

**TIPO DE TRATAMIENTO FARMACOLOGICO Y DETERIORO DE LA
FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2**

**HENRY VARGAS DÍAZ
RODOLFO DENNIS
MARTIN RONDON**

FUNDACION CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA E INVESTIGACIONES

BOGOTA, COLOMBIA 2013

**TIPO DE TRATAMIENTO FARMACOLOGICO Y DETERIORO DE LA
FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2**

INVESTIGADOR

HENRY VARGAS DIAZ

RESIDENTE MEDICINA INTERNA TERCER AÑO

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO.

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA.**

ASESOR TEMÁTICO – CO-INVESTIGADOR

RODOLFO DENNIS VERANO MD, MSC

ASESORES METODOLOGICOS

MARTÍN RONDÓN MSC.

FUNDACION CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA E INVESTIGACIONES

BOGOTA, COLOMBIA 2012

Nota de salvedad o responsabilidad institucional

La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico, y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Agradecimientos

Principalmente al Dr. Rodolfo Dennis: Quien es el responsable de la adquisición de los datos, revisión y corrección del protocolo, y su invaluable ayuda en el análisis de los resultados.

Al Dr. Martín Rondón por su colaboración en la parte estadística y análisis de datos del presente trabajo de investigación.

A la Fundación Cardioinfantil-Instituto de cardiología y el grupo de investigación, ética médica, que han asesorado la construcción del protocolo y la presentación final del presente trabajo.

A mi familia por el apoyo incondicional en los tres años de formación como residente en Medicina Interna.

PROYECTO DE INVESTIGACION

Contenido

Resumen.....	6
Introducción	7
Marco teórico.....	9
¿Hay relación entre la diabetes y el pulmón?	9
¿Cuál es la base fisiopatológica entre Diabetes Mellitus tipo 2 y deterioro de función pulmonar?	11
Objetivos	18
Objetivo General	18
Objetivos Específicos.....	18
Hipótesis.....	19
Hipótesis Alterna	19
Hipótesis Nula	19
Metodología	19
Tipo de estudio.....	19
Criterios de Inclusión y Exclusión	20
Población de estudio.....	20
Recolección de Información.....	21
Definición de Variables.....	22
<i>Análisis estadístico</i>	23
Aspectos éticos.....	24
Resultados	26
Discusión.	31
Cronograma.....	35
Presupuesto	36
Anexo 1.....	37
ANEXO 2	39
Bibliografía	40

TIPO DE TRATAMIENTO FARMACOLOGICO Y DETERIORO DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Antecedentes: En la actualidad no es clara la relación de la DM 2 con respecto al deterioro de la función pulmonar y menos aún si el tipo de tratamiento modifica parámetros espirométricos e inflamatorios.

Objetivo: Comparar la función pulmonar de pacientes con DM 2 tratados con metformina vs secretagogos y la combinación con insulinas. Establecer el nivel de biomarcadores inflamatorios entre los grupos de tratamiento.

Metodología: Estudio observacional analítico de corte transversal 495 pacientes diabéticos, entre julio 2005 y septiembre de 2007. Se obtuvieron variables espirométricas, niveles de biomarcadores inflamatorios como ferritina, fibrinógeno, PCR, Interleukina 6, TNF- α . Se realizó análisis de residuales de función pulmonar (valores esperados-observados) entre tipo de tratamiento con respecto al deterioro en la función pulmonar (variables espirométricas) y los niveles plasmáticos de biomarcadores.

Resultados: Sin embargo un resultado valioso que se muestra en nuestro estudio, es que Después de ajustar por determinantes conocidos de la función pulmonar; los pacientes tratados con metformina tenían una tendencia no significativa de menor residual del VEF1 siendo de -133.2 vs -174.8 ml en el grupo de secretagogos. Al igual que un residual de CVF menor en los pacientes tratados con metformina en comparación con secretagogos, siendo de -212.1 ml vs -270.2 ml respectivamente con una p de 0.039. En el grupo de pacientes tratados con Metformina, los niveles de biomarcadores inflamatorios fueron menores.

Conclusiones: Este estudio sustenta que la metformina parece evitar el deterioro de la función pulmonar de los pacientes diabéticos, al igual que parece tener un efecto antiinflamatorio.

Términos MeSH: Diabetes, función pulmonar, inflamación, metformina, insulinas, espirometría.

Co-autores

Rodolfo Dennis Verano MD

Martín Rondón Msc

Investigador

Henry Vargas Díaz Residente de Medicina Interna

PHARMACOLOGICAL TREATMENT TYPE AND IMPAIRMENT OF PULMONARY FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Background: At present there is no clear relationship between DM 2 with respect to lung function decline and even less if the type of treatment would change spirometric variables and inflammatory biomarkers.

Objective: To compare the lung function of patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin vs secretagogues and combination with insulin. To Establish the level of inflammatory biomarkers among treatment groups.

Methods: Observational study, cross-sectional analytic; 495 diabetic patients between July 2005 and September 2007. Spirometric variables were obtained, levels of inflammatory biomarkers as ferritin, fibrinogen, CRP, interleukin 6, TNF- α . We performed an analysis of residuals of lung function (expected-observed values) between type of treatment with regard to the deterioration in lung function (spirometric variables) and plasma levels of biomarkers.

Results: After adjustment for known determinants of lung function, patients treated with metformin had a nonsignificant trend of lower residual FEV1 being of -133.2 (-174.8 ml vs. secretagogue group, $P = NS$). Like a residual FVC lower in patients treated with metformin compared with secretagogues, being -270.2 -212.1 ml vs. ml respectively ($p = 0.039$). In the group of patients treated with metformin, inflammatory biomarker levels were lower.

Conclusions: This study supports that metformin appears to prevent deterioration of the lung function of patients with diabetes, as seems to have an antiinflammatory effect.

MeSH Terms: Diabetes, lung function, inflammation, metformin, insulin, spirometry.

Co-authors

Rodolfo Dennis Verano MD

Martin Rondon MSc

Researcher

Henry Vargas Diaz

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud mundial creciente, que al pasar de los años se va convirtiendo cada vez en una enfermedad más prevalente. Durante los pasados 50 años ha habido un marcado incremento en el número de personas afectadas, en 1958 un poco menos de 2 millones de personas en los Estados Unidos eran diabéticos; actualmente se calcula que el número de personas asciende a 16 millones en total [1].

El pico de prevalencia de DM en EEUU está entre los 65 y los 74 años, veinte por ciento de los hombres y más de 15% de las mujeres entre 65 y 74 años tienen diabetes. Además es de gran importancia resaltar que del 25 al 41% de las personas que padecen de esta enfermedad aún no han sido diagnosticados. [1]

El problema al que se enfrentan todos los países del mundo no solo está relacionado con la salud, sino también con la economía, el trabajo y la productividad de las poblaciones. En los estados unidos el costo que genera la diabetes también está en incremento, el costo del cuidado médico de los pacientes con DM aumento de 1 billón de dólares por año en 1970 a 174 billones de dólares en el 2007. El gasto per cápita para un paciente con DM es de \$11.700 dólares con respecto a una persona sin la enfermedad que es de aproximadamente \$2900 dólares [2].

Los estudios de costoefectividad demuestran que el cambio en el estilo de vida en pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes con intolerancia a la glucosa pueden atrasar la aparición de la enfermedad hasta 11 años, y 3 años para los pacientes que utilizan metformina con respecto a los que se asignaron al placebo [2].

El costo anual calculado para la intervención del cambio del estilo de vida en un paciente diabético es de aproximadamente \$700 dólares en el primer año y trescientos para los subsiguientes años, en comparación con el costo que acarrea la enfermedad al sistema de salud [2].

Dado que la DM es una enfermedad que se presenta con mayor frecuencia a medida que las personas envejecen, no es raro encontrar que dicha afección se combine con otras muchas otras comorbilidades como la Hipertensión arterial, la enfermedad coronaria, las

enfermedades pulmonares más específicamente la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Considerando lo anterior y basado en estudios ya desarrollados a nivel mundial y en nuestro país [3,4,5] sobre la relación de la DM y los cambios en la función pulmonar de los pacientes, es importante tratar de determinar, si los cambios o el tratamiento con los medicamentos que se disponen para el manejo de dicha patología puedan alterar las pruebas de función pulmonar y de esta manera cambiar el desenlace de los pacientes que además padecen de EPOC.

