



ARTÍCULO ORIGINAL

Cambios espirométricos relacionados con la edad en pacientes diabéticos

Alma Rosa Ortiz-Aguirre,* Mario H. Vargas,**,*** Alfredo Torres-Cruz,*,** Margarito Quijano-Torres*

* Hospital General Regional No. 72, Instituto Mexicano del Seguro Social.

** Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, Instituto Mexicano del Seguro Social.

*** Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Age related spirometric changes in diabetic patients

ABSTRACT

Background. Pulmonary volumes and expiratory flows progressively decline during aging, and some studies suggest that such decline is steeper among diabetic people. **Objective.** To evaluate if diabetes mellitus (DM) accelerates the decline of pulmonary function occurring with aging. **Methods.** A spirometric study was carried out in type-2 DM outpatients attending the family physician office, as well as in a control group of nondiabetic subjects. **Results.** 144 type-2 DM patients (30-78 years old) and 139 nondiabetic subjects (31-78 years old) were studied. From all spirometric variables, only the forced vital capacity (FVC) and the forced expiratory volume at one second (FEV_1) were significantly lower in diabetic patients ($p < 0.001$). Multiple regression analysis corroborated that age and DM were associated with a lower pulmonary function, ruling out the influence of tobacco habit and body mass index. Nevertheless, the analysis of covariance showed that slopes of regression lines (age vs. spirometric variable) were not different between both groups. **Conclusions.** Diabetic patients had lower values of FVC and FEV_1 , as compared with nondiabetic subjects. However, the rate at which pulmonary function declined through age was similar in both groups.

Key words. Diabetes mellitus. Spirometry. Pulmonary function.

RESUMEN

Antecedentes. Durante el envejecimiento ocurre una caída progresiva de los volúmenes pulmonares y flujos espiratorios, y algunos estudios sugieren que esto es más pronunciado entre las personas diabéticas. **Objetivo.** Evaluar si la diabetes mellitus (DM) acelera la caída de la función pulmonar que ocurre con la edad. **Métodos.** Se realizó una espirometría a pacientes con DM tipo 2 que acudían a la Consulta Externa de Medicina Familiar, así como a un grupo control de sujetos no diabéticos. **Resultados.** Se estudiaron 144 pacientes con DM (30-78 años de edad) y 139 sujetos no diabéticos (31-78 años de edad). De las variables espirométricas, sólo la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) fueron significativamente menores en los pacientes diabéticos ($p < 0.001$). El análisis de regresión múltiple comprobó que la edad y la presencia de DM se asociaban a una menor función pulmonar, descartando la influencia del tabaquismo o el índice de masa corporal. Sin embargo, el análisis de covarianza mostró que las pendientes de las líneas de regresión (edad vs. variable espirométrica) no eran diferentes entre los dos grupos. **Conclusión.** Los pacientes diabéticos tuvieron menores valores de FVC y FEV_1 , en comparación con los sujetos no diabéticos. Sin embargo, la velocidad con que disminuyó la función pulmonar conforme avanzaba la edad fue similar en ambos grupos.

Palabras clave. Diabetes mellitus. Espirometría. Función respiratoria.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) constituye un problema mundial de salud pública por su elevada prevalencia y su gran capacidad para producir complicaciones, en especial a nivel de riñón, retina y sistema nervioso. Entre los mecanismos postulados para ex-

plicar la producción de estas complicaciones están el aumento de la actividad de la vía de los polioles, la mayor formación de productos finales de la glucosilación avanzada, la activación de isoformas de la citosina C de proteína y el aumento en la vía de la hexosamina.^{1,2} Además, una consecuencia adicional de la hiperglucemia crónica es el proceso de glucosi-

lación no enzimática de proteínas, lo que resulta en daño de la colágena y la elastina, con una reducción de la fuerza y elasticidad del tejido conectivo.³ La presencia en el pulmón de abundante tejido conectivo y de una extensa circulación microvascular aumentan la posibilidad de que el pulmón también sea un órgano blanco en los diabéticos.⁴

En el pulmón los cambios en la mecánica respiratoria debidos al envejecimiento comienzan a partir de los 30 o 40 años de edad, y funcionalmente pueden ser evaluados a través de la espirometría. Mediante esta técnica se ha demostrado que a partir de esa edad existe una declinación progresiva de los volúmenes pulmonares y flujos espiratorios, en especial de la capacidad vital forzada (FVC) y del volumen espiratorio forzado al primer segundo (FEV₁).⁵

Diversos estudios han investigado la función pulmonar en pacientes con DM tipo 1 (insulinodependiente), encontrando una reducción de la retracción elástica, disminución de la movilidad de los músculos respiratorios y reducción de los volúmenes pulmonares.⁶⁻¹³ Sin embargo, en la DM tipo 2 (no insulinodependiente) todavía existen controversias acerca de su posible efecto sobre la función pulmonar, ya que algunos estudios documentan que este tipo de DM no produce alteración de la función pulmonar,^{14,15} mientras que otros señalan que la duración de la DM se asocia a disminución exagerada del FEV₁ y del flujo espiratorio máximo (PEF),¹⁶ o que la presencia de retinopatía o neuropatía se acompaña de una disminución más acelerada de la función respiratoria.¹⁷

Además, se ha determinado en varios estudios longitudinales que ciertas condiciones, en especial el tabaquismo, son capaces por sí mismas de acelerar esta caída de la función pulmonar.¹⁸ Por lo tanto, se podría sospechar que al asociarse la DM y el tabaquismo sus efectos podrían sumarse o tener un resultado sinérgico y producir una mayor declinación de la función respiratoria.

