

**Comparación De La Función Pulmonar De Pacientes Con Diabetes Mellitus Tipo 2
Sometidos A Tratamiento De Insulina Inyectada Versus Tratamiento Con
Hipoglucemiantes Orales**

HECTOR FABIO RESTREPO GUERRERO

**ASESOR TEMATICO
RODOLFO JOSE DENNIS VERANO**

**ASESOR METODOLOGICO
YOLANDA TORRES GALVIS**

Sitio de realización: Fundación Cardioinfantil- Instituto de Cardiología

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA
MEDELLIN**

2010

**Comparación De La Función Pulmonar De Pacientes Con Diabetes Mellitus Tipo 2
Sometidos A Tratamiento De Insulina Inyectada Versus Tratamiento Con
Hipoglucemiantes Orales**

HECTOR FABIO RESTREPO GUERRERO

**FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA**

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR
AL
TITULO DE MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA**

MEDELLIN

2010

Nota De Aceptación

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

*Dedico este trabajo a mis padres
Pero en especial a mi mamá Cecilia
Que desde el cielo me ha apoyado
Y está feliz por que
Logramos culminar.
Dios te bendiga mamita.*

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiera podido salir a la luz de no haber contado con la colaboración incondicional de dos personas muy especiales que han confiado en mí y espero no haberlos defraudado; ellos son el Dr Rodolfo Dennis, director de Medicina Interna e Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil y la Dra. Yolanda Torres coordinadora de la maestría de epidemiología del CES.

De igual manera agradezco a la Fundación Cardioinfantil que se ha convertido en un segundo hogar y que me han apoyado desde el inicio.

TABLA DE CONTENIDO

1.1.	Resumen en Español.....	8
1.2.	Resumen en Inglés.....	10
2. INFORME TÉCNICO.		
2.1.	Introducción.....	12
2.2.	Formulación del problema.....	13
2.3.	Planteamiento del problema y justificación.....	13
2.4.	Pregunta de investigación.....	14
2.5.	Marco teórico.....	15
2.6.	Objetivos.....	21
2.7.	Metodología.....	22
2.8.	Resultados.....	26
2.9.	Discusion y conclusiones.....	32
2.10.	Bibliografía.....	35
2.11.	Anexos.....	39

Lista de tablas

Tabla 1. Variables de estudio.....24

Tabla 2. Características basales de la población de ambos grupos
De tratamiento.....26

Tabla 3. Antecedentes personales en la población de ambos grupos
De tratamiento.....27

Tabla 4. Función Pulmonar en la Población ambos grupos de tratamiento.....28

Tabla 5. Función pulmonar media residual en diabéticos según grupo
De tratamiento.....29

Tabla 6. Marcadores de inflamación en ambos grupos de tratamiento.....31

Lista de figuras

Figura 1. Mecanismo unificador del daño por hiperglucemia.....16

Figura 2. Cascada mediada por Protein kinasa C.....17

RESUMEN

Introducción: Un aspecto ampliamente estudiado de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2), es su posible asociación con alteración de la función pulmonar, sin embargo, dentro de esto, la asociación de la alteración de la función pulmonar con el tipo de tratamiento es algo poco estudiado, algunos autores reportan que puede ser mayor en aquellos tratados con insulina versus hipoglucemiantes orales¹.

Objetivos: 1. Comparar la función pulmonar de pacientes con diabetes DM2 que reciben tratamiento con insulina inyectable versus pacientes con DM2 que reciben hipoglucemiantes orales. 2. Determinar si los marcadores inflamatorios de pacientes con tratamiento basado en insulina presentan cambio en relación con los tratados con hipoglucemiantes orales.

Población y método: Se realizó un estudio observacional analítico de corte trasversal a partir de una muestra de conveniencia de 369 pacientes tratados en la Asociación Colombiana de Diabetes (ACD) con diagnóstico de DM2 y tratamiento consistente en insulina o hipoglucemiantes orales. La población de estudio se seleccionó con base en el registro generado para un estudio previo². En este se realizaron curvas de flujo volumen tanto para los tratados con insulina como para los tratados con hipoglucemiantes orales, y se obtuvieron valores residuales promedios (diferencia entre los valores observados y lo predichos) para VEF1, CVF y relación VEF1/CVF. Mediante regresión lineal múltiple se ajustó por diferencias en determinantes conocidos de la función pulmonar, así como control de la diabetes y tiempo de diagnóstico. Adicionalmente, se analizaron los valores de marcadores inflamatorios IL-6, TNF- α , fibrinógeno, ferritina, y PCR para cada grupo de tratamiento.

Resultados: 369 sujetos diabéticos en dos ramas de tratamiento, 63 (17%) insulina y 306 (83%) hipoglucemiantes orales. Después de ajustar por determinantes conocidos (sexo, edad, talla, tabaquismo y humo de leña) y control de la diabetes y tiempo de diagnóstico, se encontraron diferencias en residuales promedios de VEF1 (57.6 mL, IC95%: 36.5, 78.8; $P < 0.0001$), y de CVF (45.6 mL, IC95%: 33.4, 57.8; $P < 0.0001$) a favor de los hipoglucemiantes orales (menores diferencias entre valores observados y predichos), lo mismo que para la relación VEF1/CVF (0.017, IC95%: 0.009 a 0.023, $P < 0.0001$).

Conclusiones: los pacientes en tratamiento con insulina presentaron peor función pulmonar que los tratados con hipoglucemiantes; no se encontró una asociación entre

marcadores inflamatorios y tipo de tratamiento; el hallazgo de menor función pulmonar en pacientes tratados con insulina puede traer implicación clínica en el manejo de los pacientes diabéticos.

Palabras clave: Diabetes Mellitus. Función Pulmonar. Pronóstico. Riesgo. Espirometria.

ABSTRACT

Introduction: A widely studied aspect of Type 2 Diabetes Mellitus (DM 2) is its possible association with impaired lung function, however, within this, the association of impaired lung function with the type of treatment is somewhat poorly studied, some authors report that may be higher in those treated with insulin versus oral hypoglycemic agents¹.

Objectives: 1. To compare the lung function of patients with DM2 diabetes being treated with injectable insulin versus DM2 patients receiving oral hypoglycemic agents. 2. To determine whether inflammatory markers in patients with insulin-based therapy have a greater change in relation to those treated with oral hypoglycemic agents.

Patients and methods: We performed an observational study of transverse section from a convenience sample of 369 patients treated at the Colombian Association of Diabetes (ACD) with a diagnosis of DM2 and treatment consisting of oral hypoglycemic agents or insulin. The study population was selected based on the log generated for a study previo². This is done both volume flow curves for patients treated with insulin for patients treated with oral hypoglycemic agents, and obtained average residual values (difference between observed and predicted) for FEV1, FVC and FEV1/FVC ratio. Multiple linear regression was adjusted for differences in known determinants of lung function, as well as control of diabetes and time of diagnosis. Additionally, we analyzed the values of inflammatory markers IL-6, TNF- α , fibrinogen, ferritin, and PCR for each treatment group.

Results: 369 diabetic subjects in two treatment arms, 63 (17%) insulin and 306 (83%) oral hypoglycaemic agents. After adjustment for known determinants (sex, age, height, smoking and wood smoke) and control of diabetes and time of diagnosis, differences in average residual FEV1 (57.6 mL, 95% CI: 36.5, 78.8, $P < 0.0001$) and FVC (45.6mL, 95% CI: 33.4, 57.8, $P < 0.0001$) in favor of oral hypoglycemic agents (minor differences between observed and predicted values), as well as for the FEV1/FVC ratio (0.017 , 95% CI: 0009-0023, $P < 0.0001$).