El punto de partida del presente estudio son los estudios mencionados anteriormente que contó con una población de casi 500 personas realizados en nuestra población colombiana, de los cuales se han obtenido algunas conclusiones a la luz de la evidencia tales como; que los pacientes con DM tipo 2 presentan deterioro de las pruebas de función pulmonar [4]; el siguiente estudio mostró que un inadecuado control de la glucosa estaba asociado con inflamación sistémica y una función pulmonar disminuida [5], y además que los pacientes manejados con hipoglicemiantes orales (HO) presentaban mejores resultados en las pruebas de función pulmonar demostrado por espirometría en comparación con los tratados con insulino terapia luego de ajustar algunas variables que podrían alterar los resultados [3].

Adicional a lo anterior, existe escasa bibliografía (un artículo) que sugiere la hipótesis de que el uso de medicamentos sensibilizadores a la insulina (SI) como la metformina pudiesen evitar el deterioro de la de función pulmonar en concreto, las variables espirométricas en comparación con las otras opciones terapéuticas. La información recolectada en el estudio previo [3] pudiera dar una oportunidad invaluable de probar esta hipótesis en esta población ya que cuenta con un número importante de pacientes tratados con estos medicamentos.

Por lo tanto el objetivo del presente estudio es demostrar cuál de las opciones terapéuticas dentro de los hipoglicemiantes orales (sensibilizadores a la insulina y secretagogos) o la combinación de alguno de estos medicamentos con insulinas, se asocian con un menor deterioro de la función pulmonar, luego de ajustar por determinantes conocidos de la función pulmonar y otras variables que pudiesen confundir la fiabilidad del resultado final

del estudio. Además basados en el conocimiento de la fisiopatología de la insulinoresistencia como estado proinflamatorio, se tratará de establecer asociación con los niveles de reactantes inflamatorios tales como PCR, ferritina, Fibrinógeno, IL 6, TNF- α .

Marco teórico

En la literatura mundial la cantidad de información en cuanto a la DM es inimaginable y cada día se escriben nuevas cosas en relación a esta patología, además de su relación con la afectación multisistémica y la aparición de otras enfermedades, sin embargo los escritos que tratan sobre los cambios a nivel pulmonar que se asocian a esta enfermedad, más bien han sido pocos.

Los pacientes con diabetes son susceptibles de una serie de complicaciones crónicas y están en riesgo de muerte prematura. Las complicaciones microvasculares suelen aparecer tempranamente entre los 5 y los 10 años luego del inicio de la enfermedad, incluyen nefropatía diabética, retinopatía además neuropatía periférica y autonómica [6]. Las complicaciones macrovasculares que incluyen enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares y enfermedad vascular periférica se observa más tardíamente entre los 15 y los 20 años [6]. Se describen complicaciones en otros sistemas como el gastrointestinal, compromiso cutáneo y del tejido conectivo.

El compromiso pulmonar en pacientes diabéticos es poco conocido, sorprendentemente, la función pulmonar está deteriorada en pacientes asintomáticos hasta en el 60% de los casos adultos [6].

¿Hay relación entre la diabetes y el pulmón?

La bibliografía actual demuestra que sí hay una relación entre la DM y cambios que ocurren a nivel pulmonar. Varios estudios soportan y demuestran la anterior afirmación.

En el estudio realizado por el Dr. Litonjua et al, que se publicó en la revista *pulmonary medicine* en el 2005 [7], contó con la participación de casi 360 casos, definidos como pacientes con DM tipo 2 y un número similar de controles; se encontró que la función

pulmonar medida por FEV 1 y CVF disminuía anualmente luego de que se hiciera diagnóstico de DM pero sin ser estadísticamente significativo ($P=0.2$). El estudio además muestra que los pacientes que van a ser diabéticos (es un estudio de casos y controles anidado en una cohorte) tienen una función pulmonar disminuida con respecto a los que no desarrollan DM incluso antes del diagnóstico, lo cual apoya la hipótesis de que la resistencia a la insulina predisponga a que la función pulmonar decline más tempranamente.

En contraste con lo anterior, otros estudios como el “*the copenhagen City Heart Study*” y “*the Fremantle Diabetes Study*” [8] encontraron que la función pulmonar es menor en pacientes con DM tipo 2. Así también lo demostró el estudio descendiente de la cohorte de Framingham [9] que contó con 3254 pacientes 2974 individuos sin diabetes y 280 con la enfermedad; se encontró que los pacientes con DM tenían un menor VEF 1 y CVF con respecto a los controles sanos; VEF1 residual de -173ml Vs -112 ($P=0.031$) en toda la población sin embargo luego de ajustarse por estado de fumador sólo mostró significancia estadística el grupo de fumadores activos [9].

En el caso de la Capacidad Vital Forzada residual CVFr en el grupo de Diabetes encontró que los pacientes tenían -217 ml vs -56 en los controles ($P<0.001$) y esta diferencia se mantenía entre los distintos grupos de estado de fumador. El residual de la relación FEV1/CVF residual fue aproximadamente 1.5% mayor en individuos con Diabetes en comparación con los sanos con una diferencia estadísticamente significativa. [9]

Similares hallazgos se documentaron basados en el estudio ARIC *The Atherosclerosis Risk Communities Study* del Doctor Yeh en el estudio publicado en la revista *Diabetes Care* del 2008 [10] y en el estudio británico *British Women's Heart and Health Study* que se publicó en *Diabetología* del 2004 [11]

Basados en los estudios hasta aquí nombrados se puede concluir que hay una fuerte relación entre el deterioro de la función pulmonar y la DM tipo 2, sin embargo la siguiente pregunta es: cuál es la explicación a esta relación?

¿Cuál es la base fisiopatológica entre Diabetes Mellitus tipo 2 y deterioro de función pulmonar?

Los hallazgos en autopsias de pacientes diabéticos y en ratas con enfermedad, ha evidenciado el compromiso microangiopático de capilares alveolares septales y el compromiso en arterias pleurales, que incluyen engrosamiento de la membrana basal epitelial y capilar, hialinosis vascular, fibrosis nodular intraseptal, granulomas y proteinosis focal [6].

Dichos cambios anatómicos pueden ser debidos a una alteración bioquímica de los constituyentes del tejido conectivo causado por una glicosilación no enzimática de los péptidos y proteínas tales como elastina y fibras colágenas, las cuales se encuentran en gran medida a nivel de la matriz extracelular pulmonar y son constituyentes de la membrana alveolo capilar, que a su vez es resultado de altos niveles de glucosa circulantes de manera crónica [6].

Es claro que dentro de la patogénesis de la DM tipo 1 se ha relacionado con un papel significativo la inflamación y otros mecanismos inmunes, así como también recientemente estudios epidemiológicos han demostrado asociación entre DM tipo 2 y altos niveles de marcadores de inflamación sistémica. Altos niveles de Ferritina se han asociado con un riesgo incrementado de desarrollar diabetes [15].

Varios mediadores inflamatorios como la Interleukina 1, 6 y el Factor de Necrosis Tumoral (FNT) han sido implicados en la patogénesis del EPOC y además se han asociado con resistencia a la insulina[16].

Como se propone en la fisiopatología del “pulmón diabético”, término acuñado hace unos años para describir el complejo mecanismo de lesión pulmonar asociado a la diabetes y a la inversa, es decir el daño de células B asociado a estrés oxidativo, se dispone de dos teorías hasta el momento bien documentadas [12].

La primera tiene que ver con el estado inflamatorio crónico, mediante la mayor producción y actividad de mediadores proinflamatorios como lo son el factor nuclear Kappa- Beta (NF-kB) que actúa de manera intracelular principalmente a nivel endotelial y

otras citoquinas ya mencionadas antes (IL-1, IL6, TNF α), se cree que estos son los principales mecanismos mediante el cual el proceso inflamatorio sistémico genera la lesión pulmonar. También se han documentado otros factores implicados en la génesis de la diabetes tales como, el estrés oxidativo, el cual cumple un rol patogénico en el daño de la célula beta y además se adiciona el desarrollo de vasculopatía y disfunción endotelial; que redundan en las anormalidades pulmonares [12,16].