Por lo anterior, en el presente estudio quisimos evaluar si la DM tipo 2 acelera la caída de la función pulmonar que ocurre con el envejecimiento, y si el tabaquismo constituye un factor aditivo o sinérgico sobre las modificaciones espirométricas que ocasiona esta enfermedad.

PACIENTES Y MÉTODOS

El presente fue un estudio transversal llevado a cabo en las Unidades de Medicina Familiar No. 67 y 186 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), ambas ubicadas en el área metropolitana de

la Ciudad de México. El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación del Hospital General Regional 72, IMSS.

La muestra estuvo integrada por sujetos diabéticos y no diabéticos, de uno u otro géneros, mayores de 30 años de edad, que en el momento del estudio no tuvieron datos clínicos sugestivos de enfermedad respiratoria crónica como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tuberculosis, bronquiectasias, etc., y que en las últimas dos semanas estuvieron libres de afecciones respiratorias agudas como catarro común, neumonía o bronquitis aguda. Los sujetos diabéticos fueron elegidos de entre aquellos pacientes que acudían al Servicio de Consulta Externa para control de DM y que, por lo tanto, ya tenían establecido el diagnóstico de esta enfermedad. Los sujetos del grupo sin DM fueron seleccionados de entre los acompañantes de pacientes, o bien de entre los trabajadores de las unidades de salud, a quienes por interrogatorio dirigido se descartaron síntomas sugestivos de esta enfermedad.

Después de firmar la carta de consentimiento informado, a los sujetos que aceptaban participar en el estudio se les aplicó un cuestionario para anotar sus características generales, así como tiempo de evolución de la DM, hábito de fumar (se consideró fumador a aquellos que fumaron por lo menos un cigarrillo diario, por lo menos durante el último año), fecha de inicio del tabaquismo, años de fumar y número de cigarrillos fumados, así como última cifra de glucemia obtenida dentro del último mes. Posteriormente se les realizó una espirometría con un espirómetro portátil (Spirometrics modelo 2500 LTE, Auburn, ME, EUA) siguiendo los criterios de aceptación y repetitividad propuestos por la *American Thoracic Society*.¹⁹ Las mediciones se expresaron en unidades BTPS, calculadas automáticamente por el espirómetro. Previo al procedimiento se instruyó al sujeto sobre cómo realizar la maniobra, indicándole que hiciera una inspiración máxima seguida de una espiración forzada hacia el espirómetro, y se le realizó una demostración de esta maniobra. Posteriormente se le colocó una pinza nasal, y en posición sentada se le dejó practicar varias veces en el espirómetro antes de registrar. Se obtuvieron tres registros que cumplieran con los estándares establecidos sobre la forma de la curva y una variabilidad menor de 5%.¹⁹ De ellos, el espirómetro seleccionó automáticamente cuál obtuvo mejores valores. Los sujetos (menos del 5%) que después de ocho maniobras espiratorias no lograron satisfacer los criterios de aceptación y repetitividad¹⁹ fueron eliminados del

estudio. En cada espirometría se midió la FVC, el FEV₁, la relación FEV₁/FVC, el flujo instantáneo medido al 50% de la FVC (FEF₅₀) y el PEF. Aunque la mayor parte de los resultados se basó en el ajuste de cada una de las variables espirométricas de acuerdo con la estatura del individuo (ver *Análisis estadístico*), también se emplearon los resultados interpretados como porcentaje de los valores ideales o predichos sugeridos por Hankinson *et al.*²⁰ para mexicanos-norteamericanos, excepto para el FEF₅₀, en el que se usaron los valores ideales publicados por Pérez-Padilla *et al.*²¹

Análisis estadístico

Después de corroborar la distribución normal de las variables, la comparación estadística de los dos grupos de pacientes, diabéticos y no diabéticos, se realizó mediante prueba *t* de Student para grupos independientes. Para comparación de las variables categóricas se empleó prueba Ji cuadrada con corrección de Yates, o Ji cuadrada para tendencias.

Para cada uno de los grupos (diabéticos y no diabéticos) se analizó por separado la relación entre edad (como variable independiente) y cada una de las variables de la espirometría (variables dependientes). Debido a que la capacidad ventilatoria pulmonar es directamente proporcional a diversos parámetros corporales, en especial la estatura, las variables

espirométricas obtenidas en nuestro estudio se ajustaron dividiéndolas entre la estatura del sujeto (variable/estatura). La comparación entre sujetos diabéticos y no diabéticos, con respecto a las líneas de regresión de cada variable espirométrica, se realizó mediante análisis de covarianza.

Para evaluar si la caída de la función pulmonar era influida por el número de años de ser diabético, y debido a la obvia influencia de la edad sobre esta última variable, se realizó análisis de correlación parcial para ajustar por edad.

Finalmente, con el fin de determinar cuáles eran las variables que influían sobre las posibles alteraciones de la espirometría, se realizó análisis de regresión lineal múltiple para cada una de las variables espirométricas, mediante la estrategia *forward*. Dentro de las variables independientes se incluyeron edad (años), sexo (mujer, hombre), presencia de DM (sí, no), tabaquismo (índice tabáquico) e índice de masa corporal (peso/estatura²). El índice tabáquico se calculó como el valor resultante de multiplicar el número de cigarrillos fumados diariamente por el número de años de fumar y dividido entre 20.

La mayor parte de los análisis estadísticos se hicieron empleando el paquete computacional SPSS v10.0 (SPSS Inc., Chicago, EUA). La significancia estadística se fijó a un valor $p < 0.05$ bimarginal. Los datos se muestran como frecuencias y porcentajes, o como promedios \pm error estándar.

