

## Diabetes mellitus tipo 2 y deterioro de la función pulmonar

## Diabetes mellitus type 2 and deterioration of pulmonary function

RODOLFO JOSÉ DENNIS, DARÍO MALDONADO, MARÍA XIMENA ROJAS, PABLO ASCHNER, MARTÍN RONDÓN, LAURA CHARRY, ALEJANDRO CASAS • BOGOTÁ, D.C.

### Resumen

**Introducción:** un aspecto poco estudiado de la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), es su posible asociación con alteraciones de la función pulmonar. Estudios recientes han mostrado niveles mayores de marcadores de inflamación sistémica de bajo nivel en pacientes con DM 2, lo que también podría afectar la función pulmonar. El objetivo de este estudio fue determinar si la función pulmonar de personas con DM 2 es diferente de la función pulmonar de un grupo control sin DM.

**Población y método:** se realizó un estudio observacional transversal, comunitario, en diabéticos y en controles sanos, apareados por estratos de edad y sexo. Los controles fueron vecinos de cada diabético, del mismo sexo y grupo de edad, sin DM. La muestra de diabéticos se seleccionó de la población de pacientes que consultan a la Asociación Colombiana de Diabetes (ACD) en Bogotá. Se comprobó el estatus de diabético y de control sano mediante las pruebas de glucemia en ayunas y glucemia poscarga de glucosa. Se realizaron curvas de flujo volumen tanto para los diabéticos como para los controles, y de acuerdo con los valores de referencia obtenido por Hankinson para mexicoamericanos se obtuvieron valores residuales promedios (observado – esperado) para  $VEF_1$ , CVF y relación  $VEF_1/CVF$ . Mediante regresión lineal múltiple se ajustó por diferencias en determinantes conocidos de la función pulmonar (edad, sexo, talla, tabaquismo, exposición a humo de leña).

**Resultados:** se estudiaron 262 diabéticos y 262 sujetos sanos. En los diabéticos así como en los controles sanos, la proporción de mujeres fue 51% y el promedio de edad fue de 50 años. Después de ajustar por determinantes conocidos de la función pulmonar, los casos de DM2 tuvieron menor  $VEF_1$  (-91 mL, IC95%: -115, -74;  $P < 0.0001$ ), CVF (-212 mL, IC95%: -225, -199;  $P < 0.0001$ ), y mayor relación  $VEF_1/CVF$  (0.030%, IC95%: 0.027 a 0.034,  $P < 0.0001$ ) que los controles sin DM.

**Conclusiones:** los pacientes con DM2 presentaron menor CVF y  $VEF_1$  que personas sin diabetes mellitus, aún después de ajustar por determinantes conocidos de la función pulmonar incluyendo factores de riesgo. Estos hallazgos pueden estar dados por mayores niveles de marcadores de inflamación aguda y crónica de baja intensidad vistos en pacientes con DM2, y por alteraciones de los músculos respiratorios. (*Acta Med Colomb* 2008; 33: 105-110).

**Palabras clave:** diabetes mellitus, función pulmonar, pronóstico, riesgo, espirometría.

### Abstract

**Introduction:** potential impairment of lung function in type 2 diabetes mellitus (DM2) patients has been insufficiently studied. Recent studies have shown increased levels of low intensity inflammatory markers in diabetic patients, which may affect pulmonary function. The objective of this study was to determine if lung function of patients with DM2 is different from that of patients without DM.

**Patients and method:** this was a community based observational cross-sectional study in adult patients with DM2, and in age and sex-matched controls without DM2. The base source from which diabetics were selected was that of the Asociación Colombiana de Diabetes in Bogotá. In all subjects, blood samples were taken for fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin levels, and pulmonary function tests were performed. Mean residual values were obtained for  $FEV_1$ , FVC and  $VEF_1/CVF$  relation, both for diabetics and for controls, and multiple least squares regression was used to adjust for differences in known determinants of lung function (age, sex, height, smoking history, and wood smoke exposure).