A continuación se explicará más minuciosamente el estado inflamatorio continuo que ocurre en los pacientes diabéticos:

La respuesta inmune innata es un mecanismo adaptativo diseñado para restablecer la homeostasis durante y después de amenazas externas; esta línea de defensa primaria es rápida y está basada en componentes tisulares no linfoides. Los macrófagos son fagocitos mononucleares envueltos en los procesos inflamatorios e inmunológicos, la función de éstos es proveer una defensa inmediata contra organismos extraños; se postula que éstos juegan un papel en la inflamación que ocurre en la obesidad y la diabetes. [16]

La respuesta de fase aguda es parte de la respuesta inmune innata y comprende una serie de reacciones fisiológicas específicas que ayudan a contener organismos extraños, reparando el daño tisular y reclutando otros mecanismos de defensa. Las células centinelas tales como macrófagos, células endoteliales y los adipocitos, detectan amenazas ambientales y liberan citoquinas inflamatorias las cuales estimulan la producción de Proteínas de fase aguda, tales como Proteína C Reactiva (PCR), amiloide sérico A, además también se documenta aumento de niveles de Fibrinógeno, factores tisulares, activador inhibidor de plasminógeno 1 (PAI-1), activador de plasminógeno tisular (tPA). [16]

El síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 comparten muchas características tales como los perfiles lipídicos alterados, un elevado nivel de Proteínas de fase aguda, los cuales también se observan durante la infección y como respuesta a las patologías malignas, se ha propuesto que el sistema inmune innato puede estar envuelto en la patogénesis de la DM tipo 2, se encontró además niveles elevados de PCR, IL 6 y Amiloide sérico tipo A en estos pacientes con respecto a sujetos sanos. [16]

Así mismo también se han hecho estudios sobre el papel de los Toll-like Receptors TLRs, los datos sugieren que la microbiota intestinal puede ser considerado como un factor ambiental envuelto en el control de peso corporal y de la homeostasis corporal, además son factores importantes en la fisiopatología de la inflamación crónica de bajo grado mediado por la flora intestinal. [16]

Estudios en ratas alimentadas con dietas ricas en grasas por 2 a 4 semanas muestran un aumento en los niveles plasmáticos de Lipopolisacáridos (LPS), esta “endotoxemia” podría contribuir al estado inflamatorio persistente en los pacientes con dietas ricas en grasas. Además la infusión de LPS resulta en hiperglicemia, obesidad, esteatosis, infiltración de macrófagos del tejido adiposo, resistencia hepática a la insulina e hiperinsulinemia asociada. Se demostró que las ratas deficientes en CD 14 (el receptor de los LPS) están protegidas contra las consecuencias metabólicas. [16]

Shi et. al. demostraron que los ácidos grasos saturados son estimuladores potentes de la IL-6, TNF- α , y que dichos mediadores inflamatorios inducen un daño endotelial progresivo.

Los ratones deficientes en TNF y Oxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) son más sensibles a la insulina que aquellos ratones obesos, el TNF directamente disminuye la sensibilidad a la insulina y además incrementan la lipólisis en los adipocitos, esta acción está mediada por la fosforilación de la proteína Substrato 1 receptor de insulina (IRS-1) como resultado de mediadores inflamatorios como IL 1, 6, 8, 18 y el TNF. [16]

Ha sido extensamente documentado que las concentraciones plasmáticas de marcadores inflamatorios pueden predecir el riesgo de DM tipo 2, en el estudio ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) que contó con la participación de 12330 pacientes entre los 45 y 64 años de diferentes comunidades de Estados Unidos, luego de un seguimiento de 7 años se diagnosticaron 1335 nuevos casos de diabetes. Los marcadores de riesgo fueron divididos entre cuartiles, y dos modelos diferentes fueron aplicados. Luego de ajustar por edad, género, IMC y el índice cintura-cadera, el OR para diabetes en los

cuartiles extremos fueron de 1.5 para el conteo de leucocitos, 7.1 para los niveles de orosomucoide y 2.8 para las concentraciones de ácido siálico. En este mismo estudio y sólo en mujeres se encontró correlación con el factor VIII y el riesgo de DM tipo 2. [17]

Otro estudio analizó datos de 2924 personas, descendiente del estudio de Framingham, mostró que el riesgo relativo de desarrollar diabetes era 1.18 por rango intercuartil para PAI-1 y 1.39 para Factor Von Willebran, los cuales persistían con significancia estadística después de ajustar por edad, género y otros como la actividad física, Colesterol HDL, triglicéridos, Presión arterial. [16]

El estudio “The Women’s Health Study” (WHS), que inició en 1992 fué el primero en establecer la correlación entre la IL-6 y PCR con el riesgo de desarrollar diabetes. De una cohorte de 27628 mujeres sin diagnóstico de diabetes o enfermedad cardiovascular o cáncer al inicio del estudio, 188 mujeres desarrollaron diabetes sobre un período de seguimiento de 4 años. Ellas fueron emparejadas por edad y el estado en ayunas con 362 controles libres de enfermedad, los niveles basales de IL-6 y PCR fueron divididos entre cuartiles, y fueron significativamente mayores entre las mujeres que desarrollaron diabetes comparados con las del grupo control. Esta asociación positiva persistía aún luego de realizarse muchos ajustes incluyendo IMC; datos similares se encontraron en el estudio MONICA de la OMS. [16]

La relación entre los niveles plasmáticos de adiponectina y el riesgo de DM tipo 2 era poco claro hasta que ShanShan et. al. Realizó un metaanálisis que incluyó estudios prospectivos donde los niveles basales de adiponectina fueron medidos para predecir la incidencia de DM tipo 2, se incluyeron 13 estudios prospectivos que contaron con 14598 pacientes y 2623 casos incidentes de diabetes, luego del análisis se demostró que altos niveles de adiponectina fueron claramente asociados con un menor riesgo de DM tipo 2 con un OR de 0.72. [18]

Se ha descrito también que la ferritina y las altas concentraciones de hierro pueden alterar el correcto funcionamiento celular ya que se asocia con aumento de la producción de radicales tipo hidroxilo que lesionan los lípidos de la membrana celular, proteínas y ácidos

nucleicos; se hipotetiza que la formación de estos radicales contribuye inicialmente a la resistencia a la insulina y a una disminución de la secreción de insulina por las células beta del páncreas. [19]

Con la anterior hipótesis en el 2004 en la revista JAMA se publicó un estudio prospectivo de casos y controles anidado en una cohorte “the Nurse’s Health Study”, contó con la participación de 32826 mujeres, a quienes se les tomaron muestras de sangre durante 1989 y 1990, en este momento estaban libres de diagnóstico de diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer. Luego de 10 años de seguimiento 698 mujeres desarrollaron diabetes, se eligieron los controles pareados por edad, raza, glicemia en ayunas e IMC. Se comprobó que en los casos, la concentración media de ferritina fue significativamente mayor 109 vs 71.5 ng/mL con respecto a los controles, con una adecuada significancia estadística $P=0.001$. [19]

La segunda hipótesis que se propone está asociada a alteración de la mecánica ventilatoria que en primer lugar surge de un deterioro de la membrana alveolo-capilar secundario a glicosilación no enzimática de las proteínas no sólo de la matriz extracelular sino también de las fibras musculares del diafragma las cuales sufren debilitamiento y ponen en una situación de desventaja a éste músculo. En segundo lugar, dada la importante vasculopatía microangiopática a nivel del sistema nervioso central, se genera alteración del drive respiratorio con la consiguiente retención de CO_2 , además dado que se presenta neuropatía diabética, el estímulo de la sensación de disnea se retrasa y por consiguiente la respuesta es inadecuada, lo cual aunado a lo anterior genera falla ventilatoria hipercapnica [12].

En estudios de función pulmonar en pacientes con diabetes, se presentan un VEF 1 y CVFr disminuido, se encuentra predominantemente un patrón restrictivo descrito en la mayoría de estudios importantes al respecto, la DLCO suele estar disminuida en estos pacientes, la relación DLCO/VA también está reducida, así como la carga de trabajo máximo (W_{max}), Consumo de Oxígeno máximo (VO_{max}), Frecuencia cardiaca máxima (HR_{max}) también se encuentran disminuidos [6][13].

Entonces, teniendo en cuenta lo anterior es factible predecir que al reducir la resistencia de los tejidos a la insulina, disminuye el estado de glicosilación no enzimática de las proteínas, además se reduce el estado proinflamatorio y de esta manera mejora la función pulmonar en los pacientes diabéticos. Es por esto que el objetivo de este estudio es demostrar una correlación entre el uso de sensibilizadores a la insulina o la combinación de éstos y la terapia insulínica y la mejoría en las pruebas de función pulmonar. Como objetivo secundario de este estudio, es poder demostrar, si hay asociación entre un tipo de tratamiento en los pacientes diabéticos con un menor nivel de marcadores y mediadores de inflamación.