Conclusions: Patients taking insulin had worse lung function than those treated with hypoglycemic agents, no association was found between inflammatory markers and type

Restrepo HF, Dennis R, Torres Y

of treatment, the finding of reduced lung function in patients treated with insulin may bring clinical implications in the management of diabetic patients.

Keywords: Diabetes Mellitus. Pulmonary Function. Prognosis. Risk. Spirometry.

INTRODUCCIÓN

Un aspecto ampliamente estudiado de la Diabetes Mellitus (DM), tanto tipo 1 como tipo 2, es su posible asociación con menor función pulmonar, medida por fuertes determinantes de incapacidad y de muerte por causa pulmonar, como el Volumen Espiratorio Forzado en un segundo (VEF1) o la Capacidad Vital Forzada (CVF). La enfermedad pulmonar crónica, en especial la obstructiva crónica (EPOC), es la séptima causa de muerte en Colombia, y al igual que la DM 2, es causa importante en el mundo de años de vida perdidos por muerte o discapacidad. La DM 2 y la EPOC pueden compartir algunos factores de riesgo en común; la EPOC está asociada con tabaquismo y ciertos estudios también han asociado a la DM con el tabaquismo, y con algunos mediadores de inflamación aguda y crónica también vistos en la EPOC y en otras enfermedades cardiovasculares.

Algunos autores destacan el papel del tratamiento primordialmente insulina en la disminución de la función pulmonar, sin embargo, esta influencia no ha sido estudiada como objetivo principal sino fue un encuentro casual de estudios previos y ha sido documentada como discusión de los mismos¹. Nuestro estudio trató entonces de contestar la pregunta de si en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 sometidos a tratamiento con insulina versus sujetos con diabetes mellitus tipo 2 sometidos a hipoglucemiantes orales, aquellos con tratamiento basado en insulina, tenían disminución de función pulmonar que los tratados con hipoglucemiantes orales. Para esto se determinó, mediante la práctica de curva de flujo-volumen, si la función pulmonar de sujetos con DM 2 y tratados con insulina es diferente de la función pulmonar de sujetos con DM2 tratados con hipoglucemiantes orales, ajustando por potenciales variables de confusión o modificadoras del efecto. Finalmente, se evaluó si los niveles en sangre de sustancias pro-inflamatorias de baja intensidad están elevados en los diabéticos con tratamiento de insulina respecto a aquellos tratados con hipoglucemiantes orales.

FORMULACION DEL PROBLEMA

Planteamiento del problema y justificación

La Diabetes Mellitus, en especial la tipo 2 o no Insulino Dependiente (DM 2), es un problema mundial de gran magnitud, no sólo como causa directa de muerte y discapacidad, sino como factor de riesgo para la salud del público al contribuir de manera significativa a la carga de enfermedad isquémica cardíaca y cerebro-vascular, virtualmente en todos los países del mundo. Los últimos 30 años se han asociado con un aumento explosivo, epidémico, en el número de casos de DM 2 diagnosticados alrededor del mundo ³. Como tal, se ha reconocido ahora como uno de las principales amenazas a la salud humana en el siglo XXI ³.

Dentro de las complicaciones a corto plazo por causa de la diabetes están los estados hiperosmolares (cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar no cetósico); por su lado entre las complicaciones a largo plazo más frecuente y graves son el conjunto de las angiopatías derivadas de la aterosclerosis, que pueden ocasionar claudicación intermitente, gangrena, enfermedad coronaria e ictus, y hemorragias internas. La alteraciones a nivel microvascular afectan al corazón (miocardiopatías), ojos (retinopatías), riñones (nefropatías) y sistema nervioso (neuropatías), hígado (esteatosis hepática), hipertensión arterial debido a la cardiopatía y problemas coronarios, piel (dermopatía diabética)⁴.

En Colombia, la DM se encuentra entre las 10 primeras causas directas de muerte, sin tener en cuenta su impacto atribuible sobre la enfermedad isquémica cardíaca y cerebro-vascular ⁵, afectando a hombres y a mujeres en proporciones elevadas.

El Foro Global para la Investigación en Salud (GFHR), en su reporte 2001-2002, muestra a la DM 2 como un ejemplo de enfermedad con ocurrencia tanto en países desarrollados como no desarrollados, con grandes poblaciones vulnerables alrededor del mundo ⁶. Como tal, investigación en DM es una de las prioridades para investigación reconocida

por el Comité Mundial Ad-Hoc de Investigación en Salud en 1996 ⁷, por el Comité Asesor en Investigación en Salud del GFHR en 1997 ⁸, y por el mismo GFHR en la Conferencia Internacional de Investigación en Salud en el 2000 ⁹.

Un aspecto poco estudiado en la DM, tanto tipo 1 como tipo 2, es si el tipo de tratamiento (insulina ó hipoglucemiantes orales) influye positiva o negativamente en la función pulmonar, esta medida después de ajustar por determinantes conocidos (edad, sexo, talla, tabaquismo) y variables adicionales como control de la diabetes y su duración. Sin embargo, otros estudios sugieren que el paciente diabético con tratamiento consistente en insulina inyectada sufre una disminución en la función pulmonar en comparación con pacientes con tratamiento de hipoglucemiantes orales ^{16, 17}. Un desbalance de la insulina como es el que se produce en la diabetes puede llegar a producir entre otras consecuencias un desbalance en el control del metabolismo intermediario, teniendo un profundo efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos y lípidos, e igualmente en el metabolismo proteico y mineral; la insulina facilita la entrada de glucosa en el musculo, en la grasa y en otros tejidos, la ausencia de insulina no permite la adsorción de glucosa en los tejidos que lo requieran. Por otro lado en ausencia de insulina la síntesis de glucógeno en hígado cesa y las enzimas responsables de clivar el glucógeno se tornan activas¹⁰. La disfunción pulmonar en la mayoría de los pacientes diabéticos es subclínica². Si existe o no una asociación entre el tratamiento usado en pacientes con DM 2 y la alteración de la función pulmonar, este hallazgo traería implicaciones sobre la investigación de futuros medicamentos, y en la manera como se aproxima al paciente con DM 2. No obstante este mecanismo por el cual se sugiere que el tipo de tratamiento disminuye la función pulmonar puede estar asociado no al tratamiento sino a variables de confusión como duración de la enfermedad, control de la diabetes.

Pregunta de investigación

Nuestro estudio deseo de contestar de manera prioritaria la siguiente pregunta:

1. ¿En sujetos con DM2 sometidos a tratamiento con insulina versus sujetos sometidos a hipoglucemiantes orales, aquellos con un tratamiento basado en insulina, cuál será el comportamiento de su función pulmonar?

Esta pregunta será contestada luego de ajustar por variables determinantes de la función pulmonar, como sexo, edad, talla, peso, y factores de riesgo como tabaquismo, exposición a humo de leña, así como por duración de diabetes y control de la diabetes.

MARCO TEORICO

La Diabetes Mellitus (DM), es una enfermedad sistémica que se asocia a complicaciones crónicas (CC) secundarias a la hiperglucemia, con el consiguiente compromiso de múltiples órganos. Aunque las CC más conocidas son la retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedad macrovascular, estudios recientes han descrito complicaciones en otros órganos; siendo el pulmón uno de los órganos con una gran red microvascular, esto lo convierte en susceptible al daño por la diabetes. Las lesiones pulmonares se expresan en forma subclínica y poco se conoce sobre el impacto de estos cambios en la evolución de los pacientes y la calidad de vida.