Dr. Rodolfo José Dennis: MSc, Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Universidad Javeriana; Dr. Darío Maldonado: Fundación Neumológica Colombiana; Dra. María Ximena Rojas: RN, MSc Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología; Dr. Pablo Aschner: Asociación Colombiana de Diabetes; Dr. Martín Rondón: MSc Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología; Dra. Laura Charry: Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Universidad Javeriana; Dr. Alejandro Casas: PhD Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá D.C. Correspondencia: Dr. Rodolfo J. Dennis, MD MSc, Departamento de Investigaciones, Fundación Cardioinfantil, calle 163B No. 28-14, 5o. piso. Fax: +6791236. Bogotá, Colombia E-mail: rdennis@cardioinfantil.org

La realización de este estudio fue posible gracias a la financiación por el Programa de Ciencia y Tecnología de la Salud de Colciencias, Código 2239-04-16300. Recibido: 25/III/08 Aceptado: 11/VI/08

**Results:** data were obtained from 262 diabetics and 262 controls. The proportion of women was 51% and average age was 50 years, both for diabetics and controls. After adjustments with linear regression, diabetics had lower  $VEF_1$  (-91 mL, IC95%: -115, -74;  $P < 0.0001$ ), CVF (-212 mL, IC95%: -225, -199;  $P < 0.0001$ ), y higher  $VEF_1/CVF$  relation (0.030%, IC95%: 0.027 a 0.034,  $P < 0.0001$ ).

**Conclusions:** subjects with DM2 had lower forced vital capacity (FVC) and lower forced expiratory volume in one second ( $VEF_1$ ) than those without DM2, even after adjustment by known determinants of lung function, including risk factors. These findings may be associated with higher levels of inflammation mediators in DM2 patients. (*Acta Med Colomb* 2008; 33: 105-110).

**Keywords:** diabetes, lung function, prognosis, risk, spirometry.

## Introducción

La DM 2 se ha reconocido actualmente como una de las principales amenazas a la salud humana en el siglo XXI (1, 2). Se estima que la cifra global de sujetos con DM aumentará de 150 millones a 220 millones para 2010, y a 300 millones para el año 2025 (3, 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 cerebrovascular (5), afectando a hombres y a mujeres en proporciones elevadas.

Un aspecto poco estudiado de la DM, tanto tipo 1 como tipo 2, es su posible asociación con deterioro de la función pulmonar, medida por fuertes determinantes de incapacidad y de muerte por causa pulmonar, como el volumen espiratorio forzado en un segundo ( $VEF_1$ ) o la capacidad vital forzada (CVF) (6-8). La enfermedad pulmonar crónica, en especial la obstructiva crónica (EPOC), es la séptima causa de muerte en Colombia (5), 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 (9), y con algunos mediadores de inflamación aguda y crónica también vistos en la EPOC (6, 9-12) y en otras enfermedades cardiovasculares. Nuestro estudio trató entonces de contestar la pregunta de si con niveles cada vez mayores de glucemia, y especialmente en rangos ya definidos como diabéticos, puede haber disminución de la función pulmonar. Para esto se determinó, mediante la práctica de curva de flujo-volumen, si la función pulmonar de casos de DM 2 es diferente de la función pulmonar de sujetos control sin DM2, ajustando por potenciales variables de confusión o modificadoras del efecto.

## Población y métodos

Este es un estudio observacional analítico de corte transversal en una población de diabéticos y en otra población de controles comunitarios sin diabetes. La muestra de diabéticos 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 todos los casos consecutivos de DM 2 que consultaron a la ACD entre el julio 2005 y septiembre de 2007.

Los criterios de inclusión para los diabéticos fueron pacientes de ambos sexos, con edad entre 35 y 65 años, 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) (13). Se excluyeron pacientes que cumplieron con algunos de los siguientes criterios: a) diagnóstico previo de artritis reumatoidea u otra enfermedad del colágeno (porque 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.