La importancia de este estudio radica en la escasa bibliografía que relaciona el uso de sensibilizadores a la insulina (ISs) en pacientes diabéticos y menor deterioro en la función pulmonar. Un artículo publicado el año pasado por el Doctor Kim [14] del Hospital Universitario de Konkuk, mediante un estudio retrospectivo que incluyó pacientes con EPOC y DM tipo 2 a quienes se les realizó espirometría al menos dos veces a un intervalo de un año o más. EPOC fue definido como un FEV1 o una relación FEV1/CVF de menos de 0.7 con mediciones espirométricas tomadas después del broncodilatador. [14]

El tratamiento para EPOC incluía inhaladores tales como Beta agonistas de corta acción (BACA) y de larga acción (BALA), anticolinérgicos de larga (ALA) y de corta acción (ACA), glucocorticoides inhalados (GCI), y la combinación de BALA/GCI. El tratamiento para diabetes incluyó secretagogos de insulina, inhibidores de la α -glucosidasa, insulina y sensibilizadores a la insulina tales como metformina y tiazolidinedionas.

Los pacientes fueron clasificados en dos grupos basados en su tratamiento para diabetes; el grupo 1 aquellos que fueron tratados con medicamentos distintos a los sensibilizadores de Insulina (noSI) y los que tomaban SI durante el intervalo entre las espirometrías. Se revisaron las características demográficas, los hallazgos de laboratorio, los regímenes para EPOC y DM y la función pulmonar para los dos grupos. [14]

El resultado primario fue un cambio en la función pulmonar calculado como CVF o FEV1 y cambio (mL/año)=(valor espirométrico final mL-Valor espirométrico inicial mL/intervalo

en años); se realizó un análisis de regresión lineal multivariable ajustándose para distractores. Un total de 61 pacientes fueron incluidos en el estudio con una media de edad de 50 años, 50 eran hombres, de estos 32 pacientes estaban en el grupo noSI y 29 en el grupo de SI. Los pacientes en el grupo SI tenían un mayor IMC y HbA1c en comparación con el otro grupo, no hubo diferencias significativas en Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ni el tratamiento para EPOC. [14]

No hubo diferencias significativas en los cambios de la función pulmonar entre los dos grupos en el análisis univariado (cambios en CVF 33mL vs 170 mL por año con $P=0.15$ y para VEF 1 106 mL vs 32 mL por año con una $P=0.83$). Sin embargo luego de realizar un modelo de regresión logística que incluía género, edad, talla, peso, estado de fumador actual, HbA1c, VEF1 inicial y CVF inicial; demostró un cambio en CVF significativamente mayor en el grupo IS, sin embargo no fue así para el VEF 1. (Ver tablas en Anexo 2)

En este estudio se evidencia mejoría de la CVF de los pacientes que toman ISs con significancia estadística pero no así para VEF1 o la relación VEF1/CVF, sin embargo llama la atención que dado que el grupo de ISs además tomaba otros medicamentos no podría asociarse que por sí solo lo IS mejoren o disminuyan el deterioro de la función pulmonar. Algunos estudios muestran además que los pacientes a quienes se les aplica insulina tienen menor nivel de marcadores inflamatorios, por lo tanto este podría ser un sesgo del anterior estudio.

La evidencia actual de que los medicamentos hipoglicemiantes tipo ISs mejoren o disminuyan el deterioro de la función pulmonar en pacientes con DM tipo 2 es muy escasa. El presente estudio quiere demostrar si hay asociación entre el uso de sensibilizadores a la insulina y mejores valores del VEF1, CVF y la relación VEF1/CVF, y si además el uso de alguno de los tratamientos se relaciona con menores niveles de marcadores o mediadores inflamatorios luego de ajustarse por variables de confusión.

.

Objetivos

Objetivo General

1. Evaluarse el uso de hipoglicemiantes orales tipo sensibilizadores a la insulina en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 se asocia con un menor deterioro en las pruebas de función pulmonar comparado con hipoglicemiantes secretagogos luego de ajustar por determinantes conocidos de la función pulmonar, como sexo, edad, talla, y factores de riesgo como el tabaquismo, control de la diabetes y duración de la misma.

Objetivos Específicos

1. Caracterizar en la base de datos el tipo de tratamiento de los pacientes con DM tipo 2, específicamente secretagogos y sensibilizadores a la insulina.
2. Establecer diferencias en variables como sexo, edad, talla, factores de riesgo como el tabaquismo, control de la diabetes y duración de la misma entre los dos grupos de tratamiento.
3. Cuantificar la función pulmonar medida por CVF y FEV1 de los pacientes expuestos a secretagogos y expuestos a sensibilizantes a la insulina.
4. Comparar la función pulmonar de los pacientes tratados con IS y secretagogos.
5. Ajustar los resultados del estudio por determinantes de la función pulmonar ya conocidos.
6. Evaluar cómo afecta la presencia o ausencia de insulina en las pruebas de función pulmonar de los pacientes tratados con sensibilizadores a la insulina.
7. Evaluar si hay diferencia en los niveles de marcadores inflamatorios entre los distintos grupos de tratamiento.

Hipótesis

Hipótesis Alterna

1. Al comparar los pacientes tratados con sensibilizadores a la insulina versus secretagogos existe menor deterioro de la función pulmonar en pacientes diabéticos que son manejados con sensibilizadores luego de ajustar determinantes de la función pulmonar, como sexo, edad, talla, y factores de riesgo como tabaquismo, exposición a humo de leña, control de la diabetes y duración de la misma.

Hipótesis Nula

1. Luego de ajustar por aspectos conocidos y por variables que pueden afectar la función pulmonar no hay diferencia en el VEF1 y CVF ni VEF1/CVF entre los pacientes tratados con IS.

Metodología

Tipo de estudio

Se plantea un estudio observacional analítico de corte transversal. El presente estudio se basa en los datos obtenidos en los estudios previos [3,4,5] A partir de 495 pacientes que consultaron a la Asociación Colombiana de Diabetes (ACD) entre julio de 2005 y septiembre de 2007 se realizó un muestreo no probabilístico, el cual incluyó casos consecutivos de DM 2 y que pertenecieron al estudio previo de diabetes mellitus y función pulmonar.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Los criterios de inclusión del estudio base, fueron pacientes 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:

- a) Diagnóstico previo de artritis reumatoide u otra enfermedad del colágeno.
- b) Embarazo.
- c) Antecedentes de herida o traumatismo en el tórax, procedimientos como pleurodesis o toracostomías.
- d) Diagnóstico previo de traqueomalacia, fibrosis quística, cáncer de pulmón, tuberculosis pulmonar, cirugías del tórax, corazón, o pulmón
- e) Deformidades de la boca u otra limitante para realizar apropiadamente las pruebas de función pulmonar.
- f) Para este estudio se excluirán del análisis los pacientes que tengan exposición simultánea a secretagogos de insulina y sensibilizadores de insulina, al igual que aquellos que están tratados únicamente con insulina y otros como análogos PPAR gamma, inhibidores DPP-4.

Población de estudio.

La población de estudio como ya se ha mencionado anteriormente, estará basada en el total de pacientes incluidos en el estudio previo, “diabetes mellitus y deterioro de la función pulmonar” (4)

Tamaño de la muestra

Basados en resultados previos comparando pacientes diabéticos contra controles, nosotros esperamos valores de residuales medios mayores de -60 mL para el VEF1 y desviaciones estándar medias entre 100 mL y 250 mL en adultos mayores de 21 años de edad, con una probabilidad de error tipo I de 5% y un poder del 80% se estimó un tamaño de muestra requerida de 500 pacientes, el estudio incluyó 495 pacientes.

Recolección de Información.

Se utilizó un cuestionario de enfermedades respiratorias previamente traducido al español colombiano que tiene información sobre las variables de la función pulmonar.

Luego de verificarse que los pacientes que asistieron a la Asociación Colombiana de Diabetes (ACD) cumplieran los criterios de inclusión, se procedió a firmar el consentimiento informado para participar en el estudio. Si el paciente aceptaba participar en el estudio, era encuestado por parte del personal del grupo de investigación, usando una encuesta diseñada especialmente para la recolección de las variables de interés en este estudio.

Los pacientes elegibles por encuesta, eran citados a una segunda visita para las mediciones de glicemia en ayunas, hemoglobina glicosilada (HbA1), fibrinógeno, ferritina, Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL6 y Proteína C Reactiva, en la ACD, las muestras fueron tomadas después de un mínimo de 6 horas de ayuno, utilizando tubos de vacío, y centrifugación en el laboratorio para la obtención de dichos parámetros, y se ingresaron los datos en una base que se realizaba a diario, siguiendo procedimientos de operación del laboratorio estándar. Un grupo de muestras fueron almacenados a una temperatura de -20°C por un máximo de 2 meses para el análisis.