Cuadro 1. Características generales de los sujetos estudiados.

| Característica | No diabéticos | Diabéticos |
|--|-----------------|-------------------|
| Número de sujetos | 139 | 144 |
| Mujeres:Hombres | 88:51 | 90:54 |
| Edad (años) | 52.9 \pm 1.0 | 57.7 \pm 0.9 ** |
| Glucosa (mg/dL) | --- | 165.0 \pm 5.0 |
| Años de DM | --- | 9.2 \pm 0.6 |
| Número de fumadores (n (%)) | 55 (39.6) | 53 (36.8) |
| Edad de inicio de fumar (años) | 21.9 \pm 1.2 | 19.4 \pm 1.0 |
| Años de fumar | 27.8 \pm 1.7 | 32.2 \pm 1.9 |
| Cigarrillos/día | 5.8 \pm 0.6 | 7.0 \pm 0.8 |
| Índice tabáquico (paquetes-año) | 3.2 \pm 0.5 | 4.5 \pm 0.8 |
| Estatura (m) | 1.59 \pm 0.01 | 1.58 \pm 0.01 |
| Peso (kg) | 69.9 \pm 1.1 | 72.2 \pm 1.1 |
| Índice de masa corporal (kg/m ²) | 27.6 \pm 0.4 | 28.8 \pm 0.4 * |
| • Subnormal (< 20) (n [%]) | 5 (3.6) | 3 (2.1)† |
| • Normal (20-< 25) (n [%]) | 48 (34.5) | 33 (22.9)† |
| • Sobrepeso (25-27) (n [%]) | 22 (15.8) | 31 (21.5)† |
| • Obesidad (> 27) (n [%]) | 64 (46.0) | 77 (53.5)† |

Los valores son frecuencias y porcentajes o promedio \pm error estándar. *: $p < 0.05$ y **: $p < 0.01$, con respecto al grupo de sujetos no diabéticos. †: $p < 0.05$ (χ^2 para tendencias).

RESULTADOS

Participaron en el estudio un total de 283 sujetos, de los cuales 144 eran diabéticos y 139 no diabéticos. Las características generales de los grupos se presentan en el cuadro 1. Como se puede observar, en ambos grupos hubo una mayor proporción de mujeres, ya que constituían cerca de 63% de los sujetos. Los pacientes con DM tuvieron mayor promedio de edad (57.7 años) que los sujetos no diabéticos (52.9 años). Como grupo, los sujetos diabéticos tenían en algún momento del mes anterior a la espirometría cifras de glucosa moderadamente por arriba de lo normal (promedio 165 mg/dL). Estos pacientes tenían alrededor de nueve años de evolución de la DM. Los individuos fumadores tenían alrededor de 29 años de fumar, con extremos desde uno hasta 57 años. La cantidad de cigarrillos diarios que consumían era en promedio de seis, con extremos de uno a 20. El índice tabáquico (paquetes-año) fue similar en ambos grupos. El índice de masa corporal fue mayor en el grupo con DM, lo que se asoció a una mayor proporción de sujetos que tenían sobrepeso u obesidad.

En relación con los resultados de las espirometrías (Cuadro 2), encontramos que solamente la FVC y el FEV₁ mostraron diferencias entre los grupos,

tanto en valores absolutos como expresados en porcentaje del ideal predicho, ya que ambas variables fueron significativamente menores en los pacientes con DM. El resto de las variables espirométricas no tuvieron diferencia significativa entre los grupos.

Al evaluar las líneas de regresión que relacionan la edad con cada una de las variables de la espirometría, el análisis de covarianza mostró que la caída de la función pulmonar conforme avanza la edad (es decir, las pendientes de dichas líneas) era similar entre los sujetos con diabetes o sin ella (Cuadro 3). Sin embargo, al evaluar los sitios donde las líneas interceptan el eje y, este análisis mostró que la línea de regresión de los pacientes diabéticos, tanto para la FVC como para el FEV₁, estaba por debajo del grupo de sujetos no diabéticos ($p < 0.01$ y $p < 0.05$, respectivamente). En el resto de las variables el intercepto no fue diferente entre los dos grupos. En la figura 1 se ilustran las líneas de regresión correspondientes a las mediciones de FVC y FEV₁.

Al tomar en cuenta solamente a la población de diabéticos, algunas de las variables espirométricas tuvieron una correlación inversa estadísticamente significativa con los años de evolución de la DM (Cuadro 4). Sin embargo, debido a que, como era es-

Cuadro 2. Valores de las diversas variables espirométricas en los grupos estudiados.

| Característica | No diabéticos | | Diabéticos | |
|---------------------------|---------------|-------------|-------------|-------------|
| | Valor | % predicho | Valor | % predicho |
| FVC (L) | 2.9 ± 0.1 | 85.0 ± 1.1 | 2.6 ± 0.1* | 78.2 ± 1.1* |
| FEV ₁ (L) | 2.5 ± 0.1 | 92.0 ± 1.3 | 2.2 ± 0.05* | 86.9 ± 1.3* |
| FEV ₁ /FVC (%) | 86.2 ± 0.8 | 108.2 ± 1.0 | 87.5 ± 0.9 | 111.0 ± 1.1 |
| FEF ₅₀ (L/s) | 3.0 ± 0.1 | 70.7 ± 2.0 | 2.8 ± 0.1 | 71.1 ± 2.1 |
| PEF (L/s) | 4.9 ± 0.2 | 71.9 ± 2.3 | 4.5 ± 0.2 | 69.4 ± 2.3 |

Los datos corresponden a promedio ± error estándar. *: $p < 0.01$ comparado con su respectivo grupo de sujetos no diabéticos.