La selección de sujetos controles se hizo solicitando a cada diabético incluido en el estudio, que remitiese una persona no familiar consanguíneo, y que posteriormente cumpliera con los siguientes criterios: a) mismo sexo del sujeto diabético; b) edad con una diferencia (mayor o menor) máxima de tres años con respecto al sujeto diabético; c) tolerancia normal a la glucosa demostrada por glucemia en ayunas normal y una glucemia poscarga normal; d) no tener ninguno de los criterios de exclusión expuesto para la selección de diabéticos. Las muestras de sujetos diabéticos y los controles fueron emparejados dentro de tres estratos de edad, y dos de sexo (seis estratos en total).

## Tamaño de muestra

Se realizó el cálculo de la muestra teniendo en cuenta los hallazgos de valores de residuales (diferencia entre el valor observado y el valor esperado) del  $VEF_1$  reportados en estudios previos. Este parámetro de la función pulmonar mostró menores diferencias en el valor residual que los otros parámetros de la función pulmonar evaluados (6). Se esperaba que la diferencia de los residuales del  $VEF_1$  (valores ajustados por sexo, edad y talla como determinantes de la función pulmonar) en quienes tienen DM 2 y en quienes no la tienen, fuera de - 60 mL en promedio. La desviación

estándar alrededor del promedio de los residuales del VEF<sub>1</sub>, observada en la población adulta colombiana ha sido variable, entre 100 mL en mujeres mayores de 20 años y 250 ml en hombre mayores de 21 años (14). De acuerdo con estos datos se calculó una muestra requerida de 270 sujetos por grupo aproximadamente, para detectar diferencias entre los grupos (con poder de 80% y error tipo I de 5%), en muestras independientes (15).

### Recolección de información

Los pacientes que consultaron a la ACD fueron evaluados para determinar si cumplían con los criterios de elegibilidad como “caso de diabetes”. Una vez confirmado como “elegible”, el sujeto fue invitado a dar su consentimiento informado para participar. Si el paciente otorgaba dicho consentimiento, era encuestado por parte del personal del estudio, usando una encuesta diseñada especialmente para la recolección de datos en el estudio de los diabéticos. Los pacientes elegibles por encuesta, eran citados para el día siguiente en ayunas a la ACD para las mediciones de glucemia, HbA1 y curva de flujo volumen, esta última realizada por personal entrenado de la Fundación Neumológica Colombiana utilizando un espirómetro portátil. El control de calidad de las mediciones de VEF<sub>1</sub> y CVF, incluía el seguimiento de las recomendaciones dadas por la American Toracic Society (ATS) (16) y la verificación periódica de la exactitud en la medición, usando una jeringa de volumen (8 litros) diseñada especialmente para la calibración de neumotacógrafos. Los datos de esta prueba eran almacenados directamente en la base de datos que genera el programa de espirometrías y registrados adicionalmente en la sección diseñada para este fin en los formatos de registro de datos.

Cada paciente incluido como “diabético” era encargado de presentar en un lapso no mayor de tres días a una persona que cumpliera con los criterios de “control” no diabético, el cual debía presentarse a la ACD con un ayuno de 14 horas. Con el fin de obtener controles idóneos para los objetivos de la investigación se entregaba a cada caso una hoja de “invitación a controles”, en la cual se explicaban los objetivos del estudio y la colaboración que se espera de ellos en el estudio.

Los sujetos presentados para participar como posibles controles eran entrevistados para verificar si cumplían los criterios descritos previamente. Si cumplían dichas condiciones, eran invitados a realizar la prueba de glucemia en ayunas para confirmar su elegibilidad. Todo paciente elegible debía dar su consentimiento informado para participar en el estudio. Posteriormente, se le daba una carga de glucosa y pasaba a ser encuestado por el personal del estudio y continuaba con la curva de flujo-volumen (CFV). Pasadas dos horas desde la toma de la carga de glucosa se repetía la toma de muestra de sangre para la prueba de glucemia.

Como único incentivo a su cooperación en el estudio, todos los participantes fueron invitados a desayunar en la

ACD una vez completada la toma de muestras de sangre requeridas. El estudio y sus procesos fueron aprobados por el Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil en Bogotá.

Manejo y procesamiento de muestras. Las pruebas de glucemia y hemoglobina glicosilada (HbA1) se realizaron en la ACD mediante técnicas de laboratorio rutinarias establecidas con estándares internacionales reconocidos.

