



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Medicina**



**Facultad de Medicina**

**Evaluación de la integridad de la membrana alveolo-capilar en pacientes adultos con diagnóstico de asma asociado a diabetes mellitus tipo 2.**

**TESIS**

**Para obtener el título de:**

**Especialista en Endocrinología**

**PRESENTA**

**Dra. Dulce Abril Mena Orozco**

**Director de Tesis**

**Dra. Paloma Almeda Valdés**

**Ciudad de México, Febrero 2019**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Evaluación de la integridad de la membrana alveolo-capilar  
en pacientes adultos con diagnóstico de asma asociado a  
diabetes mellitus tipo 2**



**Dra. Paloma Almeda Valdés**  
Asesor Clínico  
Especialidad en Medicina Interna  
Especialidad en Endocrinología  
Profesor Adjunto del Curso de Endocrinología  
Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad de Diabetes y Metabolismo



**Dr. Francisco Javier Gómez Pérez**  
Profesor Titular del Curso de Endocrinología  
Jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



**Dr. Sergio Ponce De León Rosales**  
Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

## ÍNDICE

I. Introducción.....	5
II. Marco teórico .....	5
III. Planteamiento del problema .....	8
IV. Justificación .....	8
V. Hipótesis.....	8
VI. Objetivos.....	9
VII. Material y métodos.....	10
VIII. Resultados.....	13
IX. Discusión.....	18
X. Conclusiones.....	18
XI. Anexos:.....	19
Bibliografía.....	20

## **Evaluación de la integridad de la membrana alveolo-capilar en pacientes adultos con diagnóstico de asma asociado a diabetes mellitus tipo 2.**

### **RESUMEN.**

#### **Introducción.**

La inflamación y el estrés oxidativo son vías comunes involucradas en las enfermedades crónico-degenerativas como la obesidad, diabetes mellitus y el asma. Los pacientes con diabetes cursan con un estado inflamatorio y de estrés oxidativo crónico secundario a las proteínas modificadas por los productos de glicación avanzada con la subsecuente síntesis de mediadores inflamatorios y el eventual daño a la membrana alveolo-capilar.

**Objetivo:** Medir y correlacionar la concentración y glicación de la proteína CC16 en muestras de suero, esputo inducido y condensado de aire espirado en sujetos adultos con asma asociada a sobrepeso u obesidad grado I con y sin diabetes mellitus tipo 2.

**Material y métodos:** estudio transversal, comparativo y descriptivo. A un total de 109 pacientes se les aplicó un cuestionario de síntomas respiratorios, se les realizaron pruebas de función respiratoria, medición de marcadores de: estrés oxidativo, inflamación, disfunción endotelial, y medición de la proteína CC 16.

**Resultados:** En el trinomio diabetes mellitus/asma/sobrepeso-obesidad se encontraron los menores niveles promedio de la proteína CC-16 = 7.41, P 0.040 y una menor FVC % predicho, promedio = 83%, P 0.0016.

**Conclusiones:** la concentración sérica de CC-16 se encontró disminuida en el trinomio diabetes/asma/sobrepeso-obesidad y existe también una tendencia a que la DLCO sea más baja, lo cual indica que, estas comorbilidades afectan la integridad de la membrana alveolo- capilar.

## **I. INTRODUCCIÓN**

La diabetes mellitus, caracterizada por hiperglucemia sanguínea persistente, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Un informe reciente publicado por la Organización Mundial de la Salud revela que hubo 1,6 millones de muertes causadas por diabetes en 2016, frente a 1,0 millones (2,0%) en 2000. La principal causa de muerte en los pacientes con diabetes mellitus corresponde a las complicaciones inducidas por la glucotoxicidad. Ahora hay cada vez más pruebas que demuestran que el pulmón también es uno de los órganos diana de la microangiopatía diabética en pacientes con DM tipo 1 o tipo 2.

## **II. MARCO TEÓRICO**

La diabetes y la resistencia a la insulina se asocian con disminución de la función pulmonar, y algunos estudios también han encontrado una relación entre la resistencia a la insulina y la función pulmonar en personas sin diabetes, incluso después de controlar el índice de masa corporal (IMC). Por otra parte, se ha reportado que los niños con diagnóstico de asma tienden a tener niveles más altos de triglicéridos séricos y tasas más altas de resistencia a la insulina, independientemente de su masa corporal <sup>(1)</sup>.

La diabetes es un trastorno micro y macrovascular con efectos secundarios en muchos órganos. Las complicaciones pulmonares de la Diabetes Mellitus han sido mal caracterizadas, con resultados contradictorios. La red capilar alveolar en el pulmón es una gran unidad microvascular y puede verse afectada por la microangiopatía. Sin embargo, debido a su gran reserva, se puede tolerar una pérdida sustancial del lecho microvascular sin desarrollar disnea. Como resultado, la microangiopatía diabética pulmonar puede ser poco reconocida clínicamente.

La disminución de la retracción elástica, reducción del volumen pulmonar, menor rendimiento del funcionamiento de los músculos respiratorios, la inflamación crónica de bajo grado, la disminución de la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono, y la neuropatía autonómica que involucra músculos respiratorios, son algunos de los cambios importantes que ocurren en Diabetes Mellitus.

A pesar de la naturaleza poco clara, la relación entre la Diabetes Mellitus y las pruebas de función pulmonar sigue siendo importante debido a las posibles implicaciones

epidemiológicas y clínicas. La pérdida de la reserva pulmonar puede llegar a ser clínicamente importante.