Las teorías que pretenden explicar la fisiopatología de la producción de la diabetes son dos: la teoría de la no utilización de la glucosa por los tejidos por insuficiencia insulínica y la teoría de la hiperproducción de glucosa por el hígado por acción de los factores contrarreguladores. La primera teoría dice que la insuficiencia insulínica bloquea el pasaje de la glucosa a las células musculares, impidiendo su almacenamiento y oxidación ulterior. Eso determina la elevación del nivel glucémico. Cuando éste sobrepasa el dintel renal, la glucosa es eliminada por la orina y aparece el síndrome diabético. La severidad e intensidad de este síndrome están relacionadas directamente con el grado de insuficiencia insulínica. La segunda por su parte asegura que la exageración del proceso de neoglucogenia determinada por la preponderancia de los agentes contrarreguladores produciría la hiperglucemia. Esta se favorecería por la acción antiinsulínica de los agentes hormonales hipófisisuprarrenales¹².

Existen varias hipótesis que tienden a explicar la posible asociación que existe entre la DM e injuria y disfunción pulmonar. Han sido involucrados mecanismos relacionados con el efecto deletéreo de la hiperglucemia crónica (ya sea por glicosilación proteica, o por producción de radicales súper óxido y su efecto sobre la micro-vasculatura pulmonar)¹³, o con un posible efecto secundario de la inflamación sistémica presente en la Diabetes¹⁴. Ambos mecanismos no son necesariamente excluyentes, y pueden actuar de manera simultánea.

Con respecto al primer mecanismo, la DM pudiera afectar la *mecánica pulmonar* a través del desarreglo en el metabolismo del colágeno y de la elastina, debido al aumento en la

glicosilación no enzimática de estas proteínas ¹², quizás resultante de la hiperglucemia crónica ⁶. Este fenómeno llevaría al aumento de las uniones cruzadas entre colágeno y elastina, y a pulmones más rígidos y a incremento en la *resistencia de la vía aérea* ¹⁰. Por otro lado, la reducción en la *difusión de monóxido de carbono* de diabéticos vista en algunos estudios, sugiere como mecanismo fisio-patológico el engrosamiento de la membrana alveolo-capilar y de la membrana basal ^{8,9}, quizás debida también a aumento en la matriz de colágeno pulmonar y bronquial, lo cual también incrementaría la resistencia de la vía aérea. Sin embargo, micro-angiopatía pulmonar progresiva puede causar también disminución de la capacidad de difusión del CO ¹⁰ por disminución en el volumen capilar sanguíneo pulmonar ¹¹, especialmente en pacientes con DM 1 avanzada.

Compromiso Endotelial:

-Mecanismos fisiopatológicos del daño endotelial mediados por hiperglucemia

Existen cuatro caminos fisiopatológicos clásicos propuestos en el desarrollo de enfermedad vascular en presencia de hiperglucemia:

1. Glicosilación no enzimática: productos finales de glicosilación avanzada (AGE)
2. Vía de los polioles
3. Activación de la proteína quinasa C (PKC): formación de diacilglicerol y activación PKC
4. Alteraciones del potencial redox: cambios en radicales libres y el estado de oxidación. ²⁵

Figura 1: Mecanismo unificador del daño por hiperglucemia adaptado de The Pathobiology of Diabetic Complications A Unifying Mechanism Diabetes 2005 54:1615-1625.

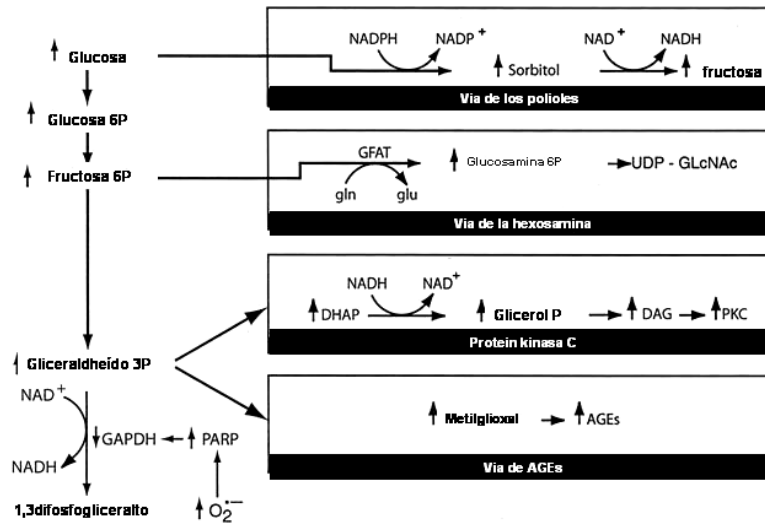
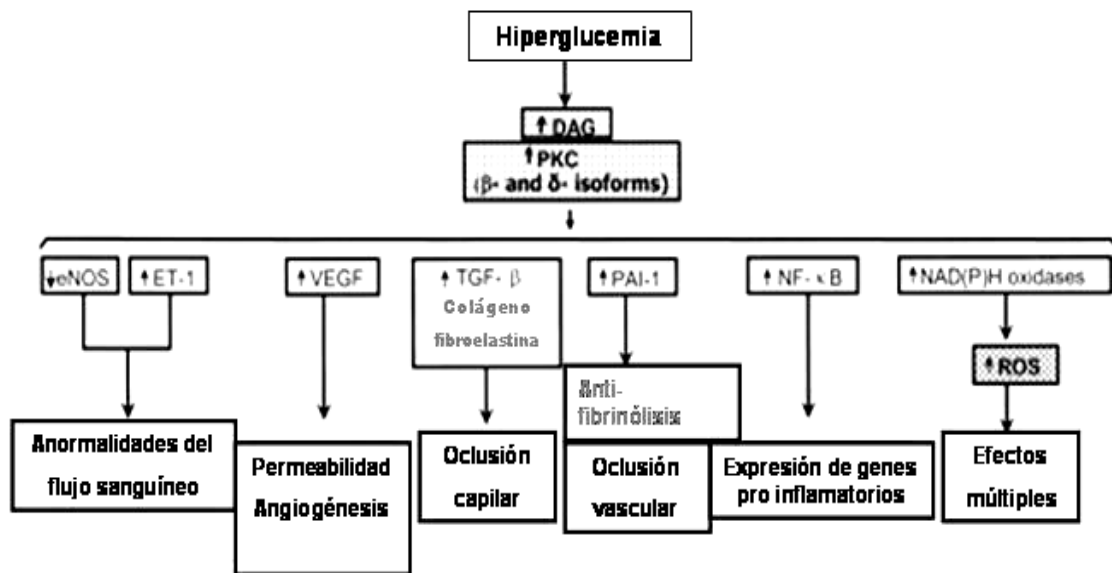


Figura 2: Cascada mediada por Protein kinasa C adaptado de The Pathobiology of Diabetic Complications A Unifying Mechanism Diabetes 2005 54:1615-1625.



El otro mecanismo por el cual la DM puede asociarse con injuria pulmonar, tiende a unificar la alteración vista en pacientes adultos con enfisema con la observada también en la diabetes tipo 2 y en enfermedades cardiovasculares, a través de mediadores de inflamación ^{14,15}. Estudios recientes han mostrado niveles mayores de marcadores de inflamación sistémica, como ferritina¹⁷ y proteína C ¹⁸, en pacientes con diabetes tipo 2, y también como factores pronósticos asociados con el desarrollo ulterior de la misma enfermedad; y se han encontrado niveles elevados de mediadores de inflamación (IL-1, IL6, TNF α) asociados con aumento en la resistencia a la Insulina ¹⁹. Por otro lado, el mecanismo actual mas aceptado de la fisiopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) involucra sobre-regulación del neutrófilo y del macrófago, predominantemente asociada con el efecto del humo del tabaco, con el reconocido efecto sobre el tejido conectivo pulmonar ¹⁶. En el enfisema, al igual que en la evidencia reciente para DM 2 descrita arriba, se han encontrado niveles elevados de marcadores sistémicos de inflamación ²⁰, y de citoquinas que regulan la función del neutrófilo (IL-6 y TNF α) ^{21,22}.