Los niveles de TNF- α , IL-6, PCR de alta sensibilidad, fueron medidos con un método inmunométrico enzimático secuencial en fase sólida por quimioluminiscencia, usando el analizador Immulite 1000 (EURO/DPC Ltd, Llanberis, UK). 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 para el TNF- α e IL-6 (alta y baja) y tres para el PCR (alta, intermedia y baja)

Además a los pacientes incluidos en el estudio les realizaron pruebas de función pulmonar (curva de flujo volumen) por personal entrenado, se utilizó un espirómetro portátil, para determinar la capacidad vital forzada (CVF) y volumen espiratorio forzado (VEF1). El control de calidad de las mediciones de VEF1 y CVF, estuvo basado en las recomendaciones dadas por la American Thoracic Society (ATS) y la calibración periódica de los neumotacógrafos.[22]

Para los análisis comparativos ajustados, las variables dependientes fueron el VEF1, CVF, la relación VEF1/CVF, niveles de PCR, ferritina, fibrinógeno, interleukina 6 (IL6) y TNF α , la variable dependiente en este estudio es el tipo de tratamiento de la diabetes. Se definió como mal control diabético a un nivel de HbA1c mayor de 7%.

Definición de Variables

Variable	Tipo de variable	Unidad de medida
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico	Categórica- dicotómica	Mayor a 8 Años Menor o Igual a 8 Años
Edad	Continua	Años cumplidos
Sexo	Categórica- dicótoma	Femenino- Masculino
Talla	Continua	Centímetro
Tabaquismo	Continua	Número de cigarrillos /día
Presión Arterial Media	Continua	mmHg
Presencia de HTA	Categórica-dicótoma	Si – No
Enfermedad Coronaria	Categórica-dicótoma	Si – No
Glucemia	Continua	mg/dl
Valor de VEF1 y CVF por curva de flujo-volumen	Continua	Litros
Tratamiento	Categórica policotómica	Insulina, metformina, glibenclamida, tiazolidinedionas.

Hemoglobina Glicosilada	Continua	Porcentaje (%)
Control de la diabetes	Categorica- dicotómica	Buen control (HbA1c $\leq$ 6.5) Mal control (HbA1c $\geq$ 6.6)
Ferritina	Continua	ug/L
PCR	Continua	mg/L
IL-6	Continua	pg/mL
TNF	Continua	pg/mL
Fibrinógeno	Continua	mg/dL

Análisis estadístico

Se utilizó una base para captura de los datos en el programa ACCES/ Office 2000 previamente establecida, y los análisis estadísticos se realizaron con el programa STATA versión 10.0.

Las diferencias estadísticas entre los expuestos a secretagogos o sensibilizantes a la insulina, o la combinación de secretagogos e insulinas vs sensibilizadores e insulinas con respecto a variables categóricas (tabaquismo, antecedentes patológicos) serán evaluadas mediante la distribución del χ^2 o el test exacto de Fisher (dependiendo del número de eventos), y las continuas (VEF₁, CVF) mediante pruebas para diferencias entre promedios (Test t) o medianas (Mann Whitney U).

La evaluación de la función pulmonar se realizó a partir del valor de la diferencia entre el resultado del paciente con respecto al predicho, es decir el residual entre el valor observado del VEF₁, la CVF, y la relación VEF₁/CVF y el esperado o predicho.

Se obtuvieron valores de FEV₁, FVC y FEV₁/FVC ajustados por edad, sexo y estatura para cada sujeto, basado en las ecuaciones de predicción obtenidas por Hankinson et al para mexico-americanos.[20,21]

La asociación entre los resultados de las pruebas de función pulmonar y los tipos de tratamientos ajustando por las variables determinantes de función pulmonar de los pacientes se analizará mediante regresión lineal múltiple. Luego se realizará un subanálisis

entre las distintas combinaciones de tratamiento que se encontraron en los pacientes. Para el análisis de los niveles de marcadores inflamatorios con respecto al tipo de tratamiento se utilizará el t student test, o su equivalente no paramétrico si luego de verificar la distribución en la muestra se hace necesaria.

Se hará lo mismo para el análisis de los biomarcadores inflamatorios en cada grupo de tratamiento.

Aspectos éticos

Procedimiento para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos y animales

Este protocolo se considera como investigación sin riesgo, dado que se fundamenta, y fue planeado para utilizar técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, sin intervención o modificación de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales. [23].

El protocolo fue aprobado por el comité de investigaciones de la Fundación CardioInfantil-Instituto de Cardiología con el código AS-567-2012.

Resultados

Luego de filtrar los datos en la base original de 495 pacientes, se obtuvieron 64 pacientes expuestos solamente a Sensibilizadores a Insulina (Metformina) y 47 pacientes tratados con secretagogos. Se decidió, realizar un subanálisis de los resultados de la combinación de los hipoglicemiantes orales con insulinas (un grupo metformina con insulinas y otro grupo secretagogos con insulinas), en cuanto a las mismas variables del estudio, con el fin de demostrar que en caso de que hubiesen diferencias en los resultados, éstas se debieren principalmente al tipo de hipoglicemiante oral utilizado y no al efecto de la insulina, además analizar el efecto que genera la insulina en las variables estudiadas.

Al tener la combinación del tratamiento, se amplió el número de pacientes así: el grupo de SI+Insulinas contó con 118 pacientes y en el grupo Secretagogos+Insulinas 78 pacientes.

Los grupos fueron diferentes en algunas características como: sexo, peso, Hemoglobina glicosilada, mal control de la diabetes. Los pacientes que utilizaban SI tenían un nivel más bajo de HbA1C y por lo tanto un mejor control de la diabetes que los pacientes que utilizaban secretagogos, esto posiblemente se puede explicar por menor tiempo de diagnóstico de la diabetes. En el caso del peso, el grupo de tratamiento con sensibilizadores a la insulina tenía pacientes con mayor peso, esto también se puede explicar por la tendencia de los médicos a prescribir dicho medicamento para reducción de peso y disminuir resistencia a la insulina. (Tabla 1)

Tabla 1. Características basales de la población de ambos grupos de tratamiento (n(%), media±sd).			
Variable	SI	Secretagogos	Valor de p
Genero			0.039
Masculino	31 (48.44)	32 (68.09)	
Femenino	33 (51.56)	15 (31.91)	
Edad			0.702
35-45	10 (15.63)	7 (14.89)	
46-55	29 (45.31)	18 (38.30)	
56-65	25 (39.06)	22 (46.81)	
HbA1c	7.31±1.72	8.96±2.19	0.00001
Mal control*	30(46.88)	38 (80.85)	0.0001
Tiempo de diagnostico	5.5±4.87	6.7±4.66	0.199
Talla	161.84±9.87	162.23±10.10	0.838
Peso	76.74±15.00	71.17±13.4	0.045
Fuma			0.178
No Fumador	30 (46.88)	15 (31.91)	
Fumador anterior	23 (35.94)	25 (53.19)	
Fumador Actual	11 (17.19)	7 (14.89)	
Cigarrillos/día	9.09±9.74	5.28±5.18	0.358
Mediana (p75-p25)	(1-18)	(2-10)	
*Determinado de acuerdo con el estudio de Nathan DM; Buse JB; Davidson MB; Ferranini E et al. Diabetes Care : 2009; 32 (1) : 193-203.			
SI: Sensibilizadores a Insulina (Metformina), HbA1c: Hemoglobina glicosilada			

En cuanto a las patologías y antecedentes exposicionales de los pacientes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento. (Tabla 2). No se documentaron casos eventos cerebrovasculares, insuficiencia cardiaca congestiva o embolia pulmonar en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

Tabla 2. Antecedentes patológicos por grupos de tratamiento. (n(%), media±sd).			
Variable	SI (n=64)	Secretagogos (n=47)	Valor de p
Hipertensión	20 (31.25)	12 (25.53)	0.511
Infarto agudo de Miocardio	2 (3.13)	2 (4.26)	0.752
Bronquitis crónica	1 (4.26)	2 (1.56)	0.387
Enfisema Pulmonar	0	1 (0.90)	0.241
Asma Bronquial	0	1 (2.19)	0.241
Exposición a polvo	20 (31.25)	17 (36.17)	0.587
Exposición a gases	8 (12.5)	7 (14.89)	0.715
Exposición a humo de leña	11 (17.19)	11 (23.40)	0.417
SI: Sensibilizadores a Insulina.			