Se ha documentado, en diferentes estudios, que los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 tienen un mayor riesgo de padecer varias afecciones pulmonares como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis y neumonía. Sonoda, et al. en un estudio prospectivo, encontraron que, los individuos con diabetes tenían un riesgo 1,6 veces mayor de deterioro de la función pulmonar, de tipo restrictivo, que los que no tenían diabetes, después de ajustar por sexo, edad, altura, obesidad abdominal, tabaquismo, hábitos de ejercicio, presión arterial sistólica, colesterol HDL, proteína C reactiva y función pulmonar basal, por el contrario, las personas con diabetes no tenían un riesgo significativamente mayor de deterioro de la función pulmonar de tipo obstructivo <sup>(2)</sup>.

La fisiopatología de la reducción de la función pulmonar en Diabetes Mellitus, sigue siendo un tema de investigación interesante. La mecánica pulmonar normal y el intercambio de gases están influenciados por la integridad del tejido conectivo pulmonar y la microvasculatura, que en Diabetes Mellitus se ven afectados por la glicación no enzimática de los componentes estructurales y la microangiopatía, asociados a inflamación crónica y neuropatía autonómica, provocando un patrón restrictivo en las pruebas de función pulmonar <sup>(3)</sup>. Por ejemplo, de acuerdo a ensayos clínicos controlados, los pacientes con diabetes presentan anomalías en la función pulmonar tales como la disminución de la capacidad vital, la capacidad pulmonar total, la capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DLCO), la captación máxima de oxígeno y la fuerza muscular inspiratoria que se han relacionado con el envejecimiento prematuro del pulmón <sup>(4-7)</sup>. Lo anterior asociado a la hiperglucemia de larga duración, que desencadena la regulación positiva de una variedad de vías, incluido el estrés oxidativo, la glicación no enzimática de las proteínas, la vía del poliol y la producción de sorbitol, la vía NF-κB y la activación de la ruta de la proteína cinasa C <sup>(8)</sup>.

La obesidad, estrechamente relacionada al desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2, también impacta en la función pulmonar, en relación a los mecanismos inflamatorios implicados: la adiposidad visceral se asocia con una mayor expresión de múltiples mediadores solubles que amplifican y propagan la inflamación a nivel local y sistémico. Esta función implica el reclutamiento de células inflamatorias por las quimiocinas y la

síntesis directa predominantemente de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. La alteración resultante del equilibrio entre las vías inmunomoduladoras Th1 y Th2, que favorece a esta última, se ha formulado como uno de los mecanismos mediante los cuales la obesidad podría aumentar el riesgo de asma o modificar el fenotipo del asma. Por otra parte, ya que un aumento del IMC conduce a cambios en las vías respiratorias, los cambios más importantes que se observan con un aumento del IMC ocurren en los volúmenes pulmonares. Hay reducciones significativas en la capacidad residual funcional (FRC) y el volumen de reserva espiratoria (ERV). En general, estos cambios sólo se hacen evidentes cuando los pacientes alcanzan un IMC mayor de 30. En este nivel de obesidad, el FRC y el ERV son el 75% y el 45%, respectivamente, de los sujetos con un IMC de 20. Además, los pacientes con IMC más de 30 desarrollan cambios leves en la capacidad pulmonar total, capacidad vital pulmonar y el volumen residual. Con un IMC aumentado, puede haber disminuciones proporcionales tanto en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) como en la capacidad vital forzada (CVF), o una reducción más profunda de la FVC, que da como resultado un FEV1/FVC normal o incrementado. Sin embargo, debido a que los individuos obesos respiran a volúmenes pulmonares más bajos, el estrechamiento resultante de las vías respiratorias puede contribuir a aumentar la reactividad de las vías respiratorias <sup>(9)</sup>.

Se sabe que el epitelio pulmonar se mantiene y se repara en la mayoría de las ocasiones por una reserva abundante y ampliamente distribuida de células progenitoras facultativas. Ejemplos de estos dos tipos de estirpe celular son las células de Club y la célula alveolar tipo II <sup>(10)</sup>. La proteína CC 16, es una neumoproteína homodimérica secretada principalmente por las células de club a lo largo del árbol traqueobronquial, difunde pasivamente en el torrente sanguíneo y se elimina rápidamente por filtración glomerular, por lo que se puede medir en la circulación. Aunque se desconoce la función exacta de CC-16, se sugiere ser un mediador protector en el proceso inflamatorio de la vía aérea y que tiene efectos protectores del estrés oxidativo en el tracto respiratorio. El nivel sérico de CC-16 se considera un biomarcador sensible de la integridad del epitelio de las vías respiratorias; además de ser una prueba sensible para detectar daño temprano en el epitelio respiratorio <sup>(11)</sup>.