A continuación, se describen en mayor detalle algunos de los estudios más relevantes que han evaluado esta asociación, tanto en DM 1 como DM 2.

En 1976, se estudió por primera vez la hipótesis de si el pulmón podía comprometerse en la Diabetes Mellitus insulino dependiente (DM 1) ¹. Aunque este estudio despertó el interés por el tema, su bajo tamaño de muestra, y lo altamente seleccionado del grupo, hicieron que el estudio fuera interpretado como únicamente exploratorio.

En 1991, Maccioni et al ², informa sobre sus hallazgos en 22 sujetos con DM 1, 11 hombre y 11 mujeres, no fumadores, con los cuales llevan a cabo mediciones de volúmenes pulmonares, difusión de monóxido de carbono, y presiones trans-pulmonares. Los resultados obtenidos en estos sujetos no mostraron diferencias con respecto a los resultados obtenidos en 124 adultos sanos, tampoco fumadores. Los autores concluyen que la DM 1 no afecta la función pulmonar. Sin embargo, los autores no especifican cómo fue escogido el grupo control, y es probable que el tamaño de la muestra tampoco permitiera detectar diferencias clínicamente importantes. Además, no hay análisis de subgrupos por grado de control de la enfermedad, ni por duración, ni se pudo evaluar el efecto aditivo o sinérgico del tabaquismo y la DM 1 sobre la función pulmonar.

En 1996, Schnack y Cols., en otro estudio en 39 pacientes con DM 1 y 44 controles sanos, muestra deterioro en las pruebas de función pulmonar (volúmenes pulmonares disminuidos, y menor difusión de monóxido de carbono [CO]). Los autores encuentran además que existía asociación entre el tiempo de duración de la DM 1, la presencia de micro-albuminuria, y el grado de disfunción pulmonar. Los autores recomiendan la necesidad del control adecuado de la DM 1, como medida para prevenir complicaciones de la función pulmonar ³.

En 1997, Niranjan y Cols. Evalúan la función cardiopulmonar en ejercicio y en reposo, en otro grupo altamente seleccionado de 18 pacientes con DM 1, y 14 controles normales. Los autores midieron capacidad aeróbica en todos los sujetos con un ergómetro de bicicleta, y simultáneamente volúmenes pulmonares, capacidad de difusión, gasto cardíaco, y medición de presiones trans-diafragmática. Estos autores mostraron que en los pacientes diabéticos había menor consumo de oxígeno, menores volúmenes pulmonares y difusión de CO, y menor índice latido. Los hallazgos eran más marcados en los pacientes con DM 1 hiperglicémicos, sugiriendo que el mal control de la diabetes, o la cronicidad de la misma, se asociaron con deterioro de la función pulmonar ⁴.

En 2002, van Gent y Cols. Deciden estudiar pacientes con DM 1 en un grupo de edad mucho menor que los estudios previos. En esta serie de casos, 27 niños (12 ± 5 años) fueron llevados a curvas de flujo volumen, mediciones de volúmenes pulmonares, resistencia de la vía aérea, y difusión de monóxido de carbono. Los autores no encuentran diferencias estadísticamente significativas con respecto a valores esperados para niños del mismo grupo de edad ⁵. Aunque la ausencia de grupo control y el limitado tamaño de la muestra impiden sacar interpretaciones conclusivas, es posible que la ausencia de asociación pueda ser debida a la corta duración de la enfermedad y que el tiempo de latencia para la injuria pulmonar pueda ser mayor²⁵.

En cuanto a DM 2 y su asociación con disfunción pulmonar, la literatura tiende a ser más reciente y menos conclusiva. En 1996, un estudio evaluó la asociación entre DM 2, intolerancia a la glucosa, y función pulmonar en adultos ancianos ²⁴. El estudio, basado en una cohorte reclutada en la ciudad de Rancho Bernardo en los EUA, mostró que la función pulmonar disminuía con la edad, pero no encontraron asociación con DM 2 conocida o recién diagnosticada. En análisis de subgrupos, se encontró sin embargo que

la función pulmonar si estaba disminuida en hombres diabéticos con duración de enfermedad mayor de 10 años, y que había una correlación negativa, en sujetos no diabéticos, entre cifras de glucemia, y valores de VEF₁ y CVF. Los autores especulan que la falta de asociación global pudo haber sido debida al buen control de la DM en esta cohorte con muy buen acceso a manejo diabético de calidad²⁵.

En el 2000, Davis et al, evalúan 421 pacientes con DM 2 y practican concomitantemente pruebas de función pulmonar ²⁵. Aunque no hubo un grupo control sin DM, los autores encuentran que la función pulmonar está reducida en aproximadamente 10% con respecto a los valores predichos para edad, sexo, y talla. Encuentran además asociación negativa con duración de la diabetes, pero no con control de la misma, medida esta ultima por niveles de HbA_{1c}. Sin embargo, los autores no evalúan al tabaquismo como una variable de interacción conjunto con el control de los niveles de glucemia²⁵.

En el 2003, los autores evalúan de nuevo la asociación entre DM 2 y función pulmonar, esta vez en la cohorte de la ciudad de Framingham ¹⁵. Esta cohorte de 3254 sujetos, ensamblada para evaluar salud cardiovascular, midió niveles de glucemia en ayunas, y recopiló además información de función pulmonar, mediante espirometría. Los autores encuentran un efecto independiente y aditivo del nivel de glucemia y del tabaquismo, como factores negativamente asociados con la función pulmonar. Los autores postulan que niveles elevados de glucemia tienen impacto negativo sobre la función pulmonar, y que este efecto es peor si hay exposición simultanea al tabaquismo²⁵.

En lo que respecta al tema del tipo de tratamiento para la DM2 y posible daño pulmonar, en 1989, en un estudio publicado en el European Respiratory Journal⁴³, los autores plantearon como objetivo evaluar las posibles asociaciones entre la diabetes mellitus, glucosa en plasma, capacidad vital forzada (FVC) y el volumen respiratorio forzado (VEF1). Este fue un estudio transversal de 11763 sujetos donde los autores encontraron una asociación significativa entre la reducción de la función pulmonar y donde se registro un ligero deterioro en los sujetos diabéticos tratados con insulina que en los sujetos diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales, esta observación fue reportada dentro de la discusión del articulo y no fue estudiada como variable de interés en el mismo. Esta asociación puede ser causal, o puede estar confundida por severidad de la enfermedad,

duración de la misma (y por ende edad), o por control glucémico inadecuado, dado que estas son algunas de las razones por las que se decide, médicamente, que un paciente con DM 2 cambie de hipoglicemiantes orales a insulina. Este estudio tenderá a explorar si la asociación entre tipo de tratamiento y función pulmonar existe, y si persiste después de ajustar por otras co-variables de importancia.

OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar la función pulmonar de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que reciben tratamiento con insulina inyectable versus pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que reciben hipoglucemiantes orales y la posible asociación del tratamiento con insulina en los marcadores inflamatorios (PCR, ferritina, fibrinógeno, IL-6, TNF- α)

Objetivos Específicos

1. Determinar si la función pulmonar de pacientes con tratamiento basado en insulina, es diferente de los tratados con hipoglucemiantes orales, luego de ajustar con variables conocidas.
2. Determinar si los marcadores inflamatorios de pacientes con tratamiento basado en insulina presentan cambio en relación con los tratados con hipoglucemiantes orales.

METODOLOGIA

Tipo de estudio: Se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal a partir de 369 pacientes, donde la muestra para estudio fue seleccionada de los pacientes que consultaron a la Asociación Colombiana de Diabetes (ACD), a través de un muestreo no probabilístico, el cual incluyó casos consecutivos de DM 2 que consultaron a la ACD entre julio 2005 y septiembre de 2007 y que pertenecieron al estudio previo Diabetes mellitus y deterioro de la función pulmonar².