Cuadro 3. Rectas de regresión de cada variable espirométrica y evaluación de posibles diferencias en pendiente o intercepto mediante análisis de covarianza.

| Característica* | | | Diferencia pendiente (p) | Diferencia intercepto (p) |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | No diabéticos | Diabéticos | | |
| FVC/estatura | $y = -0.019x + 2.852$ | $y = -0.013x + 2.365$ | 0.10 | < 0.01 |
| FEV ₁ /estatura | $y = -0.020x + 2.614$ | $y = -0.015x + 2.250$ | 0.13 | < 0.05 |
| FEV ₁ /FVC/estatura | $y = -0.066x + 57.895$ | $y = -0.161x + 64.750$ | 0.23 | 0.06 |
| FEF ₅₀ /estatura | $y = -0.027x + 3.599$ | $y = -0.029x + 3.754$ | 0.83 | 0.72 |
| PEF/estatura | $y = -0.035x + 4.875$ | $y = -0.035x + 4.830$ | 0.98 | 0.65 |

*: Las unidades de las variables espirométricas, antes de su ajuste por talla (m), están expresadas en L (FVC, FEV₁), L/s (FEF₅₀, PEF) o porcentaje (FEV₁/FVC). Las fórmulas corresponden a la regresión de la variable espirométrica (eje y) de acuerdo con los años de edad (eje x).

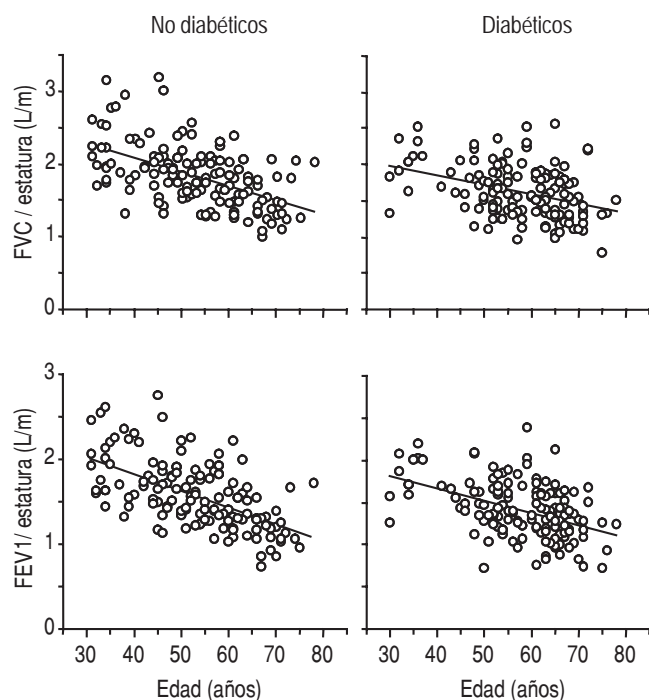


Figura 1. Cambios de la FVC y el FEV₁ (ambos ajustados por estatura) relacionados con la edad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sujetos no diabéticos.

perado, esta última variable resultó con una alta correlación con la edad ($r = 0.38$, $p < 0.001$), se realizó análisis de correlación parcial para determinar la verdadera asociación entre función pulmonar y evolución de la DM, una vez ajustada por la influencia de la edad. En este análisis se observó que el número de años de ser diabético en realidad no influyó sobre la función pulmonar.

En el análisis de regresión lineal múltiple (Cuadro 5) se evaluó la participación de la edad, el sexo, la DM, el tabaquismo y el índice de masa corporal en la declinación de cada una de las variables espirométricas. En general, se encontró que la edad y el género siempre estuvieron relacionados con la función pulmonar, mientras que el tabaquismo y el índice de masa corporal no entraron en los modelos de regresión en ninguna de las variables espirométricas. El programa estadístico empleado aceptó a la DM como variable presente en el modelo de regresión para predecir la FVC y el FEV₁. Sin embargo, la importancia de la DM para predecir estas variables espirométricas siempre fue menor que la de la edad y el sexo, ya que, según los coeficientes de regresión estandarizados, estas variables fueron alrededor de tres a cinco veces más importante que la DM.

Cuadro 4. Coeficientes de correlación simple y de correlación parcial entre función pulmonar y edad y evolución de la diabetes mellitus.

| Característica [†] | Correlación con la edad (r) | Correlación con la evolución de la DM (r) | (r parcial) [‡] |
|--------------------------------|-----------------------------|---|--------------------------|
| FVC/estatura | -0.37 ** | -0.21 * | -0.08 |
| FEV ₁ /estatura | -0.46 ** | -0.26 ** | -0.10 |
| FEV ₁ /FVC/estatura | -0.22 ** | -0.01 | 0.09 |
| FEF ₅₀ /estatura | -0.40 ** | -0.19 * | -0.04 |
| PEF/estatura | -0.31 ** | -0.06 | 0.07 |

[†]: Las unidades de las variables espirométricas, antes de su ajuste por talla (m), están expresadas en L (FVC, FEV₁), L/s (FEF₅₀, PEF) o porcentaje (FEV₁/FVC). [‡] Coeficiente de correlación entre función pulmonar y evolución de la DM, una vez ajustada por la influencia de la edad. *: $p < 0.05$ y **: $p < 0.001$.