Bioquímicamente se conoce que la hiperglucemia sostenida da lugar a la reacción de Maillard, la cual conlleva a la formación de productos de glicación avanzada <sup>(12)</sup>. Matsue y col. <sup>(13)</sup> mostraron que las proteínas modificadas por estos productos, se acumularon

en las muestras de pulmón de pacientes con daño alveolar difuso así como en las muestras de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, por lo que es de sospechar que la interacción asma-diabetes podría incrementar el daño al epitelio alveolar derivado del daño por inflamación y glicación, originando una serie de cambios que pueden contribuir a la fragilidad epitelial, incrementando su permeabilidad y el riesgo a infecciones pulmonares además de la potencial depleción de este tipo celular. Derivado de los antecedentes descritos, es de nuestro interés determinar las concentraciones de la proteína CC16 así como su grado de glicación en muestras de suero, en esputo inducido y condensado de aire espirado de pacientes con diagnóstico de asma asociado con y sin diabetes mellitus tipo 2, con la finalidad de aportar nueva evidencia que apoye la utilización de la proteína CC16 como un biomarcador de daño pulmonar temprano.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El incremento en la incidencia de enfermedades crónico-degenerativas tiene un impacto negativo en la salud y en la economía del país. Recientemente se ha evidenciado que tanto la diabetes mellitus como la obesidad impactan negativamente la función pulmonar. Los estudios realizados en diversas partes del mundo no son hasta el momento consistentes y mucho menos han estudiado el impacto que tienen tanto la diabetes como el sobrepeso y/o la obesidad sobre la fisiopatología y control del asma. Esta asociación podría incrementar el impacto negativo que tienen estas enfermedades de forma aislada sobre la calidad de vida de los pacientes y posiblemente incrementar el riesgo para el desarrollo de EPOC y/o fibrosis pulmonar derivado del estrés oxidativo e inflamación perenemente aumentada que sufren estos pacientes.

### **IV. JUSTIFICACIÓN**

Diabetes y obesidad impactan negativamente la función pulmonar. No hay suficientes estudios sobre el mecanismo por el cual la diabetes altera la función respiratoria, lo que puede disminuir la calidad de vida e incrementar el riesgo de enfermedades pulmonares crónicas. Por lo tanto, es de nuestro interés evaluar el impacto que tiene dicha asociación en la integridad de la membrana alveolo-capilar con la finalidad de realizar un diagnóstico temprano y eficaz del daño pulmonar en el binomio diabetes y obesidad.

### **V. HIPOTESIS.**

La integridad de la membrana alveolo-capilar evaluada por la medición de la concentración sérica de la proteína CC16 y la difusión de monóxido de carbono (DLCO),

como marcadores subrogados, estarán más disminuidos en individuos que presenten de forma conjunta el trinomio (asma, diabetes y obesidad) comparado con aquellos que sólo presenten una o dos de estas entidades.

## **VI. OBJETIVOS**

### OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la integridad de la membrana alveolo-capilar mediante la medición de la concentración sérica de la proteína CC16, y la difusión de monóxido de carbono (DLCO) como marcadores subrogados en todos los grupos de estudio.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Medir y correlacionar la concentración de proteína CC16 en muestras de suero, esputo inducido y condensado de aire espirado entre los grupos.
2. Evaluar el estado de estrés oxidativo e inflamatorio en cada uno de los grupos a través de los siguientes indicadores: glutatión peroxidasa (GPx), paroxonasa (PON-1), superóxido dismutasa (SOD), catalasa (Cat), transferasas de glutatión (GST), mieloperoxidasa (MPO), sulfidrilos totales, malondialdehído (MDA), determinación de grupos carbonilo, interleucina 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleucina 6 (IL-6), interleucina 5 (IL-5), interleucina 8 (IL-8) e interleucina 10 (IL-10), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), eotaxina, proteína C reactiva (CRP) y la concentración de la proteína de las células de Club (CC16).

Medir la concentración en esputo y condensado de aire espirado de interleucinas: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-5, IL-8 e IL-10; TNF- $\alpha$ , eotaxina, y de CC16.

Evaluar los marcadores de disfunción endotelial como molécula de adhesión vascular celular (VCAM), intercelular (ICAM), hemo-oxigenasa 1 (HO-1), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) e inhibidor del activador de plasminógeno 1.

3. Evaluar las concentraciones de hemoglobina glicada (HbA1c) y de insulina en cada uno de los grupos.
4. Evaluar la función pulmonar mediante espirometría con broncodilatador, óxido nítrico en aire espirado y prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO) en los grupos.

## VII. MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio:** estudio transversal, comparativo y descriptivo.

### **Metodología.**

Los pacientes se seleccionaron de la base de datos de la clínica de asma del INER y de la consulta externa de Diabetes y Neumología del INCMNSZ.

Previa firma del consentimiento informado, se les aplicó un cuestionario estandarizado de síntomas respiratorios y fueron citados en una ocasión en la Unidad de Investigación del INER para realizar: medición de variables antropométricas, radiografía de tórax y toma de muestra sanguínea en el laboratorio clínico. Así como las pruebas de espirometría con broncodilatador, fracción espirada de óxido nítrico y monóxido de carbono así como la difusión de monóxido de carbono (DLCO) y captación de condensado de aire espirado.

Las muestras obtenidas se procesaron en el laboratorio de bioquímica de la Escuela Superior de Medicina del IPN así como en el Laboratorio de Investigación en Bioquímica y Medicina Ambiental del INER.

### **Criterios de inclusión.**

Adultos, ambos sexos, edad de 30 – 65 años, residentes de la Ciudad de México o área metropolitana, categorizados en 6 grupos:

#### **Grupo I: control.**

Sujetos con IMC entre 18 y 24.9 kg/m<sup>2</sup>, sin diabetes y sin asma.

#### **Grupo II: sobrepeso u obesidad.**

Sujetos con IMC entre 25 y 34.9 kg/m<sup>2</sup>, sin diabetes y sin asma

#### **Grupo III: Diabetes Mellitus tipo 2 + sobrepeso u obesidad grado I.**

Sujetos con IMC entre 25 y 34.9 kg/m<sup>2</sup>, sin asma.