Los criterios de inclusión del estudio base fueron, sujetos de ambos sexos, con edad entre 35 y 65 años y con diagnóstico médico de Diabetes Mellitus tipo 2 de acuerdo con la definición dada por la asociación Latinoamericana de Diabetes ALAD (glucemia casual igual o mayor a 200 mg/d, o una glucemia en ayunas igual o mayor a 126 mg/dl, o con una glucemia igual o mayor a 200 mg/dl dos horas después de una carga de glucosa en una prueba de tolerancia oral a la glucosa). Los criterios de exclusión del estudio base fueron pacientes que cumplieron con alguno de los siguientes criterios: a) diagnóstico previo de artritis reumatoide u otra enfermedad del colágeno (por que pueden cursar con niveles elevados en sangre de reactantes de fase aguda, o citoquinas); b) diagnóstico previo de traqueomalacia, fibrosis quística, cáncer de pulmón, tuberculosis pulmonar, cirugías del tórax, corazón, o pulmón; c) antecedentes de herida o traumatismo en el tórax, procedimientos como pleurodesis o toracostomías; d) embarazo; y e) deformidades de la boca u otra limitante (traqueotomía) para realizar apropiadamente las pruebas de función pulmonar.

Población de estudio. La población de estudio estuvo constituida por el total de pacientes incluidos en el estudio previo², “diabetes mellitus y deterioro de la función pulmonar”, donde en total se incluyeron 369 pacientes con diagnóstico de diabetes en ambas ramas de tratamiento (insulina e hipoglucemiantes orales).

Recolección de Información. La información tomada del estudio previo consistió en pacientes que consultaron a la ACD y fueron evaluados para determinar si cumplían con los criterios de elegibilidad. Una vez confirmado como “elegible” (aquellos que cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de exclusión), el paciente fue invitado a dar su consentimiento informado para participar. Los pacientes elegibles por encuesta, eran

citados para las mediciones de glucemia, HbA1, y curva de flujo volumen. El control de calidad de las mediciones de VEF1 y CVF, incluía el seguimiento de las recomendaciones de dadas por la American Toracic Society (ATS).

Manejo y procesamiento de muestras. Las muestras de sangre fueron tomadas después de un mínimo de 6 horas de ayuno (con excepción de los diabéticos insulino-dependientes), utilizando tubos de vacío, se centrifugaron y procesaron para los niveles de glucosa en ayunas, HbA1c, el fibrinógeno y la ferritina, siguiendo los procedimientos estándar de laboratorio. Un conjunto de muestras de suero fueron almacenadas a -20 ° C durante un máximo de dos meses para otros análisis. TNF- α , IL-6, y PCR de alta sensibilidad fueron medidas por una fase sólida, marcado con enzima, usando el método secuencial quimioluminiscente inmunométrico, utilizando el analizador IMMULITE 1000 (EURO / DPC Ltd, Llanberis, Reino Unido). Cada ejecución de PCR, TNF e IL-6 se procesaron por duplicado, y se cumplió con el estándar de control de ensayos específicos proporcionados por el fabricante, dos por el TNF- α e IL-6 (alta y baja), y tres para el PCR (alta, intermedia y baja). Estas muestras fueron analizadas por el laboratorio clínico de la Fundación Cardioinfantil. El costo del procesamiento de las muestras fue asumido por Colciencias quien fue el ente financiador del estudio previo².

Tabla 1. Variables de estudio

Variable	Tipo de variable	Unidad de medida	Justificación
Tratamiento	Discreta, dicotómica	Insulina	Según la literatura los ptes con tratamiento de insulina tienen una menor función pulmonar
Edad	Continua	Años cumplidos	Con el progreso de la edad la CFV y el VEF1 declinan.
Sexo	Catagórica-dicótoma	Femenino-Masculino	Existen diferencias en volúmenes pulmonares entre hombres y mujeres de la misma edad y talla.
Talla	Continua	centímetro	Los volúmenes pulmonares varían de acuerdo con la talla.
Tabaquismo	Continua	Número de cigarrillos /día	La alteración de la función pulmonar está asociada con el hábito de fumar.
Presión Arterial Media	Continua	mmHg	Cifras elevadas pueden asociarse con mediadores de inflamación elevados
HTA	Catagórica-dicótoma	Si – No	Puede asociarse con mediadores de inflamación elevados
Enfermedad Coronaria	Catagórica-dicótoma	Si – No	Puede asociarse con mediadores de inflamación elevados.
Glucemia	Continua	mg/dl	Marcador de presencia de diabetes
Valor de VEF1 y capacidad vital por curva de flujo-volumen	Continua	litros	La diferencia entre los valores observados de CVF y del VEF1 con los correspondientes valores esperados ajustados por talla, edad y sexo, son los criterios diagnósticos para determinar la caída de la función pulmonar.
Fecha de diagnóstico	Continua	Años	El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la DM2 puede estar relacionado con deterioro de la función pulmonar.
Hemoglobina Glicosilada	Continua	Porcentaje (%)	Marcador de control de la DM 2, puede estar relacionado con la presencia de niveles séricos de marcadores de inflamación y/o deterioro de la función pulmonar.
Control de la diabetes	Catagórica-dicotómica	Buen control mal control	Buen control médico por el valor de hemoglobina glucosida (buen control >7)
Niveles en sangre de proteína C reactiva ultrasensible	Continua	mg/dl	Marcador de inflamación que se ha encontrado asociado con el diagnóstico de EPOC y en algunos casos al diagnóstico de diabetes.
Niveles en sangre de	Continua	Mg/dl	Marcador de inflamación que se ha encontrado

ferritina			asociado con el diagnóstico de diabetes
Niveles en sangre de fibrinógeno	Continua	Mg/dl	Marcador de inflamación que se ha encontrado asociado con el diagnóstico de diabetes
Niveles de IL 6	Continua	Ng/mL	Mediador de inflamación que se ha encontrado asociado con el diagnóstico de EPOC y en algunos casos al diagnóstico de intolerancia a la glucosa.

Análisis Estadístico. Se diseñó una base para captura de los datos en el programa ACCES/ Office 2000, y los análisis estadísticos se realizaron en el programa STATA versión 10.0. Se obtuvieron inicialmente las distribuciones de frecuencia simples que permitían identificar variables que pudiesen requerir transformación para su manejo paramétrico u otro tipo de análisis. Las diferencias estadísticas entre sub-grupos de diabéticos con respecto a variables categóricas (tabaquismo, antecedentes patológicos) fueron evaluadas mediante la distribución del χ^2 y las continuas (VEF₁, CVF) mediante pruebas para diferencias entre promedios (Test t) o medianas (Mann Whitney U). La evaluación de la función pulmonar tanto en insulina como en hipoglucemiantes orales, se realizó a partir del residual entre el valor observado del VEF₁, la CVF, y la relación VEF₁/CVF, y del valor estimado. Se diseñó un espacio para registro de los residuales para cada parámetro de la función pulmonar, y el programa de computo fue programado con las ecuaciones generadas por Hankinson et al⁴⁷ para mexicoamericanos en los parámetros de CVF y VEF₁. La comparación de los residuales entre tratamientos fue realizada mediante regresión lineal múltiple.

RESULTADOS.***Resultados del análisis de casos con DM2 con tratamiento de insulina y DM2 con hipoglucemiantes orales.***

Para este análisis se estudiaron en total 369 pacientes que se encontraban con todos sus datos completos en la base original. Las dos ramas (insulina e hipoglucemiantes orales) no tuvieron diferencias estadísticamente significativas por las variables (sexo y edad), talla o tabaquismo (Tabla 2). Los dos grupos no difirieron por antecedentes de asma (o síntomas), bronquitis crónica, enfisema, embolia pulmonar, exposiciones respiratorias, o humo de leña, con excepción de presencia de silbido, chillido o hervidera de pecho sin relación a resfriado ($p=0.055$) (Tabla 3).