Cuadro 5. Coeficientes beta estandarizados obtenidos mediante regresión lineal múltiple.[†]

| Variable dependiente [‡] | Edad | Sexo | DM | IMC | IT |
|-----------------------------------|-----------|----------|-----------|-----|----|
| FVC/estatura | -0.501 ** | 0.529 ** | -0.158 ** | — | — |
| FEV ₁ /estatura | -0.571 ** | 0.469 ** | -0.104 * | — | — |
| FEV ₁ /FVC/estatura | -0.110 * | 0.380 ** | — | — | — |
| FEF ₅₀ /estatura | -0.363 ** | 0.211 ** | — | — | — |
| PEF/estatura | -0.347 ** | 0.199 ** | — | — | — |

[†]: En el análisis de regresión lineal múltiple (*forward*) se incluyeron edad, sexo (0 = mujer, 1 = hombre), DM (0 = no, 1 = sí), índice tabáquico (IT) e índice de masa corporal (IMC) como variables predictoras de cada una de las variables de la espirometría. [‡]: Las unidades de las variables espirométricas, antes de su ajuste por talla (m), están expresadas en L (FVC, FEV₁), L/s (FEF₅₀, PEF) o porcentaje (FEV₁/FVC). *: $p < 0.05$ y **: $p < 0.001$; —: Variable independiente excluida del modelo de regresión.

DISCUSIÓN

A diferencia del gran avance que se tiene en el conocimiento de las complicaciones de la DM a nivel de, por ejemplo, la retina y el riñón, se conoce muy poco acerca de los efectos de esta enfermedad sobre el pulmón. En el presente estudio podemos destacar dos hallazgos importantes:

1. La DM se asoció con una menor función pulmonar, manifestada por disminución de la FVC y el FEV₁, lo que pudo corroborarse tanto en el análisis grupal como en el análisis de covarianza (valor significativamente menor de los interceptos).
2. La intensidad de la caída de la función pulmonar conforme avanzaba la edad fue similar entre los sujetos diabéticos y no diabéticos, ya que las pendientes en ambos grupos fueron similares.

Menor función pulmonar en diabéticos

La menor función pulmonar encontrada en pacientes diabéticos concuerda con diversos estudios.^{14-17,22-28} Por ejemplo, en un estudio transversal realizado en Dinamarca por Lange *et al.*²² los autores demostraron una disminución de las variables espirométricas entre 284 diabéticos tipo 2, siendo corroborado este hallazgo en los diabéticos de nuevo inicio reclutados durante la fase de seguimiento de esta población.^{15,23} A las mismas conclusiones llegaron los estudios transversales de Singh *et al.*²⁵ y de Davis *et al.*²⁸

Walter *et al.*²⁷ realizaron un análisis transversal de la población reclutada para el *Offspring Cohort of the Framingham Heart Study*, compuesta por 3,254 sujetos, de los cuales 289 fueron diabéticos. Estos autores encontraron que tanto la presencia de DM como un alto nivel de glucosa estaban asociados a una disminución de la función pulmonar, en especial en sujetos fumadores.

En un interesante trabajo publicado en 2002 por Engstrom *et al.*,²⁹ los investigadores estudiaron una población de Malmö, Suecia, seleccionando en forma aleatoria a 50% de los hombres que habían nacido en 1914. De la cohorte original de 703 sujetos, 382 se reexaminaron después de un seguimiento de 13 años, incluyendo 15 sujetos que en ese lapso habían desarrollado DM. Sus resultados mostraron que aquellos sujetos que en la evaluación inicial tenían menores valores de FVC y FEV₁ desarrollaron DM con mayor frecuencia, lo que podría sugerir que el deterioro de la función pulmonar ocurrió incluso antes de que fuera diagnosticada la DM. A una conclu-

sión similar llegó el estudio de Litonjua *et al.*,³⁰ quienes en la cohorte del *Normative Aging Study* encontraron que aquellos sujetos que estaban destinados a desarrollar DM (352 adultos) ya tenían disminución del FEV₁ y de la FVC desde 2.6 a 30.7 años antes de que se les diagnosticara esta enfermedad, en comparación con un grupo de controles pareados por edad y sexo que no desarrollaron DM.

Las causas del deterioro de las variables espirométricas en los pacientes diabéticos no se conocen con precisión. La espirometría es una maniobra en la que, además de la cooperación del sujeto, intervienen otros factores como la retracción elástica del pulmón, la resistencia de las vías aéreas, la obesidad, la capacidad contráctil de los músculos espiratorios, etc. En este sentido, se ha descrito que en la DM existe engrosamiento y fibrosis de la membrana basal endotelial,^{31,32} así como glucosilación de las proteínas estructurales de las paredes bronquiales y de la caja torácica,^{6,33} factores ambos que pueden incrementar la retracción elástica y la resistencia al flujo aéreo espirado. Adicionalmente, la neuropatía que se desarrolla en la DM, ya sea a nivel autonómico o del nervio frénico, podrían causar un aumento de la reactividad bronquial o disfunción de los músculos respiratorios, respectivamente.³⁴

Caída de la función pulmonar con la edad

Si bien parece claro que los pacientes diabéticos tienen menores valores espirométricos en comparación con sujetos no diabéticos, nuestro estudio sugiere que este deterioro no se profundiza más conforme avanza la edad, ya que el ritmo de caída de los valores espirométricos no fue diferente entre diabéticos y no diabéticos. Este hallazgo es similar a lo encontrado en una cohorte de pacientes con DM tipo 2, seguida por Lange *et al.* hasta por 15 años en el marco del *Copenhagen City Heart Study*. En el primer corte que hicieron a los cinco años de seguimiento incluyeron 9,051 sujetos no diabéticos, 200 sujetos con DM establecida y 125 sujetos que desarrollaron DM durante ese quinquenio.²³ Los autores encontraron que los sujetos que hacía poco habían desarrollado DM durante el periodo de observación tuvieron mayor declinación de la función respiratoria que los pacientes ya conocidos diabéticos, mientras que en estos últimos la declinación funcional respiratoria era similar a los sujetos no diabéticos. Ellos propusieron como posible explicación que en los pulmones de los pacientes diabéticos no tratados existe glucosilación de la colágena con formación de enlaces cruzados entre estas fibras, lo que ocasiona