HbA1c igual o menor a 9%

**Grupo IV:** Sujetos con diagnóstico médico de asma moderada-persistente a grave-persistente (de acuerdo a GINA 2018)\*, con sobrepeso u obesidad grado I.

IMC entre 25-34.9 Kg/m<sup>2</sup>, sin diabetes.

**Grupo V:** Sujetos con diagnóstico médico de asma moderada-persistente a grave-persistente (GINA, 2018) y diabetes mellitus tipo 2, con sobrepeso u obesidad grado I

IMC entre 25-34.9 kg/m<sup>2</sup>.

HbA1c igual o menor a 9%.

**Grupo VI:** Sujetos con diagnóstico médico de asma moderada-persistente a grave-persistente (GINA, 2018).

IMC entre 18-24.9 kg/m<sup>2</sup>, sin diabetes y sin sobrepeso u obesidad.

\*El asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por limitación al flujo aéreo, sibilancias, disnea y tos que varían en el tiempo e intensidad. Para realizar el diagnóstico se requiere la historia de síntomas respiratorios, así como de la presencia de reversibilidad a la limitación al flujo aéreo confirmada por espirometría.

**Criterios de exclusión.**

Historia de tabaquismo.

Infección respiratoria 6 semanas previas o crisis asmática 1 mes previo.

Historia de Tuberculosis o Tuberculosis activa.

Embarazo o lactancia.

Consumo de β-bloqueadores, metildopa, derivados de xantinas o esteroides orales.

Tasa de filtrado glomerular <60 ml/min (CKD-EPI) y/o albuminuria gravemente incrementada (≥300 mg/24 h).

Complicaciones macrovasculares.

Hemoglobina glucosilada mayor a 9.

Enfermedad tiroidea no controlada.

**Criterios de eliminación.**

Que no se contara con el 75% de las variables de interés.

Retiro del consentimiento para participar en el estudio.

### **Análisis estadístico:**

Para conocer la normalidad de la distribución de los datos se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk.

Las variables dimensionales se describieron como promedio  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana (percentiles 25-75%), según la distribución paramétrica o no paramétrica, respectivamente.

Las variables nominales se reportaron como frecuencias y porcentajes.

Las diferencias entre los grupos, en el caso de variables dimensionales fueron comparadas mediante la prueba de ANOVA de una vía o Kruskal Wallis, para las variables nominales se analizó mediante la  $\chi^2$  (de Pearson) y la magnitud de la asociación se realizó mediante prueba de razón de momios (RM).

Se llevó a cabo un análisis de correlación considerando nuestro parámetro de interés (CC16) con el resto de las variables tanto espirométricas como bioquímicas con coeficientes de correlación.

Se correlacionó el grado de daño por estrés oxidativo (MDA, carbonilos), inflamatorio (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-5, IL-8 IL-10; así como TNF- $\alpha$ , CCL11 y CRP) y la actividad enzimática (GPx, PON-1, SOD, Cat, GST, MPO) con los resultados obtenidos en suero, esputo inducido y condensado de aire espirado en cada uno de los grupos.

Se realizó un análisis estratificado para determinar posibles factores bioquímicos y gasométricos que alteran la integridad de la membrana alveolo-capilar, mediante prueba de Mantel-Haenszel.

Se realizó ajuste por el tratamiento previo para asma.

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico Stata V.12 y el programa Excel de Windows Microsoft Office 2010. La significancia estadística se consideró con un valor de  $p < 0.05$ .

## Tamaño de la muestra

Fórmula de comparación de medias: error  $\alpha= 0.05$ , error  $\beta= 0.20$  (poder= 80%) con datos de mediciones previas de CC16: promedio 12.8  $\mu\text{g/l}$ , DE 1.88 y diferencia entre grupos de 1  $\mu\text{g/l}$  (11).

$$n = \frac{2S^2(Z\alpha + Z\beta)^2}{\Delta^2} = \frac{2(1.88)^2(1.96 + 0.84)^2}{1} = 50 \text{ individuos.}$$

## VIII. RESULTADOS.

En este estudio se encontraron niveles superiores de proteína C reactiva, en el trinomio asma, diabetes, sobrepeso/obesidad, con significancia estadística ( $P= 0.001$ ). Los pacientes con diabetes y sobrepeso u obesidad, presentaron niveles similares (Gráfico 1).

En las pruebas de función respiratoria se evidenció una disminución significativa de la capacidad vital forzada, con tendencia a una leve disminución de FEV1, en el trinomio: diabetes, asma, sobrepeso/ obesidad (gráfico 2)

Se observó una tendencia al aumento de malondialdehído en el trinomio, aunque sin significancia estadística (tabla 3).

