



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Resistencia a la insulina, síndrome
metabólico y función pulmonar en
adolescentes asmáticos y no asmáticos.

TESIS

Para obtener el título de especialista en:

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PEDIÁTRICA.

Presenta:

Dra. Berenice Velasco Benhumea.

Director de Tesis:

Dra. Blanca Estela del Río Navarro



México, D.F., Febrero de 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**RESISTENCIA A LA INSULINA, SÍNDROME METABÓLICO Y FUNCIÓN PULMONAR
EN ADOLESCENTES ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS.**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. BERENICE VELASCO BENHUMEA



DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO
Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.
Hospital Infantil de México Federico Gómez.

MÉXICO, D.F. FEBRERO DE 2016.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEÓRICO.....	2
III. ANTECEDENTES.....	13
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
V. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	15
VI. JUSTIFICACIÓN.....	16
VII. OBJETIVOS.....	16
VIII. HIPOTESIS.....	16
IX. METODO Y DISEÑO.....	17
IX. 1. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	19
X. PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO	21
XI. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	22
XII. RESULTADOS.....	25
XIII. DISCUSIÓN.....	30
XIV. CONCLUSIONES.....	35
XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	34
XVI. BIBLIOGRAFÍA.....	35

I. INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema creciente en todo el mundo que ha adquirido proporciones epidémicas.¹ Los estudios transversales han demostrado una asociación positiva entre la obesidad y el asma.² La pérdida de peso en pacientes obesos con asma mejoró la morbilidad y la función pulmonar; sin embargo, los mecanismos subyacentes a la relación entre el asma y la obesidad no están claras. Se sugiere que la inflamación sistémica de bajo grado asociado con la obesidad juega un papel principal.³

El síndrome metabólico es un trastorno común del metabolismo que puede ser el resultado de la creciente prevalencia de la obesidad. El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo cardiometabólicos caracterizados por la obesidad abdominal, resistencia a la insulina e inflamación sistémica crónica. Se han reportado asociaciones positivas entre el deterioro de la función pulmonar y los componentes del síndrome metabólico, tales como la hipertensión, la diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia y la obesidad en general.⁴ En estudios recientes de cohortes grandes, se ha demostrado que existe también una relación entre el deterioro de la función pulmonar y el síndrome metabólico.⁵⁻⁷ Los estudios sobre la asociación entre el deterioro de la función pulmonar y el síndrome metabólico en pacientes adolescentes con y sin asma son limitados.

II. MARCO TEÓRICO

El asma es una de las enfermedades crónicas más comunes en todo el mundo. La enfermedad está mal controlada en una gran proporción de pacientes a pesar de las terapias disponibles⁸, con deterioro y discapacidad a largo plazo⁹⁻¹¹. Entre los factores que afectan el control de los síntomas y la falta de respuesta al tratamiento, la obesidad es un factor importante que se debe tener en cuenta, según lo reportado en los estudios sobre el tema más recientes.¹²

Es bien reconocido que la obesidad y el asma están vinculados epidemiológicamente.¹³⁻¹⁵ También se observa esta relación entre el asma y otros marcadores del síndrome metabólico, como la resistencia a la insulina y la hipertensión, que no puede ser explicado por el aumento de la masa corporal por sí sola.¹⁶⁻¹⁸ La Organización Mundial de la Salud ha informado de que la obesidad ha aumentado dramáticamente durante las últimas décadas. En 2009-2010, más de un tercio de los estadounidenses adultos (35.7%) eran obesos.¹⁹ En este escenario, se estima que 300.000 muertes al año son directamente atribuibles a la obesidad, debido principalmente a enfermedades cardíacas, diabetes, cáncer, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), artritis y trastornos psicológicos, lo que lleva al concepto de que la obesidad representa un factor de riesgo para varias patologías en diferentes condiciones clínicas.²⁰ En este sentido, se ha demostrado que el sobrepeso y la obesidad parecen ser un factor predisponente para la aparición del asma, tanto en adultos como en niños, como lo reportado por varios estudios transversales.²¹ Además, la obesidad predispone a un asma más difícil de controlar y tratar; curiosamente, las intervenciones, tales como la pérdida de peso en pacientes asmáticos graves con sobrepeso han mostrado mejorías sustanciales en el estado clínico, la función pulmonar, los síntomas y el control del asma en general.^{22, 23} Sin embargo, el mecanismo de vinculación entre la obesidad y el asma sigue siendo un tema controvertido.