En el análisis de datos del presente estudio, al comparar los pacientes tratados con metformina vs secretagogos, no encontró diferencias en cuanto a variables de función pulmonar y tampoco de valores predichos menores al 70% para CVF, VEF1 y relación de VEF1/CVF. (Tabla 3)

Tabla 3. Función Pulmonar por grupos de tratamiento* (n (%), media $\pm$ sd).			
Variable	SI (n=64)	Secretagogos (n=47)	Valor de P
VEF1	2.76 $\pm$ 0.77	2.76 $\pm$ 0.70	0.977
CVF	3.45 $\pm$ 0.93	3.49 $\pm$ 0.87	0.837
VEF /CVF	80.1 $\pm$ 7.39	79.63 $\pm$ 7.33	0.739
VEF1<70%*	3 (4.69)	2 (4.26)	0.914
CVF<70%*	2 (3.13)	3 (6.38)	0.414
VEF1/CVF<70%*	5 (7.81)	3 (6.38)	0.774
* Predicho por las ecuaciones de: Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric references vlues from a sample of the general US population. Am J Respir Crit Care Med 1999; : 179-187. SI: Sensibilizadores a la Insulina; VEF 1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CVF: Capacidad Vital Forzada; VEF1/CVF: relación VEF1/CVF; VEF1<70%: valor predicho menor al 70% para VEF1; CVF<70%: valor predicho menor al 70% para CVF, VEF1/CVF <70% : valor predicho menor al 70% para la relación VEF1/CVF.			

Sin embargo un resultado valioso que se muestra en nuestro estudio, es que en el análisis de residuales, después de ajustar por determinantes conocidos de la función pulmonar (sexo, edad, talla, tabaquismo, exposición a humo de leña, control de la diabetes, HbA1c, tiempo de diagnóstico de diabetes); los pacientes tratados con metformina tenían una tendencia no significativa de menor residual del VEF1 siendo de -133.2 vs -174.8 ml en el grupo de secretagogos. Más importante aún, se demuestra en nuestro estudio un residual de CVF menor en los pacientes tratados con metformina en comparación con secretagogos, siendo para los sensibilizadores de -212.1 ml vs -270.2 ml para los secretagogos con una p de 0.039. (Tabla 4)

Tabla 4. Función pulmonar media residual (*) en diabético. Pr grupo de tratamiento.

Variable	SI		Secretagogos		Diferencia			Valor de p
	N	Media	N	Media	Media	I.C 95%		
						LI	LS	
rVEF1	64	-133.2	47	-174.8	-41.63	5.67	-88.93	0.083
rCVF	64	-212.1	47	-270.2	-58.09	-2.95	-113.23	0.039
rVEF1/CVF	64	1,014	47	1,017	0.016	-.009	.017	0.617
(*)Ajustado por diferencia en sexo, edad, índice de masa corporal, HbA1c, tabaquismo, y tiempo de diagnóstico de diagnostico de la diabetes								
IC: Intervalo de confianza. LI: limiter inferior; Limite superior. SI: sensibilizadores a la insulina, rVEF: residual VEF1, rCVF: residual CVF; rVEF1/CVF: residual de la realción VEF1/CVF								

Sin embargo los residuales de las variables de la función pulmonar no se modifican cuando se comparan los grupos de tratamiento combinados, es decir en el análisis de insulinas junto con metformina en comparación con secretagogos más insulinas. (Tabla 9)

Tabla 9. Función pulmonar media residual (*) en diabético. Por grupo de tratamiento.

Variable	SI+Insulinas		SS+Insulinas		Diferencia			Valor de p
	N	Media	N	Media	Media	I.C 95%		
						LI	LS	
rVEF1	118	-181.3	78	-175.5	5,729	-29.79	41.25	0.75
rCVF	118	-283.1	78	-283.0	-.066	-40.84	40.97	0.997
rVEF1/CVF	118	1,020	78	1,023	.0021	-.006	0.012	0.641
(*)Ajustado por diferencia en sexo, edad, índice de masa corporal, HbA1c, tabaquismo, y tiempo de diagnóstico de diagnostico de la diabetes								
IC: Intervalo de confianza. LI: limiter inferior; Límite superior. SI: sensibilizadores a la insulina, rVEF: residual VEF1, rCVF: residual CVF; rVEF1/CVF: residual de la realción VEF1/CVF								

Otro hallazgo importante en nuestro estudio, es poder demostrar que en el grupo de pacientes tratados con Metformina, los niveles de biomarcadores inflamatorios es menor en todos los casos, sin embargo, en el caso de la ferritina se encontró que en el grupo de metformina los niveles fueron de $132.34\mu\text{g/L}$ vs $204.30\pm 158.55\mu\text{g/L}$ con una p de 0.0027 que se considera estadísticamente significativa y en el caso del Factor de necrosis Tumoral alfa, se encontró que el grupo de pacientes que tomaban Metformina tenían menores niveles plasmáticos, siendo 8.00 ± 3.65 vs 10.62 ± 4.97 con una p de 0.009. (Tabla 5)

Tabla 5. Niveles de biomarcadores inflamatorios en diabéticos. Por grupo de Tratamiento.

Biomarcador	SI	Secretagogos	Valor de p
PCR ultrasensible(mg/dL)	2.06±3.46	2.72±3.93	0.355
Ferritina (µg/L)	132.34±108.62	204.30±158.55	0.0054
Fibrinogeno (mg/dL)	414.17±101.80	423.14±108.6	0.656
IL-6 (pg/mL)	3.57±2.74	4.29±6.36	0.424
TNF-α (pg/mL)	8.00±3.65	10.62±4.97	0.001
SI: Sensibilizadores a la Insulina. IL-6: interleuquina 6, TNF-α: Factor de Necrosis Tumoral alfa, PCR: Proteína C reactiva.			

Esta diferencia se mantuvo incluso luego de la comparación de combinación de grupos de tratamiento, es decir uso simultáneo de SI e insulinas en comparación con Secretagogos e Insulinas. (Tabla 10)

Tabla 10. Niveles de biomarcadores inflamatorios en diabéticos. Por grupo de Tratamiento.

Biomarcador	SI+Insulinas (n=118)	SS+Insulinas (n=78)	Valor de p
PCR ultrasensible(mg/dL)	2.89±6.79	2.28±1.52	0.463
Ferritina (µg/L)	120.30±111.03	185.46±154.05	0.0008
Fibrinogeno (mg/dL)	434.82±119.22	445.64±118.8	0.535
IL-6 (pg/mL)	3.53±2.85	4.14±5.17	0.296
TNF-α (pg/mL)	8.28±4.05	10.09±5.63	0.0096
SI: Sensibilizadores a la Insulina. SS: secretagogos. IL-6: interleuquina 6, TNF-α: Factor de Necrosis Tumoral alfa, PCR: Proteína C reactiva.			

Discusión.

Los datos presentados en este estudio soportan que el uso de metformina en pacientes diabéticos, evita el deterioro de la función pulmonar, principalmente manteniendo un residual de CVF menor en comparación con los pacientes que vienen utilizando secretagogos, aún después de ajustar los resultados por variables conocidas que afectan la función pulmonar, además de control de diabetes, hemoglobina glicosilada y duración de la diabetes. Además hay una tendencia no significativa de un menor residual del VEF1 en el grupo de pacientes tratados con metformina.

Los resultados de nuestro estudio, están acordes con la literatura mundial. El único estudio que se ha realizado para comparar el efecto de los sensibilizadores a insulina vs otros medicamentos en la función pulmonar de los pacientes diabéticos, realizado por el Dr. Kim et al, publicado hace 3 años, mostró que habían mejores residuales en cuanto a CVF, pero no para VEF1 para el grupo de pacientes tratados con agentes sensibilizadores de insulina. [14]

Sin embargo esta diferencia de residuales, no se mantiene cuando se realiza el análisis comparativo de los brazos de tratamiento en el que se incluyen las insulinas para cada grupo. Esto probablemente se debe a que los pacientes que utilizan insulinas generalmente son pacientes mal controlados, con mayor tiempo de evolución de diabetes y además por un efecto deletéreo de las insulinas sobre la función pulmonar, cuyo mecanismo aún no ha sido bien dilucidado.

El estudio “Copenhagen City Heart Study”, un estudio de corte transversal, mostró que el VEF1 y la CVF de los pacientes diabéticos tratados con insulinas era menor que los pacientes tratados con hipoglicemiantes orales. [28] Lo que explica, el porqué al adicionar insulinas a los dos grupos de tratamiento de nuestro estudio (Metformina vs secretagogos)

se pierden los beneficios en cuanto a menor deterioro de VEF1 y CVF. Lo anterior demostrado por unos residuales de VEF1 y CVF iguales en los grupos de tratamiento combinados con insulinas.