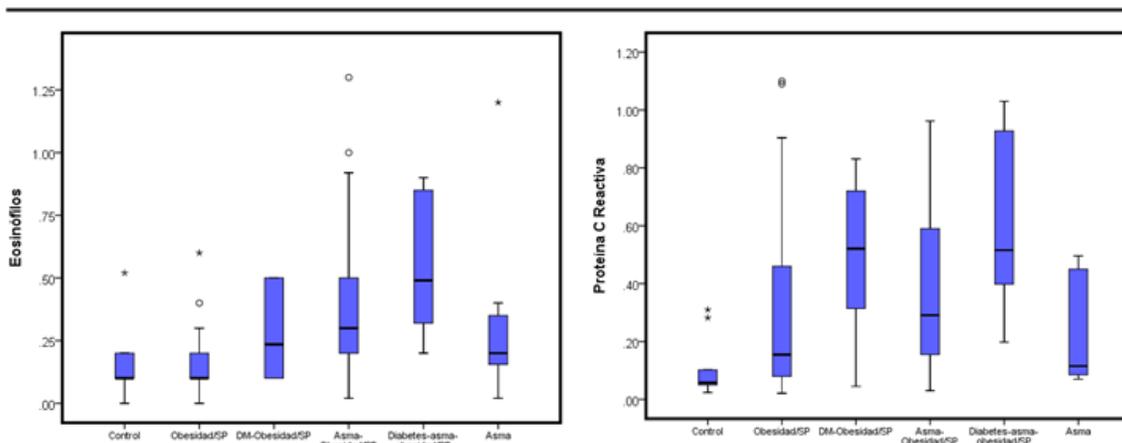
La concentración sérica de CC-16 se encontró significativamente disminuida ( $P = 0.040$ ) en el trinomio diabetes/asma/ sobrepeso-obesidad (gráfico 5) y existe también una tendencia a que la DLCO sea más baja (tabla 2).

**Tabla 1: Características clínicas y bioquímicas de la población (n= 109):**

	Control (n=9)	Obesidad-SP (n=34)	Diabetes/Obesidad-SP (n=7)	Asma/Obesidad-SP (n=45)	Diabetes/Asma / Obesidad-SP (n=7)	Asma (n=7)	p
Sexo							
Hombre	7 (77.8%)	23 (67.6%)	4 (57.1%)	31 (68.9%)	7 (100%)	6 (85.7%)	0.445
Mujer	2 (22.2%)	11 (32.4%)	3 (42.9%)	14 (31.1%)	0	1 (14.3%)	
Edad, años	47 (31-57.5)	45.5 (35.7-49)	53 (46-54)	45 (40.5-53.5)	53 (51-64)	55 (31-63)	0.099
Cuello, cm	31.2 (28.5-36.2)	37 (35-38.5)	37 (35.5-45)	36 (35-41.5)	37 (35.5-40)	32 (29.5-34.5)	0.004
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	24.2 (23.4-24.9)	29.4 (26.9-32.1)	31.6 (29.2-32.8)	30.4 (27.6-34)	31.7 (27-33.2)	22.1 (20.7-24.5)	Menor a 0.001
Cintura (cm)	76 (73-80)	96 (89-101)	103 (94-112)	100 (91-108)	97 (89-105)	77 (75-78.5)	Menor a 0.001
Masa grasa, %	35.8 (23.3-40.7)	39.9 (31.6-46.7)	44.4 (35.3-45.9)	40.7 (36.3-46.1)	47.5 (36.5-50.7)	42.6 (29.7-43.3)	0.457
TAS, mmHg.	115 (110-120)	120 (110-121.5)	122.5 (120-130)	120 (120-128.7)	130 (120-130)	120 (90-125)	0.035
TAD, mmHg	80 (70-80)	80 (77.5-85)	80 (80-82.5)	80 (70-85)	80 (70-80)	70 (60-80)	0.095
TG, mg/dl	140 (71.5-172)	148 (116.5-228)	231 (156-285)	162 (116-260)	212 (128-346)	86 (76-94)	0.614
CT, mg/dl	228 (185.5-281)	187 (167.7-216.2)	254 (181-285)	204 (186.5-236)	172 (149-212)	202 (150-241)	0.069
HDL, mg/dl	46 (42.5-74.5)	40 (36-47.2)	35 (34-53)	41 (37-49)	42 (36-51)	63 (54-71)	0.025
LDL, mg/dl	144 (112-177)	117 (102.5-139.7)	150 (125-169)	133 (99.5-157)	99 (77-153)	116 (80-160)	0.309
Glucosa, mg/dl	93 (90.5-96.5)	95 (90.7-100)	130 (112-160)	98 (92.2-102.2)	125 (96-170)	90 (78-98)	menor 0.001
Creatinina, mg/dl	0.82 (0.72-0.96)	0.75 (0.66-0.94)	0.85 (0.72-1.11)	0.75 (0.65-0.89)	0.79 (0.61-0.99)	0.74 (0.59-0.9)	0.442
HbA1c, %	5,5 (5.2-5.9)	5.5 (5.3-5.9)	6.6 (5.9-8.0)	5.6 (5.3-5.8)	6.6 (6.2-8.2)	5.3 (5.1-5.6)	Menor a 0.001

**Gráfico 1: Marcadores de inflamación**

	Control (n=9)	Obesidad-SP (n=34)	Diabetes/Obesidad-SP (n=7)	Asma/Obesidad-SP (n=45)	Diabetes/Asma/ Obesidad-SP (n=7)	Asma (n=7)	p
Eosinófilos	100 (75-200)	100 (100-200)	235 (100-500)	300 (180-535)	490 (200-900)	200 (110-400)	Menor a 0.001
PCR	0.058 (0.046-0.192)	0.155 (0.078-0.470)	0.521 (0.168-0.800)	0.291 (0.153-0.595)	0.516 (0.316-0.956)	0.115 (0.081-0.461)	0.001