Tabla 2. CARACTERISTICAS BASALES DE LA POBLACION DE AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO
(n (%) , media \pm sd)

VARIABLE	INSULINA (n=63)	HIPOGLUCEMIANTE (n=306)	p
MAL CONTROL *	51 (80,95)	219 (71,57)	0.1263
TIEMPO DE DIAGNOSTICO	9,21 \pm 5,84	8,19 \pm 6,32	0.2385
MASCULINO	34 (53,97)	148 (48,37)	0.4186
EDAD	53,37 \pm 8,20	53,48 \pm 8,06	0.9202
35-45	10 (15,87)	59 (19,28)	0,8470
46-55	28 (44,44)	109 (35,62)	
56-65	25 (39,68)	138 (45,10)	
TALLA	160,71 \pm 9,71	160,89 \pm 10,09	0.8999
PESO	73,40 \pm 14,71	73,48 \pm 14,00	0.9678
FUMA			
NO FUMADOR	23 (36,51)	139 (45,42)	0,1572
FUMADOR ANTERIOR	28 (44,44)	124 (40,52)	
FUMADOR ACTUAL	12 (19,05)	43 (14,05)	0.2336
CIGARRILLOS / DIA	4,25 \pm 5,14	6,74 \pm 6,62	
mediana (P ₇₅ -P ₂₅)	3,0 (2-4,5)	4,0 (2-10)	

* Determinado de acuerdo al estudio de Nathan DM; Buse JB; Davidson MB; Ferrannini E et al. Diabetes Care 2009.⁴⁵

Tabla 3. ANTECEDENTES PERSONALES EN LA POBLACION DE AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO
(n (%), media \pm sd)

VARIABLE	INSULINA (n=63)	HIPOGLUCEMIANTE (n=306)	p
HIPERTENSION	17 (26,98)	112 (36,60)	0.1454
INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO	1 (1,59)	9 (2,94)	0.5473
INSUFICIENCIA CARDIACA	0 (0,00)	2 (0,65)	0.5205
DERRAMES O TROMBOSIS CEREBRAL	2 (3,17)	3 (0,98)	0.1707
EMBOLIA PULMONAR	0 (0,00)	0 (0,00)	-
BRONQUITIS CRONICA	0 (0,00)	7 (2,29)	0.2261
ENFISEMA PULMONAR	0 (0,00)	1 (0,33)	0.3669
ASMA BRONQUIAL	1 (1,59)	9 (2,94)	0.5473
EXPECTORACION CASI TODOS LOS DIAS POR TRES O MAS MESES DURANTE EL AÑO POR 2 AÑOS	3 (4,76)	31 (10,13)	0,1803
PRESENCIA DE SILBIDO, CHILLIDO O HERVIDERA DE PECHO SIN RELACION CON LOS RESFRIADOS Y LAS GRIPAS	1 (1,59)	26 (8,50)	0,0555
EXPOSICION A POLVO	25 (39,68)	88 (28,76)	0.0871
EXPOSICION A GASES	13 (20,63)	39 (12,75)	0.1017
EXPOSICION A HUMO DE LEÑA	20 (31,75)	79 (25,82)	0.3341

Ninguno de los dos grupos (insulina o hipoglucemiantes orales), mostraron diferencias ni clínicas ni estadísticas para CVF (3.39ml versus 3.41 respectivamente), VEF (2.67 mL versus 2.72 mL, respectivamente), VEF₁/CVF, aunque los valores promedio en estas fueron más bajos en pacientes sometidos a tratamiento basado en insulina.

Tabla 4. FUNCIÓN PULMONAR EN LA POBLACIÓN DE AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO
(n (%), media ± sd)

VARIABLE	INSULINA (n=63)	HIPOGLUCEMIANTE (n=306)	p
VEF1	2,67 ± 0,75	2,72 ± 0,72	0.6415
CVF	3,39 ± 0,91	3,41 ± 0,93	0.8509
VEF1P*	78,87 ± 5,54	80,39 ± 6,53	0.0858
VEF1<70%*	4 (6,35)	8 (2,61)	0.1285
CVF<70%*	3 (4,76)	6 (1,96)	0.1899
VEF1P<70%*	5 (7,94)	15 (4,90)	0.3333

(*) Predicho por las ecuaciones de: Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general US population. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 179-187.

En relación a los dos grupos de tratamiento se encontró que después de ajustar por determinantes conocidos de la función pulmonar y por control de la diabetes y tiempo de tratamiento, aquellos pacientes con tratamiento de hipoglucemiantes orales tuvieron mayores residuales promedios de VEF₁ (-135.5), CVF (-202.1) y relación VEF₁/CVF (1.019) que los diabéticos con tratamiento basado en insulina (-193,2; -247,7 y 1.002 respectivamente) (tabla 5).

Tabla 5. FUNCIÓN PULMONAR MEDIA RESIDUAL (*) EN DIABETICOS SEGÚN GRUPO DE TRATAMIENTO

VARIABLE	HIPOGLUCEMIANTES		INSULINA		DIFERENCIA (RESIDUAL)			P
	N	Media	N	X	Media	I.C 95%		
						LI	LS	
rVEF1	306	-135.5	63	-193.2	57.598	36.53	78.7	< 0,0001
ÍNDICE DE MASA CORPORAL								
IMC < 26	104	-91.7	20	-117.8	26.1	-24.9	77.1	0,2983
IMC 26 – 30	103	-128.5	20	-128.6	0.1	-57.9	58.2	0.9983
IMC > 30	99	-188.9	23	-314.8	125.8	89.8	161.9	0.0003
FUMAR								
NO FUMADOR	139	-87.5	125	-247.8	160.3	123.6	197.1	0,0006
FUMADOR ANTERIOR	124	-169.7	95	-215.0	45.3	-3.2	938	0,0226
FUMADOR ACTUAL	43	-192.4	42	-37.4	-155.0	-244.3	-65.7	0.0316
COCINAR CON LEÑA								
SI	79	-105.5	51	-136.2	30.704	-33.3	94.7	0.5343
NO	227	-145.9	211	-219.6	73.62	-50.1	97.1	< 0,0001
rVCF	306	-202.1	63	-247.7	45.6	33.4	57.8	< 0,0001
ÍNDICE DE MASA CORPORAL								
IMC < 26	104	-150.9	20	-193.9	43.1	3.6	82.5	0,2062
IMC 26 – 30	103	-190.9	20	-206.9	16.0	-39.5	71.6	0,7619
IMC > 30	99	-267.7	23	-330.1	62.4	37.4	87.4	< 0,0239
FUMAR								
NO FUMADOR	139	-154.2	23	-304.2	150.0	122.4	177.7	< 0,0001
FUMADOR ANTERIOR	124	-248.9	28	-288.4	39.5	2.0	76.8	0.1230
FUMADOR ACTUAL	43	-222.4	12	-44.9	-177.4	-226.8	-128.0	< 0,0001
COCINAR CON LEÑA								
SI	79	-194.2	20	-156.3	-37.8	-96.8	21.1	0,3385
NO	227	-204.9	43	-290.3	85.4	71.6	99.2	< 0,0001

Tabla 5. FUNCIÓN PULMONAR MEDIA RESIDUAL (*) EN DIABETICOS SEGÚN GRUPO DE TRATAMIENTO (cont)