No hay una explicación fisiopatológica con un soporte científico válido, sin embargo podría tratarse de un efecto relacionado con un efecto promitogénico de la insulina sobre el endotelio y sobre pared alveolar mediado por varias vías intracelulares como la MAP kinasa . [30]

Como ya se ha mencionado ampliamente, las teorías de la fisiopatología del daño pulmonar de los pacientes diabéticos, son diversas. Es probable que, los cambios en la función pulmonar no se deban únicamente a la resistencia a la insulina mostrada por los pacientes diabéticos, por lo tanto, el modificar dicha resistencia, solo alteraría un peldaño de la gran escalera de eventos que se presentan en la fisiopatología de los cambios documentados en el pulmón diabético. [12]

Sin embargo los pacientes diabéticos tienden a mostrar un patrón restrictivo de su función pulmonar, es interesante pensar en que el principal mecanismo de esta restricción sea mediada por la insulinoresistencia e inflamación, y nosotros al mostrar que el residual de la CVF es el principal parámetro que se modifica con el tratamiento de metformina, serviría de base para realizar el primer estudio prospectivo bien sea casos y controles o en el mejor de los casos un experimento clínico.

La anterior aseveración se soporta en algunos estudios que han mostrado, que, incluso mucho antes de diagnosticarse la diabetes en los pacientes, éstos ya tenían cambios en la función pulmonar, probablemente relacionados a resistencia a la insulina; por lo tanto la utilidad de la metformina, sería el uso en pacientes con sobrepeso, y marcadores de resistencia a la insulina, mucho antes de que se haga el diagnóstico de diabetes. [12]

Hay cuatro estudios longitudinales que demuestran que la función pulmonar disminuida es un factor de riesgo para la aparición de diabetes durante distintos períodos de seguimiento. El estudio NHANES mostró que la CVF de base y el VEF1 estaban asociados con un OR aumentado para desarrollar diabetes durante los siguientes 9 a 20 años respectivamente.[12, 27,29]. Los mismos hallazgos son mostrados por el estudio de Engstrom et al, y el estudio de Erikson et al.

Por otro lado este estudio tiene una gran importancia en la Medicina Colombiana al mostrar evidencia a partir del análisis de pacientes de nuestra población que apoyan que el uso de metformina tiende a disminuir el nivel de biomarcadores inflamatorios; en el caso específico de nuestro estudio PCR, Fibrinógeno e IL6; sin embargo con adecuada significancia estadística el TNF- α y Ferritina.

Los niveles elevados, de dichos biomarcadores están claramente relacionados con la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular, renal y pulmonar en los pacientes diabéticos. Incluso se ha encontrado que los niveles elevados de biomarcadores inflamatorios de manera crónica se asocia con estados proneoplásicos, y claramente se han encontrado altos niveles de IL, 6, 8, TNF en pacientes con cáncer. [26]

Sin embargo contrasta con el estudio del Dr. Caballero et al, en el que los niveles de TNF- α y PCR no variaban ante el uso de metformina. [31]

Esto apoyaría que el uso de este medicamento a largo plazo al reducir los niveles de biomarcadores circulantes protegería a los pacientes con resistencia a la insulina de sufrir enfermedades cardiovasculares, pulmonares e incluso disminuir la probabilidad de cáncer. [24,25,26]

Las limitaciones de nuestro estudio se basan en la naturaleza del estudio por sí mismo, en el tamaño de la muestra y variables relacionadas con los datos de la entrevista, posible sesgo de memoria como uso previo de otros medicamentos, uso concomitante de uno u otro agente farmacológico o si al momento del estudio efectivamente estaban tomando los

medicamentos y además las dosis medias tomadas por cada paciente. Así como también variables en el momento de la toma de la espirometría.

El diseño del estudio al ser una corte transversal es otra de las limitaciones para poder demostrar causalidad, por lo tanto, este podría ser un punto de partida para futuras investigaciones, tales como un planteamiento de un estudio de casos y controles o estudios experimentales.

En conclusión, la importancia del presente estudio radica en ser el primer estudio realizado en la población Colombiana que demuestra una asociación entre el uso de la metformina con menor deterioro de la CVF en los pacientes diabéticos, y además que el uso de este medicamento se correlaciona con un menor nivel de biomarcadores inflamatorios específicamente el TNF- α y Ferritina.

El presente estudio, sirve como base para la formulación de hipótesis y trabajos de investigación prospectivos e incluso ensayos clínicos para demostrar que el uso de la metformina genera un menor deterioro de la función pulmonar en los pacientes diabéticos y en comprobar si el inicio preventivo temprano de este medicamento a los pacientes con signos de hiperinsulinismo, pudiese generar ventajas a largo plazo en cuanto a los sistemas cardiovascular, pulmonar y porque no disminuir la incidencia de neoplasias; cambiando el perfil de morbilidad y mortalidad del paciente diabético.

Cronograma

El siguiente diagrama de Gantt, se plantea la realización de actividades considerando el primer año como 2010, y el primer mes Agosto.

Año	Primer año				Segundo año				Tercer año				
Meses	1	6	10	12	1	2	6	11-12	1	4	5	6	8-12
Actividades													
Planteamiento de la Pregunta de investigación.													
Presentación y aprobación de la pregunta de investigación.													
Construcción del Protocolo de investigación.													
Revisión y ajustes del protocolo de investigación a cargo del Tutor.													
Presentación del protocolo al comité de ética e investigación.													
Análisis de base de datos.													
Análisis estadístico de datos													
Revisión y ajustes cargo del Tutor.													
Informe final y Conclusiones.													
Publicación en revista indexada													

Presupuesto

A continuación se detalla el listado de rubros y el valor de los mismos que se consideraran para el presente estudio, el cual tiene una duración aproximada de 3 años.

Rubros / Fuentes	Cantidad	Descripción	Valor Individual	Valor Total
Personal				
Tutor Metodológico	1 persona	Asesoría	500.000	500.000
Investigador	1 persona	Construcción del Protocolo	750.000	750.000

Estadístico	3 asesorías	Análisis de información	300.000 c/ Jornada	900.000
Consultor 1	1 persona	Verificación de la información.	300.000 c/ asesoría	300.000
Total de Personal	5 Personas			2'450.000
Papelería				
Esferos	4	_____	1500	6.000
Papel carta	1 Resmas	_____	15000	15.000
Folders	10	_____	700	7.000
CD's	10	_____	1000	10.000
Tinta de impresora	Cartuchos	_____	45.000	45.000
Marcadores	3	_____	1500	4.500
Clips	1 Caja	_____	5000	5.000
Fotocopias	100	_____	50	5.000
Total de Papelería				87.500
Salida de Campo				
Presentación de resultados en el Congreso Nacional de Medicina Interna.				
Transporte Aéreo	2 Pasajes	Transporte a la ciudad sede.	150.000	300.000
Transporte Terrestre	_____	Transporte en la ciudad/día	50.000	150.000
Alimentación	9	Comidas al día.	70.000	210.000
Viáticos	_____	_____	_____	_____
Hospedaje	2 noches	_____	150.000	300.000
Total de Salida de Campo				960.000
imprevistos				300.000
TOTAL				3.797.500

Anexo 1

Tabla 7. Antecedentes patológicos por grupos de tratamiento. (n(%), media±sd).

Variable	SI+Insulinas (n=118)	SS+Insulinas (n=78)	Valor de p
Hipertensión	44 (37.29)	26 (33.33)	0.572
Infarto agudo de Miocardio	4 (3.39)	3 (3.85)	0.866
Insuficiencia cardiaca	0 (0.00)	1 (0.85)	0.415
Eventos Cerebrovasculares	2 (1.69)	1 (1.28)	0.818
Embolía Pulmonar	0 (0.00)	0 (0.00)	-
Bronquitis crónica	4 (3.39)	3 (3.85)	0.866
Enfisema Pulmonar	0	1 (1.28)	0.218
Asma Bronquial	1 (0.85)	3 (3.85)	0.146
Exposición a polvo	33 (27.97)	28 (35.90)	0.240
Exposición a gases	15 (12.71)	14 (17.95)	0.312
Exposición a humo de leña	28 (23.72)	23 (29.49)	0.368
SI: Sensibilizadores a Insulina. SS: secretagogos.			

Tabla 8. Función Pulmonar por grupos de tratamiento* (n (%), media ± sd).