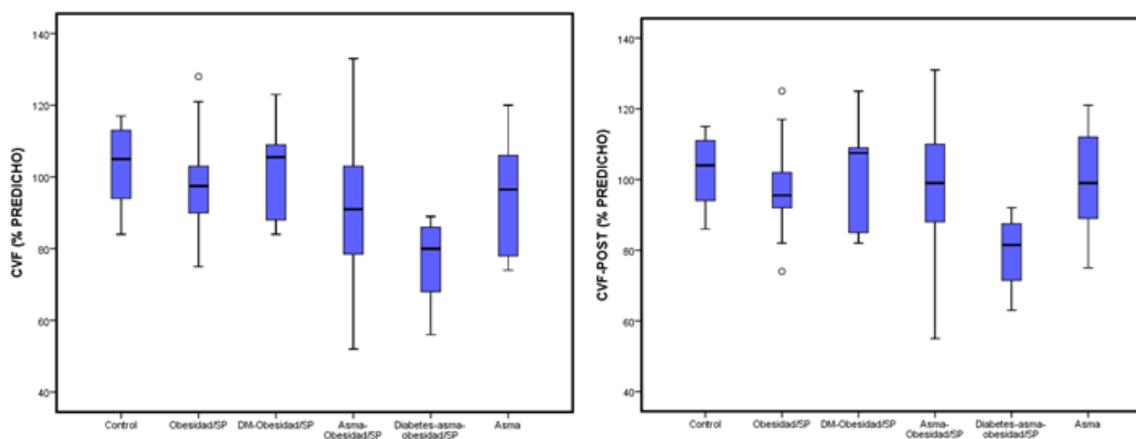
**Tabla 2: Pruebas de función respiratoria:**

	Control (n=4)	Obesidad-SP (n=20)	Diabetes/Obesidad -SP (n=6)	Asma/Obesidad -SP (n=24)	Diabetes/Asma / Obesidad-SP (n=8)	Asma (n=7)	p
DLCO-%	107 (103-122)	107.5 (95.2-115.7)	105 (92-112)	101.5 (84.7-112.2)	100 (65-103)	108 (72-133)	0.463
Diaj-%	25.4 (22.3-29)	25 (23.2-35)	29.9 (24.5-30.5)	25 (20.31.5)	21 (14-22.6)	25.1 (13.4-32.8)	0.144

DLCO: Difusión de monóxido de carbono. Diaj: DLCO ajustado por altitud.

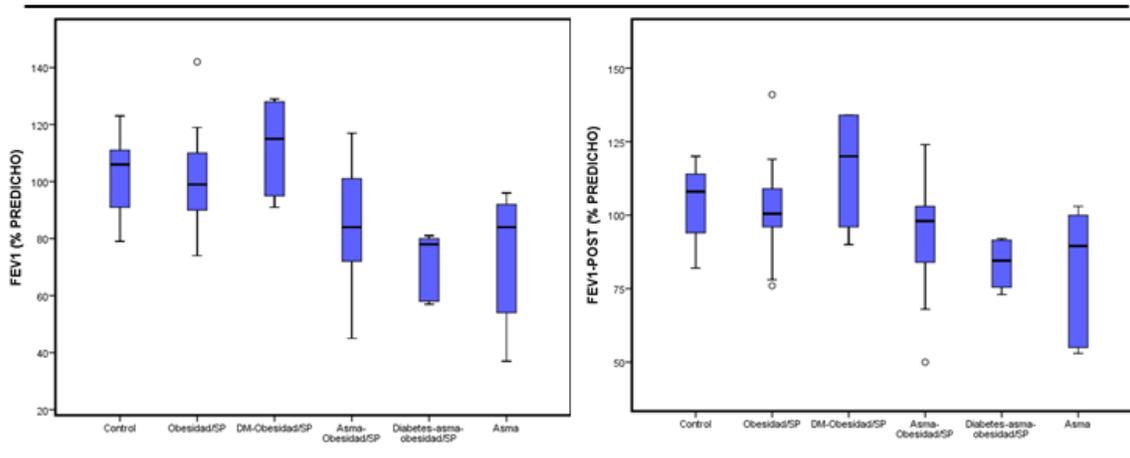
**Gráfico 2: Pruebas de función respiratoria:**

	Control (n=9)	Obesidad/SP (n=34)	Diabetes/Obesidad- SP (n=6)	Asma/Obesidad- SP (n= 38)	Diabetes/Asma/ Obesidad-SP (n=4)	Asma (n= 6)	p
FVC, %P PRE-BD	105 (94-113.5)	97.5 (89.7- 103.5)	105.5 (87-112.5)	93.5 (80.7-104)	83 (62-88.25)	96.5 (77-109.5)	0.0016
FVC, %P POST-BD	104 (93-111.5)	95.5 (91.7- 102.0)	107.5 (84.2-113)	99 (87.5-110.2)	81.5 (67.2-89.7)	99 (85.5-114.2)	0.159



