. «N. Engl. J. Med.», 1971; 284: 353-357.
9. BROWLER, R.G.: The determination of thiocyanate in blood serum. «Biochem. J.», 1944; 38: 385-400.
10. GRAFNETTER, D.: Zjdnosdusene stanoveni triglyceridu prodiangostiku hiperlipidemu. «V. Nitr. Léku», 1973; 19: 808.

11. ABELL, L.L. et al.: A simplified method for the estimation of total Cholesterol in serum and demonstration of its specificity. «J. Biol. Chem.», 1952; 195: 357-366.
 12. BURSTIEN, M.; SCHOLMIK, H.R.; WORFIN, R.: Rapid method for the isolation of lipoprotein from human serum by precipitation with polyanion. «J. Lipid Res.», 1970; 11: 583-595.
 13. GORDON, T. et al.: High density lipoprotein as a protective against coronary heart disease. The Frammingham study. «Am. J. Med.», 1977; 62: 707-714.
 14. QUICK, A.: Fisiología y Patología de la Hemostasia, 1957; pp. 159.
 15. BUCKEL, M.: The effect of citrat on euglobulin methods of stimulating fibrinolytic activity. «J. Clin. Pathol.», 1958; 11: 403.
 16. Comunicación personal del Prof. H.P. Klocking a la Lic. Luisa Pérez, ZNAC, 1985.
 17. CORVELL, J.A.: Atherosclerosis in diabetes mellitus. «J. Chronic Dis.», 1981; 34(1): 1-4.
 18. CRIQUI, M.H. et al.: Cigarette smoking and plasma high density lipoproteins cholesterol. «Circulation», 1980; (Suppl.): 70.
 19. GARRISON, R.J. et al.: Cigarette smoking and HDL-cholesterol. The Frammingham study. «Atherosclerosis», 1978; 30: 17.
 20. MJAS, O.D.; TROMSO, M.D.: Lipid effects of smoking. «Am. Heart J.», 1988; 115(1): 272-275.
 21. ALLEN, R.A.; KLUFT, C.; BROMMER, E.J.P.: Acute effect of smoking on fibrinolysis: increase in the activity level of circulating extrinsic (tissue type) plasminogen activator. «Eur. J. Clin. Invest.», 1984; 14: 354-361.
 22. ALLEN, R.A.; KLUFT, C.; BROMMER, G.J.P.: Effect of chronic smoking on fibrinolysis. «Arteriosclerosis», 1985; 5: 443-450.
 23. KANNE, W.B. et al.: Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: Insights from the Frammingham study. «Am. Heart J.», 1987; 113(4): 1006-1010.
 24. SUART, J.: The acute phase reaction and haematological stress syndrome in vascular disease. «In. J. Microcirc. Clin.», 1984; exp. 3: 115-129.
 25. RIMM, E.B. et al.: Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. «Am. J. Public Health», 1993; 83(2): 2, 11-41.
 26. Turk letal al Amplification of insulin secretion by lipid messengers. «Diabetes», 1993; 42(3): 3, 67-74.
 27. MONZATO, E. et al.: Lipoprotein abnormalities in well treated type II diabetes patients. «Diabetes care», 1993; 16(2): 4, 69-75.
 28. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM: Diabetes control ANA complications trial experience DCCT research group-Betasda M D USA. «Diabetes care», 1992; 15(7): 8, 86-94.
-