### Análisis estadístico

Se diseñó una base para captura de los datos en el programa ACCES/ Office 2000, con espacios diseñados especialmente para las variables medidas y anotadas en el registro de datos, al igual que para el cálculo de valores predichos para cada parámetro medido por la curva de flujo volumen (CF/V). Los análisis estadísticos se realizaron en el programa SAS.

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. Se aplicaron medidas descriptivas de tendencia central como el promedio o la mediana, y de variabilidad como la desviación estándar (en el caso de las variables continuas), y de proporciones y distribución percentilar en el caso de las variables categóricas. De esta manera se evaluaron también las distribuciones de sujetos diabéticos y controles por edad y sexo, basado en el método escogido de selección de la muestra. Las diferencias estadísticas entre diabéticos y los controles con respecto a variables categóricas (tabaquismo, antecedentes patológicos) fue evaluada mediante la distribución del  $\chi^2$ , y las continuas (VEF<sub>1</sub>, CVF) mediante pruebas para diferencias entre promedios (test t) o medianas (Mann Whitney U).

La evaluación de la función pulmonar tanto en los diabéticos como en controles, se obtuvo a partir del residual entre el valor observado tanto del VEF<sub>1</sub> como de la CVF, y del valor estimado o predicho para cada uno de estos dos parámetros. Se diseñó un espacio para registro de los residuales para cada parámetro de la función pulmonar, y el programa de cómputo fue programado con las ecuaciones generadas por Hankinson et al (17) para mexicoamericanos en los parámetros de CVF y VEF<sub>1</sub>. Los valores se generaban automáticamente al alimentar la base de datos con las variables predictoras de talla, edad y sexo. La comparación de los residuales entre sujetos diabéticos y sujetos control, ajustando por la presencia de tabaquismo y de exposición a humo de leña, fue realizada mediante regresión lineal múltiple. Para evaluar la existencia de interacciones entre diabetes y tabaquismo, y entre diabetes e índice de masa corporal, se adicionaron nuevos términos de interacción en el modelo de regresión lineal múltiple, pero no fueron significativos.

### Resultados

En total se estudiaron 262 diabéticos y 262 sujetos sin diabetes que completaron todos los procedimientos del

estudio. Los sujetos con DM2 y los controles no tuvieron diferencias estadísticamente significativas por las variables de emparejamiento (sexo y edad), talla o tabaquismo (Tabla 1), aunque sí por condiciones crónicas relacionadas con la diabetes, como hipertensión y enfermedad aterosclerótica (Tabla 2). Los diabéticos y los controles no difirieron por antecedentes de asma (o síntomas), bronquitis crónica, enfisema, embolia pulmonar, o exposiciones respiratorias, con excepción de exposición al humo de leña (Tabla 2).

Los diabéticos y los controles difirieron en la CVF, siendo está significativamente menor en promedio en los diabéticos (3,39 versus 3,61,  $p=0,0049$ ) y tuvieron mayor relación  $VEF_1/CVF$ , diferencia que también fue estadísticamente significativa, sin ajustar por otras variables. Las diferencias encontradas entre diabéticos y controles en  $VEF_1$  (2.72 L versus 2.83 L, respectivamente), no alcanzaron significancia estadística ( $p=0,08$ ). No se encontraron diferencias entre sujetos que hubiesen podido estar categorizados en nivel 1 de la iniciativa GOLD para definir enfermedad pulmonar obstructiva crónica,  $VEF_1/CVF < 70\%$  (Tabla 3).

El análisis de residuales (promedio de las diferencias entre los valores observados y los esperados) por las ecuaciones de Hankinson et al), tomando en cuenta edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), tabaquismo y exposición a humo de leña, mostró diferencias estadísticamente significativas entre diabéticos y el grupo control para  $VEF_1$  (-91 mL, IC95%: -115, -74;  $p<0,0001$ ), CVF (-212 mL, IC95%: -225, -199;  $p<0,0001$ ), y para la relación  $VEF_1/CVF$  (0,030%, IC95%: 0,027 a 0,034,  $p<0,0001$ ). Hubo un gradiente negativo, tanto en los casos como en los controles, a tener mayores

Tabla 2. Antecedentes personales (n (%), media  $\pm$  sd).