Variable	SI+Insulinas (n=118)	SS+Insulinas (n=78)	Valor de P
VEF1	2.56±0.72	2.66±0.68	0.359
CVF	3.19±0.88	3.33±0.85	0.265
VEF /CVF	80.61±6.77	80.23±7.53	0.714
VEF1<70%*	6 (5.08)	2 (2.56)	0.383
CVF<70%*	5 (4.24)	4 (5.13)	0.771
VEF1/CVF<70%*	7 (5.93)	7 (8.97)	0.418
* Predicho por las ecuaciones de: Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric references values from a sample of the general US population. Am J Respir Crit Care Med 1999; : 179-187. SI: Sensibilizadores a la Insulina; SS: Secretagogos; VEF 1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CVF: Capacidad Vital Forzada; VEF1/CVF: relación VEF1/CVF; VEF1<70%: valor predicho menor al 70% para VEF1; CVF<70%: valor predicho menor al 70% para CVF, VEF1/CVF <70% : valor predicho menor al 70% para la relación VEF1/CVF.			

ANEXO 2

Resultados del estudio del Dr. Kim et al.

Características	Grupo No SI n=32	Grupo SI n=29	Valor de P
Edad, años, media	68 (44-83)	66 (44-83)	0.22
Sexo masculino , n (%)	23 (71.9)	27 (93.1)	0.03
Talla, cms, media	161,6+/-8.3	27 (93.1)	0.12
Peso inicial Kg, media DE	62.5+/-9.1	67.6+/-10.2	0.046
Peso final Kg, Media DE	62.9+/-8.9	68.3+/-10.1	0.03
Fumador actual n/N (%)	8/25 (32)	10/21 (50)	0.28
Glicemia en ayunas, media	132 (112-152)	127 (97-152)	0.51
HbA1c media	6.8 (6.1-7.5)	7.4 (6.8-8)	0.02
FEV1 <50%	01-jul	feb-13	1
Historia de enf cardiovascular n/N (%)	5/22 (22.7)	2/22 (9.1)	0.41
Tratamiento para EPOC, n (%)			
BALA	14 (43.8)	9 (31)	0.31
CSI	1 (3.1)	2(6.9)	0.6
BALA+ICS	17 (43.8)	15 (51.7)	0.91
ALA	7 (21.9)	6 (20.7)	0.91
ACA	7 (21.9)	3 (10.3)	0.31
ACA+BACA	4 (12.5)	6 (20.7)	0.5
Tratamiento para DM, n (%)			
Insulina	4 (12.5)	4 (13.8)	1
Sulfonilurea	24 (75)	23 (79.8)	0.69
Inhibidores de α -glucosidasa	9 (28.1)	3 (10.3)	0.08
Metformina	-	23 (79.3)	--
Tiazolidinedionas	-	8 (27.6)	--
Tasa de uso de IS, mediana (rango)	--	36.8 (7.8-100)	--
Duración del uso de IS, días, mediana	--	301 (112-1704)	—

Características de la población estudio. Tomada de The impact of insulin sensitisers on lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and diabetes. Int J Tuber Lung Dis 2010; 14(3):362–367

Variables	Grupo No IS	Grupo IS	Valor de P
	N = 32, mediana	n= 29, mediana	
CVF inicial, l	2.51 (2.15-3.03)	2.88 (2.43-3.55)	0.1
CVF % del predicho	81.5 (70.5-88.0)	90 (79.5-96.5)	
CVF final, l	2.64 (2.09-3.27)	3.24 (2.68-3.59)	0.02
CVF final % del predicho	87.0 (69.3-94.0)	90.0 (74.5-98.5)	
VEF1 inicial, l	1.29 (0.93-1.58)	1.58 (1.14-2.01)	0.08
VEF1 inicial % del predicho	55.5 (47.0-76.0)	73.0 (51.0-84.5)	
VEF1 Final, l	1.42 (0.92-1.58)	1.64 (1.25-1.99)	0.06
VEF1 final % del predicho	62.5 (47.5-81.8)	67.0 (50.0-78.5)	
VEF1/CVF inicial, l	0.505 (0.425-	0.550 (0.415-0.635)	0.73
VEF1/CVF final, l	0.530 (0.400-	0.540 (0.395-0.625)	0.78
Intervalo entre las espirometrías, días,	780 (390-2220)	1142 (301-1957)	0.12
Cambio en CVFml/año	33 (-223-335)	170 (-129-556)	0.125
Cambio en VEF1, ml/año	106 (-103-231)	32 (-88-193)	0.83

Resultados de los test de espirometría en Grupo IS y no IS. Tomada de The impact of insulin sensitisers on lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and diabetes. Int J Tuber Lung Dis 2010; 14(3):362–367

Bibliografía

1. Morley, J. Diabetes and Aging: Epidemiologic Overview. Clin Geriatr Med 24 (2008) 395–405
2. Herman W. The Economics of Diabetes Prevention, Med Clin N Am 95 (2011) 373–384
3. Dennis, R. Comparación de las pruebas de función pulmonar de pacientes con DM tipo 2 sometidos a tratamiento con insulina inyectada vs tratamiento con hipoglucemiantes orales. Acta Médica Colombiana 2010; 35: 113-118
4. Dennis, R. Diabetes Mellitus tipo 2 y deterioro de la función pulmonar. Acta Med Colombiana; 2008; 33: 105-10
5. Dennis, R. Inadequate glucose control in type 2 diabetes is associated with impaired lung function and, systemic inflammation: a cross-sectional study. BMC Pulmonary Medicine 2010; 10: 38.
6. Kaparianos, A. Pulmonary complications in diabetes mellitus. Chronic Respiratory Disease 2008; 5: 101–108
7. Litonjua, A. Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study. Respiratory Medicine (2005) 99, 1583–1590
8. Davis, T. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diab Res Clin Prac 2000;50:153–9.
9. Walter, R. Association between Glycemic State and Lung Function The Framingham Heart Study. Am J Respir Crit Care Med Vol 167. pp 911–916, 2003
10. YEH, H. Cross-Sectional and Prospective Study of Lung Function in Adults With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 31:741–746, 2008
11. Lawlor, D. Associations of measures of lung function with insulin resistance and Type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study. Diabetologia (2004) 47:195–203
12. Tiengo, A. The metabolic syndrome, diabetes and lung dysfunction. Diabetes & Metabolism 34 (2008) 447–454.

13. Klein, O. Review Article, Systematic review of the association between lung function and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 27, 977–987 (2010)
14. Kim, H. J. The impact of insulin sensitisers on lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and diabetes. *Int J Tuber Lung Dis* 2010; 14(3):362–367
15. Hsia CCW, Raskin P. Lung involvement in Diabetes: does it matter?. *Diabetes Care* 2008; 31: 828-82
16. Garcia C. Diabetes and inflammation: Fundamental aspects and clinical implications. *Diabetes & Metabolism* 36 (2010) 327–338
17. 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.
18. Meigs JB. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2004;291:1978–86.
19. Rui Jiang. Body Iron Stores in Relation to Risk of Type 2 Diabetes in Apparently Healthy Women. *JAMA*. 2004;291:711-717
20. 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.
21. Rojas MX, Dennis R: Valores de referencia para parámetros espirométricos en la población adulta residente en Bogotá, DC, Colombia. *Biomédica* 2010, 30(1):82-94.
22. American Thoracic Society: Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991, 144(5):1202-1218.
23. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Res No 008430 de 1993. Santafé de Bogotá 1993.
24. Khalid M, Muhammad N. Metformin: The hidden chronicles of a magic drug. *European Journal of Internal Medicine* 24 (2013) 20–26
25. DeCensi A, Matteo P, Goodwin P. Metformin and Cancer Risk in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Prev Res* 2010;3:1451-1461
26. Guo Y, Xu F, Lu T. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer. *Cancer treatments review*. 2012; 38 (7) 904-010.

27. 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;101:546–56.
28. Lange, P, Groth, S, Kastrup, J, Mortensen, J, Appleyard, M, Nyboe, J, et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur Respir J* 1989; 2: 14–19.
29. DeMarc A. Hickson, et al. Diabetes, Impaired Glucose Tolerance, and Metabolic Biomarkers in Individuals with Normal Glucose Tolerance are Inversely Associated with Lung Function: The Jackson Heart Study. *Lung*. 2011 August ; 189(4): 311–321.
30. Goalstone ML, Carel K, Leitner J, Draznin B. Insulin stimulates the phosphorylation and activity of farnesyltransferase via the ras-mitogen-activated protein kinase pathway. *Endocrinology* 1997; 138: 5119-24.
31. Caballero AE, Delgado A, Aguilar-Salinas CA, Herrera AN, Castillo JL, Cabrera T, et al. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *JCEM* 2004;89:3943-8
32. 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, 167:911-916.
33. 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(6):389-397.