cambios funcionales parecidos a los que ocurren en la fibrosis intersticial. De acuerdo con estos autores, dichos cambios serían más acelerados durante los primeros años de instalación de la DM, mientras que con el paso de los años la glucosilación de la colágena tendería a desacelerarse, alcanzando un equilibrio. Lo anterior explicaría por qué los pacientes con DM ya bien establecida tienen menor función pulmonar, pero la velocidad de declinación de la misma es igual que en los sujetos no diabéticos. Las conclusiones de este primer estudio se corroboraron después de haber completado un seguimiento de 15 años de esta cohorte, con un total de 17,506 sujetos participantes, de los cuales 266 sujetos eran diabéticos conocidos y 451 nuevos diabéticos.¹⁵ Una caída similar de la función pulmonar entre diabéticos y no diabéticos también fue observada por Primhak *et al.*⁸ entre pacientes con DM tipo 1.

Contrastando con los estudios anteriores, en el *Fremantle Diabetes Study* Davis *et al.*²⁸ realizaron espirometría a 125 pacientes con DM tipo 2, antes y después de siete años de seguimiento. Los autores encontraron que estos pacientes tenían una disminución de la FVC y del FEV₁ de 68 y 71 mL/año, respectivamente, cifras superiores a la declinación esperada para sujetos sanos no fumadores. Esta mayor disminución de la función pulmonar estuvo significativamente relacionada con las cifras de glucemia y con la hemoglobina glucosilada (HbA1c). Mediante extrapolación lineal de esta caída, los autores sugirieron que la función pulmonar empieza a disminuir entre uno y dos años antes del diagnóstico de la DM. Las posibles limitantes de este estudio son que no hubo un grupo control, y que no se describe con precisión la forma en que se reclutaron los pacientes para la segunda espirometría, ignorándose si pudo haber existido un sesgo de selección.

Influencia de otros factores

Años de evolución de la DM. En nuestro estudio los sujetos diabéticos tenían un promedio de nueve años de evolución con esa enfermedad, y no encontramos una asociación de esta variable con posible alteración de la espirometría. Esta asociación ha sido poco investigada en estudios previos, y los resultados han sido conflictivos. Por ejemplo, Mori *et al.*²⁴ encontraron que la menor función pulmonar de los diabéticos no estaba influida por la duración de la DM o la presencia de microangiopatía (que podría considerarse un indicador de DM de larga evolución), mientras que Marvisi *et al.*¹⁷ concluyeron que la función pulmonar en diabéticos con retinopa-

tía es similar a los que no tienen esta complicación. Estos dos estudios son congruentes con nuestros resultados. Por el contrario, Davis *et al.*¹⁶ enfatizan que la duración de la DM es un factor determinante en la progresión de las alteraciones espirométricas, siendo incluso más importante que el control de la glucemia.

Tabaquismo. Aunque nuestra hipótesis original era que el tabaquismo tendría un efecto aditivo o sinérgico sobre la caída de la función pulmonar provocada por la DM, en nuestros resultados no pudimos comprobar que este hábito tuviera una repercusión negativa sobre la función pulmonar del diabético. El fundamento de nuestra hipótesis era el bien conocido efecto nocivo del humo del tabaco para provocar una mayor declinación de las variables espirométricas conforme avanza la edad,^{18,35-39} en comparación con sujetos sanos no fumadores. Dentro de los primeros estudios que analizaron este aspecto, Tager *et al.*³⁶ analizaron el FEV₁ de 1,894 pobladores de Boston, Massachussets, que participaron en una o más de 10 encuestas anuales. Los autores encontraron que en los sujetos no fumadores la función pulmonar comenzaba a declinar aproximadamente a partir de los 35 años de edad, mientras que en los fumadores esta disminución iniciaba a partir de los 23 años. Sin embargo, la pendiente de esta caída fue aparentemente similar entre fumadores (25-30 mL/año) y no fumadores (20-30 mL/año). Sherrill *et al.*¹⁸ estudiaron 2,525 sujetos de la ciudad de Tucson, Arizona, en quienes demostraron que los fumadores tenían una mayor caída de la función pulmonar en comparación con sujetos no fumadores, pero que esta caída era más importante en los fumadores que ya presentaban síntomas respiratorios. Más aún, este mismo grupo de autores describieron posteriormente que aquellos sujetos que durante algún tiempo dejaron de fumar, pero que reiniciaron el hábito, tenían mucho más declinación del FEV₁ que los sujetos que continuaron fumando ininterrumpidamente.³⁹

Algunos de estos estudios han encontrado una asociación entre la intensidad del tabaquismo y los cambios espirométricos. Así, en un estudio longitudinal de seis años de duración, Xu *et al.*³⁷ realizaron espirometría en tres ocasiones a 8,191 sujetos, seleccionados de seis ciudades de los EUA. Estos autores encontraron que la declinación de la función respiratoria tenía una dependencia lineal con el número de cigarrillos fumados y con el número de paquetes-año. Por otro lado, el estudio de Camilli *et al.*,³⁵ efectuado en 1,705 adultos, mostró que la excesiva declinación de la función respiratoria en sujetos fumadores ocurría principalmente en aquellos que

fumaban más de 10 cigarrillos por día. Estos estudios podrían explicar, al menos parcialmente, nuestro hallazgo de que el tabaquismo no fue un factor adicional para que existiera mayor declinación espirométrica entre los individuos diabéticos, ya que nuestra población fumaba en promedio entre seis y siete cigarrillos diarios, y su índice tabáquico era sumamente bajo (alrededor de cuatro paquetes-año). Por lo tanto, la baja intensidad del tabaquismo entre los sujetos evaluados en nuestro estudio podría explicar la falta de efecto aditivo o sinérgico del tabaquismo con la DM.