**Gráfico 3: Pruebas de función respiratoria:**

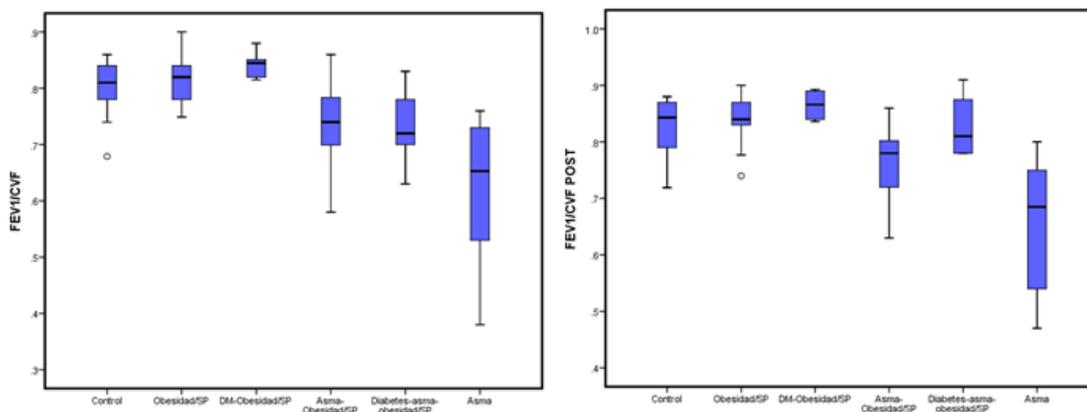
	Control (n=9)	Obesidad/SP (n=34)	Diabetes/Obesidad-SP (n=6)	Asma/Obesidad-SP (n=38)	Diabetes/Asma/Obesidad-SP (n=4)	Asma (n=6)	p
FEV-1, %P PRE-BD	106 (89-114.5)	99 (89.5-110.2)	115 (94-128.2)	86.5 (72-101.2)	79 (63-80.7)	84 (49.7-93)	Menor a 0.001
FEV-1, %P POST-BD	108.0 (93-114.5)	100.5 (96-109.2)	120 (94.5-134)	98 (83.5-103.75)	84.5 (74.2-91.7)	89.5 (54.5-100.7)	0.005



**Gráfico 4: Relación FEV1/FVC**

	Control (n=9)	Obesidad-SP (n=34)	Diabetes/Obesidad-SP (n=6)	Asma/Obesidad-SP (n=38)	Diabetes/Asma/Obesidad-SP (n=4)	Asma (n=6)	p
FEV1/FVC %Pre	0.81 (0.76-0.84)	0.82 (0.78-0.84)	0.85 (0.82-0.86)	0.74 (0.69-0.79)	0.75 (0.71-0.82)	0.65 (0.49-0.74)	Menor a 0.001
FEV1/FVC %Post-	0.84 (0.79-0.87)	0.84 (0.83-0.87)	0.87 (0.84-0.89)	0.78 (0.72-0.81)	0.81 (0.78-0.89)	0.69 (0.52-0.76)	Menor a 0.001

FVC: Capacidad vital forzada, FEV-1: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo.



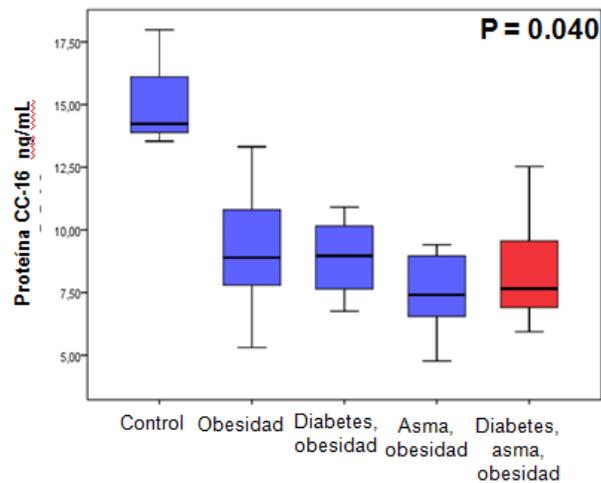
**Tabla 3: Estrés oxidativo**

	Sano (n=4)	Obesidad-SP (n=20)	Diabetes/Obesidad- SP (n=6)	Asma/Obesidad -SP (n=24)	Diabetes/Asma/ Obesidad-SP (n=8)	p
Malondialdehído, mM	2.97 (2.29-3.54)	3.64 (2.72-4.79)	3.86 (3.72-4.54)	4.14 (2.96-5.58)	5.08 (2.29-5.58)	0.404
Lipohidroperóxido mmol/mL	2.73 (2.47-2.76)	1.89 (1.68-2.22)	1.84 (1.30-1.98)	1.91 (1.76-2.19)	1.89 (1.88-2.27)	0.071
Grupos carbonilo, nmol/mgprot	0.947 (0.86-1.06)	0.942 (0.635-1.227)	0.875 (0.485-0.941)	1.273 (0.924-1.464)	1.29 (0.858-1.36)	0.136
<b>Grupos SHT, nmoles/mg</b>	<b>3.71 (2.84-4.29)</b>	<b>5.14 (4.37-5.73)</b>	<b>3.33 (3.06-3.59)</b>	<b>5.4 (3.67-5.9)</b>	<b>3.29 (2.93-4.77)</b>	<b>0.007</b>
Glutacion peroxidasa, pmoles/mg	0.0002 (0.0001 – 0.0003)	0.0002 (0.0001 – 0.0003)	0.0002 (0.0001 – 0.0003)	0.0002 (0.0001 – 0.0002)	0.0002 (0.0002-0.0002)	0.395

MDA: malondialdehído, LPO: lipohidroperóxido, GRUPOS SHT: sulfidrilos totales, GPX: glutación peroxidasa

**Gráfico 5: Proteína CC-16:**

	Sano (n=4)	Obesidad-SP (n=20)	Diabetes/Obesidad -SP (n=6)	Asma/Obesidad -SP (n=24)	Diabetes/Asma/ Obesidad-SP (n=8)	p
CC-16, ng/mL	14.23 (13.88-16.10)	8.89 (7.8-10.8)	8.97 (7.64-10.16)	7.41 (6.55-8.96)	7.66 (6.91-9.56)	0.040



## **IX. DISCUSIÓN.**

En este estudio se encontró que el binomio diabetes - sobrepeso u obesidad, se asocia con incremento en los niveles de marcadores de inflamación como proteína C reactiva.