Variable	Con diabetes casos (n=262)	Sin diabetes controles (n=262)	Valor p
Hipertensión	88 (33,59)	45 (17,18)	<0,0001
Infarto agudo al miocardio	8 (3,05)	1 (0,38)	0,0187
Insuficiencia cardiaca	3 (1,15)	0 (0,00)	0,0827
Derrames o trombosis cerebral	4 (1,53)	0 (0,00)	0,0449
Embolia pulmonar	0 (0,00)	0 (0,00)	-
Bronquitis crónica (antecedente)	5 (1,91)	3 (1,15)	0,4765
Enfisema pulmonar	1 (0,38)	1 (0,38)	1,0000
Asma bronquial	7 (2,67)	6 (2,30)	0,7844
Expectoración casi todos los días por tres o más meses durante el año por dos años	19 (7,25)	18 (6,87)	0,8647
Presencia de silbido, chillido o hervidera de pecho sin relación con los resfriados y las gripas	22 (8,40)	12 (4,58)	0,0764
Exposición a polvo	85 (32,44)	69 (26,34)	0,1253
Exposición a gases	35 (13,36)	36 (13,74)	0,8985
Exposición a humo de leña	78 (29,77)	51 (19,47)	0,0062

residuales promedio de  $VEF_1$  a medida que aumentaba el IMC y el tabaquismo (ausencia, anterior, actual), pero los residuales se mantuvieron proporcionalmente mayores en los diabéticos que en los controles. Este hallazgo no fue tan claro para la CFV (Tabla 4). El residual promedio de la relación  $VEF_1/CVF$  siempre fue mayor para los diabéticos que para los controles, y aunque estadísticamente significativo, su magnitud no fue importante (Tabla 4).

## Discusión

Los resultados de este estudio de corte transversal en dos poblaciones de diabéticos y de sujetos sanos muestran un efecto de la DM2 sobre la función pulmonar, no mediada por determinantes conocidos de la función pulmonar, tal como la edad, la talla o el sexo, ni por factores de riesgo como exposición a humo de cigarrillo o a humo de leña.

Dado que éste es un estudio de corte transversal en el que la presencia de la enfermedad bajo estudio y la función pulmonar fueron medidas simultáneamente, los sesgos de selección deben ser discutidos. Aunque el personal que

Tabla 1. Características basales de los sujetos (n (%), media  $\pm$  sd).

Variable	Con diabetes casos (n=262)	Sin diabetes controles (n=262)	Valor p
Masculino	107 (40,84)	107 (40,84)	1
Edad	50,92 $\pm$ 7,87	50,31 $\pm$ 8,22	0,3856
35-45	73 (27,86)	84 (32,06)	0,5455
46-55	102 (38,93)	91 (34,73)	
56-65	87 (33,21)	87 (33,21)	
Talla	160,00 $\pm$ 10,33	160,26 $\pm$ 8,59	0,7617
Peso	72,61 $\pm$ 14,79	69,57 $\pm$ 12,42	0,0111
Tabaquismo			
No fumador	122 (46,56)	125 (47,71)	0,9521
Fumador anterior	100 (38,17)	95 (36,26)	
Fumador actual	40 (15,27)	42 (16,03)	
Cigarrillos / día	4,84 $\pm$ 5,71	4,46 $\pm$ 4,92	0,7449
Mediana (p75-p25)	3,0 (1-6)	2,5 (1-6)	

Tabla 3. Función pulmonar (n (%), media  $\pm$  sd).