Índice de masa corporal. En el presente estudio encontramos que entre los pacientes con DM había un mayor número de sujetos con sobrepeso u obesidad, lo que como grupo se reflejó en un promedio más elevado del índice de masa corporal. Se sabe que por sí mismo el sobrepeso o la obesidad se asocian con disminución de los valores espirométricos tanto en hombres como en mujeres.^{40,41} Por lo tanto, a primera vista podría sospecharse que el mayor índice de masa corporal de los diabéticos pudo haber sido un factor que explicara los bajos valores espirométricos encontrados en estos sujetos. Sin embargo, el análisis multivariado permitió descartar esta posibilidad. Un resultado similar al nuestro fue publicado por Maiolo *et al.*²⁶ En este trabajo los autores estudiaron 12 mujeres adultas con DM tipo 2 y obesidad, y las compararon con un grupo control pareado por edad, índice de masa corporal y hábito tabáquico. El FEV₁ fue significativamente menor en las pacientes diabéticas, a pesar de tener la misma cantidad de grasa troncal (analizada por absorciometría dual de rayos x) que las mujeres del grupo control, por lo que los autores dedujeron que el deterioro funcional respiratorio en la DM no se asocia al incremento de grasa o a la disminución de masa magra.

Posibles limitaciones del estudio

Aunque se intentó obtener una muestra homogénea en todos los aspectos, esto no se consiguió totalmente, ya que en general predominaron las mujeres en relación con los hombres (1.7:1), y entre las mujeres la mayoría eran no fumadoras (80%), mientras que entre los hombres la mayoría tenía hábito tabáquico (69%). Es muy probable que esta disparidad refleje, al menos en parte, las características epidemiológicas de la DM y el tabaquismo en México. Al analizar las consultas de medicina familiar de primera vez otorgadas por el IMSS a nivel nacional en el año 2000, encontramos que en 38,681 se hizo el diagnóstico de DM, siendo la mayoría en mujeres,

con una relación 1.4:1 (datos no publicados). Por otro lado, el mayor predominio de las mujeres entre el grupo no diabético probablemente se debió a que este grupo estuvo integrado principalmente por personas que acompañaban a algún familiar enfermo a consulta, y es lógico suponer que por razones laborales las mujeres desempeñan el papel de acompañantes con mayor frecuencia que los hombres. En relación con el tabaquismo, la Encuesta Nacional de Adicciones efectuada en 1993 encontró que 25.1% de la población mexicana adulta tenía este hábito, siendo alrededor de 68.6% del sexo masculino,⁴² cifras que pueden explicar el por qué reclutamos más pacientes no fumadores que fumadores.

Por otro lado, en el grupo control la diabetes se descartó solamente con bases clínicas, por lo que inadvertidamente podrían haberse incluido sujetos diabéticos no diagnosticados. Sin embargo, en México la Encuesta Nacional de Salud 2000 detectó que la proporción de sujetos mayores de 20 años de edad con sospecha de diabetes no diagnosticada (glucemia casual ≥ 200 mg/mL o en ayuno ≥ 126 mg/mL) fue de 1.7%,⁴³ cifra que en nuestro estudio equivale a dos sujetos. Por consiguiente, este sesgo de selección, de existir, sería sumamente bajo.

Una limitación inherente al diseño del estudio es el posible sesgo de supervivencia, es decir, que los sujetos estudiados no representen realmente a todas las edades debido al fallecimiento de aquellos con mayor gravedad de la enfermedad (incluyendo menor función pulmonar). Para evitar este sesgo lo ideal hubiera sido realizar un estudio longitudinal, en el que la cohorte de individuos fuera seguida con espirometrías repetitivas durante un tiempo prolongado.

En relación con las cifras de glucosa encontrada entre los pacientes diabéticos, éstas fueron de alrededor de 165 mg/dL, lo que sugiere que la mayoría de dichos pacientes tenía un control relativamente adecuado de su glucemia. Sin embargo, es muy cuestionable que una glucemia aislada pueda reflejar el estado metabólico de la DM a largo plazo, y una medición que podría dar mayor información sobre este aspecto es la hemoglobina glucosilada (HbA1c). Desafortunadamente no se realizó la determinación de esta variable.

CONCLUSIONES

En conclusión, nuestros resultados sugieren que en población adulta la DM ocasiona una disminución de los valores de FVC y FEV₁, en comparación con los sujetos no diabéticos. Sin embargo, la velocidad con que disminuye la función pulmonar confor-

me avanza la edad es similar entre los pacientes diabéticos y los sujetos no diabéticos. El número de años de ser diabético no parece influir sobre la función pulmonar. Lo anterior concuerda con la sugerencia hecha por otros autores de que la afectación funcional respiratoria en el paciente diabético se establece principalmente en los años previos al diagnóstico de esta enfermedad. Aparentemente el tabaquismo no incrementó el deterioro de la función respiratoria.