En relación a los marcadores de estrés oxidativo, se observó una tendencia al aumento de malondialdehído en el trinomio, aunque sin significancia estadística.

La diabetes asociada a sobrepeso u obesidad, en ausencia de enfermedad pulmonar previa, se asoció con menores niveles séricos de la proteína CC 16; y los menores niveles se presentaron en el trinomio diabetes/asma/sobrepeso-obesidad, con significancia estadística ( $P= 0.040$ ). Existe también una tendencia a que la DLCO sea más baja, lo cual indica que estas comorbilidades afectan la integridad de la membrana alveolo-capilar (marcadores subrogados).

Se evidenció una disminución significativa de la capacidad vital forzada en el trinomio ( $P=0.0016$ ), lo cual, asociado con VEF1/CVF mayor a 70%, sugiere un patrón restrictivo. Aunque no se pudo establecer esta misma asociación directamente con diabetes mellitus, tal como se ha observado en estudios previos, donde se ha reportado que la diabetes se asocia con alteración de la función pulmonar con un patrón restrictivo, esto probablemente relacionado con el tamaño de la muestra, además de que el grupo de DM2 es relativamente homogéneo y no se realizó un estudio prospectivo.

Limitaciones: el número de muestra aún es limitado.

## **X. CONCLUSIONES**

En conclusión, este estudio reveló que la concentración sérica de CC-16 se encontró disminuida en el trinomio diabetes/asma/sobrepeso-obesidad y existe también una tendencia a que la DLCO sea más baja, lo cual indica que, estas comorbilidades afectan la integridad de la membrana alveolo- capilar.

## XI. ANEXOS

### CUESTIONARIO DE ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS

#### SINTOMAS RESPIRATORIOS

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Sexo: M\_\_ F\_\_ ciudad \_\_\_\_\_ Estado \_\_\_\_\_

Marque con X las respuestas que correspondan:

1. Antecedentes Familiares de Alergia (Asma, Finitis Alérgica, Urticaria, Alergia a alimentos, alergia a medicamento, a picadura de insectos, dermatitis atópica)
- Sí  No

- 2.- Cuadros de tos recurrentes

Sí  No

Frecuencia de los cuadros de tos:

todo el tiempo  un una vez al mes  cada 6 meses  
 2 veces al mes  cada 3 meses  una vez al año  
 Otro tiempo \_\_\_\_\_

- 3.- Tos aumenta con el frío

Sí  No

- 4.- Tos aumenta con ejercicio

Sí  No

- 5.- Tos es de predominio nocturno

Sí  No

- 6.- Sibilancias recurrentes: (silbidos, chilla el pecho)

Sí  No

Si respondió sí:

Una sola vez  2 Veces  3 o más veces

- 7.- Dificultad respiratoria

Sí  No

- 8.- Opresión del pecho

Sí  No

- 9.- Cuadros recurrentes de catarro

Sí  No

Si respondió sí:

Siempre  Casi Siempre  A veces

PUNTAJE: 1) 0.1, 2) 0.25, 3) 0.1, 4) 0.1, 5) 0.1, 6) 0.5, 7) 0.1, 8) 0.1, 9) 0.1. Dx  $\geq 0.75$

## BIBLIOGRAFÍA

1. Miriam K. Perez, et al. Metabolic Asthma. Is There a Link Between Obesity, Diabetes, and Asthma? *Immunol Allergy Clin N Am* 34 (2014) 777–784.
2. Nao Sonoda, Akiko Morimoto, Yukako Tatsumi, Kei Asayama, Takayoshi Ohkubo, Satoshi Izawa, Yuko Ohno , A prospective study of the impact of diabetes mellitus on restrictive and obstructive lung function impairment: the Saku study.
3. Shah S, et al. Pulmonary function tests in type 2 diabetes mellitus and their association with glycemic control and duration of the disease. Jun 2013.
4. Global Initiative for Asthma 2007.
5. Huerta López José. Asma bronquial Infantil. Tratamiento. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica*, 2001; 10:72-76.
6. Nathan C. epidemic inflammation: pondering obesity. *Mol Med* 2008; 14:485-92.
7. Sin DD, Sutherland ER. Obesity and the Lung: 4 Obesity and asthma. *Thorax* 2008; 63:1018-23.
8. Zheng H., et al. Mechanisms of diabetic lung injury. *Aging and Disease*. Volume 8, Number 1, February 2017.
9. Diaz J. Et al. Clinical Implications of the Obese-Asthma Phenotypes. *Immunol Allergy Clin N Am* 34 (2014) 739–751.
10. Shore SA: Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 121:1087–93.
11. Marta Rava, et al. Serum club cell protein 16 is associated with asymptomatic airway responsiveness in adults: Findings from the French epidemiological study on the genetics and environment of asthma. *Respirology* (2015) 20, 1198–1205.
12. Mancuso P, Gottschalk A, Phare SM, Peters-Golden M, Lukacs NW, Huffnagle GB. Leptin-deficient mice exhibit impaired host defense in Gram-negative pneumonia. *J Immunol*. 2002; 168:4018–24.
13. Hsu A, Aronoff DM, Phipps J, Goel D, Mancuso P. Leptin improves pulmonary bacterial clearance and survival in ob/ob mice during pneumococcal pneumonia. *Clin Exp Immunol*. 2007; 150:332–9.