Variable	Con diabetes casos (n=262)	Sin diabetes controles (n=262)	p
$VEF_1$	2,72 $\pm$ 0,73	2,83 $\pm$ 0,66	0,0809
CVF	3,39 $\pm$ 0,95	3,61 $\pm$ 0,87	0,0049
$VEF_1/CVF$ (%)	81,14 $\pm$ 6,36	78,91 $\pm$ 6,17	<0,0001
$VEF_1 < 70\%$ del esperado (*)	7 (2,67)	4 (1,53)	0,3611
CVF < 70% del esperado (*)	7 (2,67)	3 (1,15)	0,2020
$VEF_1/CVF < 70\%$	12 (4,58)	16 (6,11)	0,4376

VEF<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.  
CVF: Capacidad vital forzada.  
(\*) Esperado 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.

**Tabla 4.** Función pulmonar media residual (\*) entre diabéticos y no diabéticos.

Variable	Con Diabetes		Sin Diabetes		Diferencias entre promedios de residuales			P
	n	Media	N	X	Media	IC 95%		
						LI	LS	
<b>rVEF1 262</b>	<b>-130.8</b>	<b>262</b>	<b>-39.7</b>	<b>-91.1</b>	<b>-105.2</b>	<b>-77.0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	
<b>Índice de masa corporal</b>								
IMC < 26	94	-104.7	119	-10.1	-94.7	-115.0	-74.3	< 0,0001
IMC 26 – 30	80	-129.5	92	-45.5	-84.0	-118.2	-49.8	< 0,0001
IMC > 30	88	-159.8	51	-98.3	-61.6	-104.2	-19.1	0.0195
<b>Fumar</b>								
No fumador	122	-92.2	125	-7.8	-84.4	-99.7	-69.1	< 0,0001
Fumador anterior	100	-154.8	95	-58.8	-96.0	-136.7	-55.4	< 0,0001
Fumador actual	40	-188.4	42	-91.3	-97.1	-154.2	-40.0	0.0015
<b>Cocinar con leña</b>								
SI	78	-79.7	51	-20.4	-59.3	-95.5	-23.1	0.0043
NO	184	-152.5	211	-44.3	-108.1	-126.1	-90.2	< 0,0001
<b>rCVF 262</b>	<b>-201.5</b>	<b>262</b>	<b>10.4</b>	<b>-211.9</b>	<b>-225.1</b>	<b>-198.7</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	
<b>Índice de masa corporal</b>								
IMC < 26	94	-160.3	119	59.0	-219.2	-246.1	-192.3	< 0,0001
IMC 26 – 30	80	-222.6	92	15.8	-238.4	-277.4	-199.5	< 0,0001
IMC > 30	88	-226.3	51	-112.6	-113.7	-154.8	-72.6	< 0,0001
<b>Fumar</b>								
No fumador	122	-161.6	125	-8.2	-153.4	-179.7	-127.0	< 0,0001
Fumador anterior	100	-252.4	95	28.5	-280.9	-321.9	-239.8	< 0,0001
Fumador actual	40	-196.0	42	24.9	-220.9	-279.3	-162.5	< 0,0001
<b>Cocinar con leña</b>								
SI	78	-169.2	51	25.6	-196.9	-225.6	-168.2	< 0,0001
NO	184	-215.1	211	6.3	-221.4	-240.3	-202.5	< 0,0001
<b>rVEF1/CVF</b>	<b>262</b>	<b>1.020</b>	<b>262</b>	<b>0.990</b>	<b>0.030</b>	<b>0.027</b>	<b>0.034</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Índice de masa corporal</b>								
IMC < 26	94	1.020	119	0.985	0.035	0.029	0.041	< 0,0001
IMC 26 – 30	80	1.025	92	0.990	0.035	0.028	0.041	< 0,0001
IMC > 30	88	1.017	51	1.000	0.016	0.009	0.024	< 0,0001
<b>Fumar</b>								
No fumador	122	1.028	125	1.008	0.020	0.016	0.024	< 0,0001
Fumador anterior	100	1.023	95	0.976	0.047	0.042	0.052	< 0,0001
Fumador actual	40	0.990	42	0.968	0.022	0.010	0.035	0.0007
<b>Cocinar con leña</b>								
SI	78	1.028	51	0.985	0.044	0.036	0.052	< 0,0001
NO	184	1.017	211	0.991	0.026	0.022	0.029	< 0,0001