VARIABLE	HIPOGLUCEMIANTES		INSULINA		DIFERENCIA			P
	N	Media	N	X	Media	I.C 95%		
						LI	LS	
rVEF1/VCF	306	1.019	63	1.002	0.017	0.009	0.023	< 0,0001
ÍNDICE DE MASA CORPORAL								
IMC < 26	104	1.020	20	1.013	0.007	-0.007	0.022	0,2499
IMC 26 – 30	103	1.022	20	1.015	0.006	-0.007	0.021	0.1757
IMC > 30	99	1.016	23	0.982	0.033	0.021	0.046	0,0018
FUMAR								
NO FUMADOR	139	1.031	23	1.002	0.029	0.017	0.042	0,0024
FUMADOR ANTERIOR	124	1.014	28	1.003	0.011	0.001	0.022	0,0002
FUMADOR ACTUAL	43	0.994	12	1.003	-0.008	-0.029	0.012	0.5565
COCINAR CON LEÑA								
SI	79	1.036	20	0.998	0.038	0.025	0.052	0,0018
NO	227	1.013	43	1.004	0.009	0.001	0.017	0,0094

(*) Dato en negrilla ajustado por diferencias en sexo, edad, talla, tabaquismo y humo de leña. IC: Intervalo de confianza. LI: limite inferior; LS: Limite superior.

Al evaluar los marcadores inflamatorios en ambos grupos de tratamiento, se observa un aumento algunos de ellos en el tratamiento con insulina en comparación a los tratados con hipoglucemiantes orales. (Tabla 6), sin embargo, no hay un cambio estadísticamente significativo en ninguno de los marcadores de inflamación en comparación con el tratamiento hipoglucemiantes orales.

TABLA 6. MARCADORES DE INFLAMACION SEGÚN GRUPO DE TRATAMIENTO
(n (%), media \pm sd)

MARCADOR	INSULINA (n=63)	HIPOGLUCEMIANTES (n=306)	p
PCR ultrasensible (mgrs/dL)	2,82 \pm 4,12	2,37 \pm 4.67	0.4802
FERRITINA (Ugrs/L)	162,29 \pm 151,58	148,69 \pm 135,19	0.4774
FIBRINOGENO (mgrs/dL)	435,59 \pm 166,89	437,14 \pm 115,16	0.9215
IL-6 (pg/mL)	4,48 \pm 4,10	3,69 \pm 3,49	0.1142
TNF- α (pg/mL)	8,78 \pm 4,44	8,90 \pm 5,47	0,8745

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se incluyeron 369 sujetos diabéticos en dos ramas de tratamiento, 63 (17%) insulina y 306 (83%) hipoglucemiantes orales. Después de ajustar por determinantes conocidos (sexo, edad, talla, tabaquismo y humo de leña) y control de la diabetes y tiempo de diagnóstico, se encontraron diferencias en residuales promedios de VEF1 (57.6 mL, IC95%: 36.5, 78.8; $P < 0.0001$), y de CVF (45.6 mL, IC95%: 33.4, 57.8; $P < 0.0001$) a favor de los hipoglucemiantes orales (menores diferencias entre observados y predichos), lo mismo que para la relación VEF1/CVF (0.017, IC95%: 0.009 a 0.023, $P < 0.0001$). No se observó una diferencia estadísticamente significativa en los marcadores de inflamación medidos en este estudio.

Antes de discutir las implicaciones de este estudio, se deben discutir las limitaciones del mismo. Dado que éste es un estudio parte de un estudio previo de corte transversal, se pudieron presentar inconvenientes tales como sesgos de mala clasificación, del tiempo de duración de la diabetes, debido a que se basó en la memoria de los sujetos para conocer los estos antecedentes médicos, y del control de diabetes, ya que la medición y clasificación del mismo se realizó en un tiempo puntual y no se puede saber antes de la medición como era el comportamiento del control de la diabetes; Sin embargo, si existió esta mala clasificación, debe haber sido no diferencial, puesto que fue igual para los dos grupos de tratamiento estudiados. En cuanto a sesgos de confusión, pudo haber existido por mala clasificación de la diabetes y control de la misma; igualmente en las variables conocidas que determinan la función pulmonar (sexo, edad, talla, IMC, exposición a cigarrillo) y tiempo de evolución.

En lo que respecta al tipo de tratamiento para la DM2 y posible daño pulmonar, en 1989, en un estudio publicado en el *European Respiratory Journal*⁴³, los autores plantearon como objetivo evaluar las posibles asociaciones entre la diabetes mellitus, glucosa en plasma, capacidad vital forzada (FVC) y el volumen respiratorio forzado (VEF1). En nuestro estudio se encontró que si hay una asociación entre el tipo de tratamiento (insulina ó hipoglucemiantes orales) con la disminución de la función pulmonar en pacientes diabéticos, presentándose esta disminución en los pacientes con tratamiento basado en insulina con respecto a los tratados con hipoglucemiantes orales.

Estos resultados determinan un comportamiento del tratamiento con insulina en la disminución de la función pulmonar y aunque en ninguno de los dos grupos de tratamiento se mostraron diferencias en la Capacidad Vital Forzada (CVF), las diferencias encontradas entre los dos grupos en Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF_1) (2.67 mL versus 2.72 mL, respectivamente), no alcanzaron significancia estadística ($p= 0.641$). Los tratados con insulina tuvieron menor relación VEF_1/CVF , diferencia que también fue medianamente significativa ($p=0.0860$), y al realizar el análisis de residuales teniendo en cuenta las variables conocidas se encuentra asociación estadísticamente significativa entre los residuales VEF_1 , ($p<0.0001$), VCF ($p<0,0001$) y la relación de VEF/CVF ($p<0,0001$), a favor de los sujetos tratados con hipoglucemientes.

Otro mecanismo por el cual la DM puede asociarse con injuria pulmonar, tiende a unificar la alteración vista en pacientes adultos con enfisema con la observada también en la diabetes tipo 2 y en enfermedades cardiovasculares, a través de mediadores de inflamación¹¹. Estudios han mostrado niveles mayores de marcadores de inflamación sistémica, como ferritina¹⁷ y proteína C ^{12, 20}, en pacientes con diabetes tipo 2 y se han encontrado niveles elevados de mediadores de inflamación (IL-1, IL6, TNF α) asociados con aumento en la resistencia a la Insulina ²¹ inclusive en pacientes con EPOC²⁷. Si la insulina genera inflamación sostenida en el tiempo de baja intensidad se esperaría una diferencia entre los niveles de ambos grupos, sin embargo, nuestro estudio no encontró un cambio en estos marcadores entre tratamiento con insulina o hipoglucemiante, por lo que se asume si la insulina está asociada con peor función pulmonar el mecanismo puede no ser a través de la inflamación o que haya otros marcadores que pudieran ser responsables de la misma y que no fueron evaluados en este estudio, en todo caso y basado en los hallazgos de este estudio se sugiere seguir mas de cerca la función pulmonar de pacientes tratados con insulina, además dada la posibilidad de tratamiento con insulina inhalada en un futuro, nuestro estudio podría sugerir que estos pacientes pudieran llegar a presentar disminución de la función pulmonar que los tratados con hipoglucemiantes orales.

Aunque nuestro estudio reporta que la insulina no esta asociada con la disminución de la función pulmonar por medio de los marcadores inflamatorios que fueron analizados en este estudio, cabe la posibilidad de realizar análisis de otros marcadores inflamatorios que pudieran llegar a aportar más datos acerca del comportamiento de estos dependiendo al

tipo de tratamiento.

Al terminar el estudio surge una pregunta que puede ser contestada posteriormente: debido a que un sesgo en este estudio se produjo tanto por el control de la diabetes y tiempo de diagnóstico que estuvieron influenciados por la memoria de los pacientes, se podría generar un estudio de cohorte prospectiva iniciando con los pacientes recientemente diagnosticados de diabetes, con esto reducimos el sesgo producido por el tiempo de diagnóstico y seguimiento periódico de control de la diabetes, igualmente medición de marcadores de inflamación diferentes a los evaluados en este estudio en dos ramas de tratamiento uno insulina y otro hipoglucemiantes orales.