REFERENCIAS

- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-20.
- Powers AC. Diabetes mellitus. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL (Edi.). *Harrison's principles of internal medicine*. 16a. ed. New York: McGraw Hill; 2004, p. 2152-80.
- Paul RG, Bailey AJ. Glycation of collagen: the basis of its central role in late complications of ageing and diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 1996; 28: 1297-1310.
- Sandler M. Is the lung a "target organ" in diabetes mellitus? *Arch Intern Med* 1990; 150:1385-8.
- Chan E, Welsh C. Geriatric respiratory medicine. *Chest* 1998; 114: 1704-33.
- Schuyler MR, Niewoehner DE, Inkley SR, Kohn R. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 37-41.
- Schnapf BM, Banks RA, Silverstein JH, Rosenbloom AL, Chessown SE. Pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus with limited joint mobility. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 930-2.
- Primhak RA, Whincup G, Tsanakas JN, Milner RD. Reduced vital capacity in insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1987; 36: 324-36.
- Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 223-9.
- Bell D, Collier A, Matthews DM, Cooksey EJ, McHardy GJ, Clarke BF. Are reduced lung volumes in IDDM due to defect in connective tissue? *Diabetes* 1988; 37: 829-31.
- Britton J. Is the carbon monoxide transfer factor diminished in the presence of diabetic retinopathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus? *Eur Respir J* 1988; 1: 403-5.
- Cooper BG, Taylor RG, Alberti MM, Gibson GJ. Lung function in patients with diabetes mellitus. *Respir Med* 1990; 84: 235-9.
- Innocenti F, Fabbri A, Anichini R, Tuci S, Pettina G, Vannucci F, De Giorgio LA, Seghieri G. Indications of reduced pulmonary function in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 25: 161-8.
- Barret-Connor E, Frette C. NIDDM, impaired glucose tolerance, and pulmonary function in older adults. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1441-4.
- Lange P, Parner J, Schnohr P, Lensen G. Copenhagen city heart study: Longitudinal analysis of ventilatory capacity in diabetic and nondiabetic adults. *Eur Respir J* 2002; 20: 1406-12.
- Davis TM, Knuiman M, Kendall P, Vu H, Davis WA. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50: 153-9.
- Marvisi M, Bartolini L, Del Borrello P, Brianti M, Marani G, Guariglia A, et al. Pulmonary function in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Respiration* 2001; 68: 268-72.
- Sherril DL, Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B. Smoking and symptom effects on the curves of lung function growth and decline. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 17-22.
- American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1286-96.
- Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 179-87.
- Pérez-Padilla JR, Regalado-Pineda J, Vázquez-García JC. Reproducibilidad de espirometrías en trabajadores mexicanos y valores de referencia internacionales. *Salud Pública Mex* 2001; 43: 113-21.
- Lange P, Groth S, Kastrup J, Mortensen J, Appleyard M, Ny-bone J. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur Respir J* 1989; 2: 14-19.
- Lange P, Groth S, Mortensen S. Diabetes mellitus and ventilatory capacity: a five year follow up study. *Eur Respir J* 1990; 3: 288-92.
- Mori H, Okubo M, Okamura M, Yamane K, Kado S. Abnormalities of pulmonary function in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Intern Med* 1992; 31: 189-93.
- Singh S, Sircar SS, Singh KP. Are ventilatory impairments related to early onset and long history of diabetes? *J Indian Med Assoc* 1995; 93: 458-9.
- Maiolo C, Mohamed EI, Di DN, Pepe M, Perriello G, De LA. Body composition and pulmonary function in obese type 2 diabetic women. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15: 20-5.
- Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. Association between glycemic state and lung function in the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 911-16.
- Davis WA, Knuiman M, Kendall P, Grange V, Timothy ME. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 752-7.
- Engstrom G, Lind P, Hedblad B, Wollmer P, Stavenow L, Janzon L, Lindgarde F. Lung function and cardiovascular risk relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation* 2002; 106: 2555-61.
- 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.
- Fariña F, Furió V, Fernandez-Aceñero MJ. Nodular fibrosis of the lung in diabetes mellitus. *Virchows Arch* 1995; 427: 61-3.
- Weynand B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration* 1999; 66: 14-19.
- Soulis L, Thallas V, Youssef S, Gilbert RE, McWilliam. Advanced glycation end products and their receptors co-localise in rat organs susceptible to diabetic microvascular injury. *Diabetologia* 1997; 40: 619-28.
- Villa MP, Cacciari E, Bernardi F, Cicognani A, Salardi S, Zappulla F. Bronchial reactivity in diabetic patients. Relationship to duration of diabetes and degree of glycemic control. *Am J Dis Child* 1988; 142: 726-9.
- Camilli AE, Burrows B, Knudson RJ, Lyle SK, Lebowitz MD. Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults. Effects of smoking and smoking cessation. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 794-9.
- Tager IB, Segal M, Speizer FE, Weiss ST. The natural history of forced expiratory volume. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 837-49.

37. Xu X, Dockery DW, Ware JH, Speizer FE, Ferris BG Jr. Effects of cigarette smoking on rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment. *Am Rev Respir Dis* 1992; 148: 1345-8.
38. Sherrill DL, Holberg CJ, Enright PL, Lebowitz MD, Burrows B. Longitudinal analysis of the effects of smoking onset and cessation on pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 591-7.
39. Sherrill DL, Enright P, Cline M, Burrows B, Lebowitz MD. Rates of decline in lung function among subjects who restart cigarette smoking. *Chest* 1996; 109:1001-5.
40. Canoy D, Luben R, Welch A, Bingham S, Wareham N, Day N, Khaw KT. Abdominal obesity and respiratory function in men and women in the EPIC-Norfolk Study, United Kingdom. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1140-9.
41. Lazarus R, Sparrow D, Weiss T. Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function. The Normative Aging Study. *Chest* 1997; 111: 891-8.
42. Dirección General de Epidemiología. Encuesta Nacional de Adicciones. México: Secretaría de Salud; 1993.
43. Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C, Cravioto P, López P, Hernández M, Tapia R, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2. La salud de los adultos. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2003.

Reimpresos:

Dr. Mario H. Vargas

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Tlalpan 4502,
14080, México, D.F.
Tel.: (55)5665-0043, fax: (55)5665-4623
Correo electrónico: mhvargasb@yahoo.com.mx

*Recibido el 9 de marzo de 2005.
Aceptado el 12 de diciembre de 2005.*

www.medigraphic.com