(\*) Datos en negrilla son los residuales promedio de VEF<sub>1</sub>, CVF y relación VEF<sub>1</sub>/CVF ajustados por diferencias en sexo, edad, talla, tabaquismo y humo de leña. IC: Intervalo de confianza. LI: limite inferior; LS: Limite superior.

realizó las entrevistas sabían quién era diabético y quién era control, los sujetos de investigación fueron escogidos independiente de su estado pulmonar y todos contestaron el mismo cuestionario estandarizado, y de la misma forma. El personal que realizó las espirometrías tomó las muestras sanguíneas, y digitó la información en la base de datos, no estaban al tanto de las hipótesis del estudio. Sesgo de mala clasificación en diabéticos y en el grupo control pudo haber ocurrido debido a que nos basamos en la memoria de los sujetos para conocer los antecedentes médicos de importancia, y a la naturaleza de las definiciones de diabetes que utilizamos. Sin embargo, esta mala clasificación, si existió, debería haber sido no diferencial, y su efecto neto el de haber atenuado las diferencias en función pulmonar que se encontraron entre los diabéticos y los controles. En cuanto a sesgos de confusión, nosotros ajustamos por diferencias en las variables conocidas que determinan la función pulmonar mediante emparejamiento de los diabéticos y con los sujetos control por sexo y edad, y mediante ajustes en el análisis también por talla, IMC, exposición a cigarrillo y humo de leña. Sin embargo, no podemos excluir qué confusión residual por la

intensidad del tabaquismo, la cual no se preguntó, o por la presencia de otros factores de riesgo menos frecuentes (exposición al humo de la leña), pueda explicar las diferencias en función pulmonar que se encontraron, aunque esto debe ser poco probable.

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 microvasculatura y la membrana alvéolo-capilar pulmonar) (18, 27, 31), o con un posible efecto secundario de la inflamación sistémica presente en la diabetes (11, 19). Ambos mecanismos no son necesariamente excluyentes, y pueden actuar de manera simultánea.

El segundo 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 (11). Adicional a la literatura presente sobre endotelio y eventos cardiovasculares,

estudios recientes han mostrado niveles mayores de marcadores de inflamación sistémica, como ferritina (17) y proteína C (12, 20), 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  $\alpha$ ) asociados con aumento en la resistencia a la insulina (21) inclusive en pacientes con EPOC (28). Por otro lado, el mecanismo actual más aceptado de la fisiopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) involucra sobreexpresión del neutrófilo y del macrófago, predominantemente asociada con el efecto del humo del tabaco, con el reconocido efecto sobre el tejido conectivo pulmonar (22). 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 (23), y de citoquinas que regulan la función del neutrófilo (IL-6 y TNF  $\alpha$ ) (24-26).

Este estudio confirma los hallazgos sobre disminución en la función pulmonar encontrados en otros informes de personas diabéticas o con resistencia a la insulina (6, 8, 29,30). Recientemente, Davis et al y McKeever et al, informan de menor función pulmonar en pacientes diabéticos, y muestran convincentemente que esta disminución de la función pulmonar se asocia con pobre control de la diabetes, lo que es consistente con las hipótesis postuladas anteriormente (8, 32). Sin embargo, faltan más estudios que documenten mayores niveles de marcadores de inflamación y menor función pulmonar en pacientes diabéticos con pobre control de la diabetes, o con mayor duración.

Si se confirma esta asociación entre DM 2, mal control de la misma, inflamación sistémica y alteración de la función pulmonar, este hallazgo traerá serias implicaciones sobre la investigación futura de estas dos enfermedades, sobre la manera como se aproxima al paciente con DM 2, en cómo se debería aconsejar a estos pacientes que además fumen, sobre cómo se debe hacer el seguimiento clínico de estos pacientes, y sobre quiénes podrían ser candidatos a recibir insulina inhalada, la cual va a estar masivamente disponible en un futuro cercano.