Algunos autores afirman que la insulina inhalada provoca un pequeño descenso del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) no clínicamente significativo⁴⁶, y aprovechando que este estudio aporta una aproximación sobre la influencia de la insulina inyectada con la función pulmonar; se pudiera por medio de un experimento clínico y perfil de riesgos beneficios de si el uso de insulina inhalada puede llegar a producir una disminución mayor de la función pulmonar comparada con el uso de insulina inyectable, teniendo en cuenta para la inclusión de los sujetos diagnóstico inicial de diabetes, y un seguimiento a largo plazo del control de la misma, e igualmente de los marcadores de inflamación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lange P, Groth S, Kastrup J, Mortensen J, Appleyard M, Nyboe J, Jensen G, Schnohr P: Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur Respir J* 2:14–19, 1989.
2. Dennis R, Maldonado D, Rojas MX, Aschner P, Rondon M, Charry L, Casas A. Diabetes mellitus tipo 2 y deterioro de la función pulmonar; *acta de medicina interna*, volumen 33 No 3. 105- 110, 2008
3. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414: 782-787, 2001.
4. World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications.* Geneva: WHO; 1999.
5. Amos A, McCarty D, Zimmel P. The rising global burden of diabetes and its complications. *Diabetic Med* 14: S1-S85, 1997.
6. King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes 1995-2025. *Diabetes Care* 21, 1414-1431, 1998.
7. *La Carga de la Enfermedad en Colombia.* Ministerio de Salud, Republica de Colombia, 1994.
8. *The 10/90 Report on Health Research 2001-2002.* Global Forum for Health Research, 2002.
9. *Ad Hoc Committee on Health Research. Investing in Health Research and Development* WHO, 1996.
10. Shepherd PR, Kahn BB: Glucose transporters and insulin action. *New Eng J Med* 341:248-257, 1999.
11. *International Conference on Health Research for Development.* Bangkok 2000. Conference Report.
12. Mathan et al. *Endocrine reviews* 2000. Edelman *adv Intern Med* 1998, 449-500.
13. Davis T, Knuiiman M, Kendall P, et al. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diab Res Clin Pract* 50:153-159, 2000.

14. Guazzi M, Brambilla, Pontone G, et al. Effect of non-insulin dependent DM on pulmonary function and exercise tolerance in chronic congestive Heart failure. *Am J Cardiol* 89: 191-197, 2002.
15. Will JC, Galuska DA, Ford AS, et al. Cigarette smoking and DM: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *International Journal of Epidemiology* 30: 540-546, 2001.
16. Schmitt MI, Duncan BB, Sharret AR, et al. Markers of inflammation and prediction of DM in adults. *Lancet* 353: 1649-1652, 1999.
17. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among US Adults. *Diabetes Care* 22: 1978-1983, 1999.
18. R.E. Walter, A. Beiser, R.J. Givelber, G. T. O'Connor, and D.J. Gottlieb. Association between glycemic state and lung function: the Framingham heart study. *Am, J. Respir. Crit. Care Med.*, March 15, 2003; 167(6): 911-916.
19. Lange P. Groth S., Kjastrup J. Martensen J. Appleyard M, Nyboe J., Jensen G., Schnohr P. diabetes mellitus. Plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 2: 14-19.
20. Schuyler MR, Niewoehner DE, Inkley SR, et al. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 113: 37-41, 1976.
21. Maccioni FJ, Colebatch JH. Lung volume and distensibility in insulin-dependent DM. *Am rev Respir Dis* 143: 1253-1256, 1991.
22. Schnack Ch, Festa A, Haber A, et al. Pulmonary dysfunction in type 1 diabetes in relation to metabolic long-term control and to incipient diabetic nephropathy. *Nephron* 74: 395-400, 1996.
23. Niranjana V, McBrayer DG, Ramirez L, et al. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with IDDM. *Am J Med* 103: 504-513, 1997.
24. van Gent R, Brackel HJ, Vroede M, et al. Lung function abnormalities in children with type I diabetes. *Respir Med* 96: 976-978, 2002.
25. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 101: 527-537, 1984.
26. Hamlin CR, Kohn RR, Luschin JH. Apparent accelerated aging of human collagen in DM. *Diabetes* 24: 902-904, 1975.
27. Vracko R, Thorning D, Huang TW. Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries: quantitative changes with aging and in diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 120: 973-983, 1979.

28. Watanabe K, Senju S, Toyoshima H, Yoshida M. Thickness of the basement membrane of bronchial epithelial cells in lung diseases as determined by transbronchial biopsy. *Respir Med* 91: 406-410, 1997.
29. Sandler M. Is the lung a target organ in DM? *Arch Int Med* 150: 1385-1388, 1990.
30. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Cross-sectional study of pulmonary function in patients with insulin-dependent DM.
31. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced products of nonenzymatic glycosilation and the pathogenesis of diabetes vascular disease. *Diabetes Metab Rev* 4: 437-451, 1988.
32. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414:813-820, 2001.
33. Schmidt MI, Duncan BB, Sharret AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults. *The Lancet* 1999; 353: 1649-1652, 1999.
34. Walter R, Beiser A, Givelber RJ, et al. Association between glycemic state and lung function: the Framingham heart study. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 911-916, 2003.
35. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 343: 269-280, 2000.
36. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among US adults. *Diabetes Care* 22: 1978-1983, 1999.
37. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Increased levels of C reactive protein in non-controlled type II diabetic subjects. *J Diabetic Complications* 13: 211-215, 1999.
38. Moller DE. Potential role of TNF alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type II diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 11:212-217, 2000.
39. Dahl M, Tybjaerg A, Vetsbo J, et al. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 1008-1011, 2001.
40. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford TJ, et al. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 55: 114-120, 2000.

41. Sandford AJ, Chagani T, Weir TD, et al. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 469-473, 2001.
42. Arnalich F, Hernanz A, Lopez D, et al. Enhanced acute-phase response and oxidative stress in older subjects with type II diabetes. *Horm Metab Research* 32:407-412, 2000.
43. Barret-Connor E, Frette C. NIDDM, impaired glucose tolerance, and pulmonary function in older adults. *Diabetes Care* 19: 1941-1944, 1996.
44. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am J Respir Crit care Med* 1999; 159: 179-187.
45. Nathan DM; Buse JB; Davidson MB; Ferrannini E; Holman RR; Sherwin R; Zinman B. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(1):193-203.
46. J P Suárez Llanos a, J de Miguel Díez b, L Medina González c; Insulina inhalada. Características generales. Repercusión sobre la función pulmonar, *Rev Clin Esp.* 2008;208:90-3.
47. M X Rojas, R J Dennis; Valores de referencia para parámetros de espirometría en la población adulta residente en Bogotá, D. C., Colombia, *Biomédica* 2010, 30; 92,94.

ANEXOS



FUNDACIÓN CARDIO INFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA


CERTIFICA QUE:


Al trabajo titulado

“COMPARACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 SOMETIDOS A TRATAMIENTO DE INSULINA INYECTADA VERSUS TRATAMIENTO CON HIPOGLICEMIANTE ORALES”

Investigadores: Rodolfo Dennis, Héctor Restrepo

Le fue otorgado el Primer Premio en el área clínica, durante el Día de la Investigación, año 2008.


Dr. Reinaldo Cabrera Polania, MD
Director General


Rodolfo J. Dennis Verano, MD, MSc
Director Departamento de Investigaciones

Bogotá, D.C., 21 de noviembre del 2008