## Agradecimientos

A María Sacramento Esguerra, auxiliar de enfermería, quien actuó como coordinadora local del estudio, a Andrea Fonseca, terapeuta respiratoria, quien realizó las espirometrías del estudio, a Rubby Guanés y Martha Ríos, bacteriólogas, quienes realizaron la toma y procesamiento de muestras, y a Héctor Restrepo, epidemiólogo, por nutrir y mantener la calidad de la base de datos, profesionales sin los cuales el estudio no hubiera sido viable. Finalmente, al Dr. Carlos Torres por su gentil revisión de una versión previa de este manuscrito, y a los participantes en el Seminario Intermaestrías de Epidemiología de las Universidades Javeriana, Nacional y UIS por su enriquecedora discusión sobre la metodología y el diseño del estudio.

## Referencias

- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; **414**: 782-7.
- The World Health Report 2002. The World Health Organization, 2002.
- Amos A, McCarty D, Zimmel P. The rising global burden of diabetes and its complications. *Diabet Med* 1997; **14**: S1-85.
- King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; **21**: 1414-31.
- La Carga de la Enfermedad en Colombia. Ministerio de Salud, Republica de Colombia, 1994.
- Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. Association between glycemic state and lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**: 911-6.
- Davis TM, Knuiman M, Kendall P, Vu H, Davis WA, et al. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diab Res Clin Pract* 2000; **50**: 153-9.
- Davis WA, Knuiman M, Kendall P, Grange V, Davis TM, et al. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27**: 752-7.
- Julie C Will, Deborah A Galuska, Earl S Ford, Ali Mokdad, Eugenia E Calle. Cigarette smoking and DM: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2001; **30**: 540-6.
- Guazzi M, Brambilla R, Pontone G, Agostoni P, Guazzi MD. Effect of non-insulin dependent DM on pulmonary function and exercise tolerance in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002; **89**: 191-7.
- Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999; **353**: 1649-52.
- Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among US Adults. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1978-83.
- Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD 2000. *Rev Asoc Latinoam Diab* 2001; supl 1.
- Rodriguez N, Rojas MX, Guevara DP, Dennis RJ, Maldonado D. Generación de valores de referencia para la evaluación de la espirometría: Estudio en una población colombiana. *Acta Med Colomb* 2002; **27**: 389-97.
- Perez A., Rodriguez MN., Gil F., Ramirez A.G. Tamaño de la muestra. Software versión 1.1. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Pontificia Universidad Javeriana. 2001
- Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991; **144**: 1202-18.
- 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**: 179-87.
- Bronwlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; **414**: 813-20.
- Enomoto T, Usuki J, Azuma A, Nakagawa T, Kudoh S. Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003; **123**: 2007-11.
- Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Increased levels of C reactive protein in non-controlled type II diabetic subjects. *J Diabetic Complications* 1999; **13**: 211-5.
- Moller DE. Potential role of TNF alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type II diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2000; **11**: 212-7.
- Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2000; **343**: 269-80.
- Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**: 1008-11.
- Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; **55**: 114-20.
- Sandford AJ, Chagani T, Weir TD, Connett JE, Anthonisen NR, Paré PD. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163**: 469-73.
- Fabri LM, Rabbe KF. From COPD to chronic inflammatory syndrome?. *Lancet* 2007; **370**: 797-9.
- Ozshahin K, Tuğrul A, Mert S, Yüksel M, Tuğrul G. Evaluation of pulmonary alveolo-capillary permeability in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetic Complications* 2006; **20**: 205-9.
- Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, Edwards SM, Morris RH, Dunseath G. Insulin resistance and inflammation – a further systemic complication of COPD. *COPD* 2007; **4**: 121-6.
- Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of measures of lung function with insulin resistance and type 2 diabetes. *Clinical and experimental diabetes and metabolism* 2003; **125**: 1310-6.
- Litonjua AA, Lazarus R, Sparrow D, Demolles D, Weiss ST. Lung function in type 2 diabetes: the normative aging study. *Respir Med* 2005; **99**: 1583-90.
- Guvener N, Tutuncu NB, Akcay S, Eyuboglu F, Gokcel A. Alveolar gas exchange in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2003; **50**: 663-7.
- McKeever TM, Weston PJ, Hubbard R, Fogarty A. Lung function and glucose metabolism: an analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2005; **161**: 546-56.