El fenotipo obesidad-asma se caracteriza por la escasez de la inflamación de las vías respiratorias. Aunque la obesidad puede predisponer a una mayor inflamación de tipo Th2 o tendencia a la atopia, otros mecanismos que son independientes deben de tenerse en cuenta, como la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la dislipidemia en el contexto del síndrome metabólico. El síndrome metabólico se define como un síndrome que implica al menos tres de las siguientes características: dislipidemia (altos niveles de lipoproteínas apo B y triglicéridos y/o bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad), metabolismo alterado de la glucosa en ayuno, hipertensión arterial, así como obesidad central.²⁴⁻²⁶ El síndrome metabólico está directamente involucrado con el aumento de la prevalencia de enfermedad coronaria, enfermedades ateroscleróticas, y diabetes mellitus tipo 2. Otras anomalías metabólicas han sido reportadas en pacientes con síndrome metabólico (estados crónicos proinflamatorios y protrombóticos, enfermedad hepática y la apnea del sueño).²⁷ Por otro lado, los datos epidemiológicos revelan que existe una alta prevalencia de síndrome metabólico en la niñez y la edad adulta, y el patrón parece estar relacionado con varias enfermedades inflamatorias como el asma.²⁸

Mecanismos fisiopatológicos

El asma asociada a obesidad se caracteriza por la presencia de inflamación neutrofílica de la vía aérea, aumento de comorbilidades, y resistencia a los corticosteroides. Los mecanismos que subyacen a la relación entre el síndrome metabólico y el asma están aún por ser dilucidados.^{29, 30} En el pasado, se creía que estas dos condiciones se desarrollaban en el mismo individuo sin ningún vínculo patogénico. Sin embargo, la mejora de los síntomas de asma después de la reducción de peso implica una relación causal entre la obesidad y el asma. La interacción entre estas dos enfermedades podría basarse en una interacción bidireccional. Por ejemplo, los asmáticos obesos tienen un mayor riesgo de síndrome metabólico en comparación con los individuos obesos que no sufren de

asma, lo que sugiere que el asma por sí puede aumentar el riesgo de desarrollar el síndrome metabólico.³¹ Del mismo modo, se ha demostrado que el síndrome metabólico aumenta la gravedad del asma. Recientemente, se ha demostrado que cambios en la expresión de mediadores pro-inflamatorios tales como la leptina, IL-6, TNF- α , proteína C-reactiva y adiponectina se han demostrado en los asmáticos obesos, lo que implica su papel potencial en la patogénesis del asma.³² Sin embargo, debido a la escasez de literatura disponible en esta área, parece difícil extraer conclusiones definitivas hasta que se recogen los datos experimentales y epidemiológicos adicionales.

Un estudio transversal publicado por Bruno y colaboradores³³ analizó recientemente la influencia del IMC en el control del asma en pacientes con formas graves de la enfermedad, lo que demuestra que el estado óptimo del control del asma es menor en los obesos que en los de peso normal y sobrepeso asmáticos graves y el número de episodios de exacerbación de asma son significativamente más altos en los obesos que en los asmáticos graves normales o con sobrepeso. Estos resultados pueden explicarse con la cascada inflamatoria que genera el tejido adiposo. De hecho, el estado de obesidad se caracteriza por la llamada inflamación sistémica de bajo grado.³⁴ La grasa subcutánea es la principal fuente de ácidos grasos para el hígado, y de ácidos grasos libres en el plasma circulante. La grasa subcutánea se relaciona con resistencia a la insulina y al tejido adiposo visceral. Se ha informado que la grasa subcutánea abdominal de los sujetos obesos se considera un estado inflamatorio adiposo caracterizado por la acumulación de macrófagos del tejido. Este tejido patológico se ha asociado con la vasodilatación local, hiperinsulinemia periférica y resistencia a la insulina. La presencia de macrófagos en el tejido se asocia con un aumento de los niveles plasmáticos de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) y cantidades locales de TNF- α . El mecanismo exacto de este evento aún no se ha dilucidado; sin embargo sea propuesto a las adipocinas como importantes mediadores endocrinos, ya que están relacionadas con la función del tejido

adiposo y la modulación. Las hormonas derivadas de tejido adiposo pueden representar enlaces moleculares entre el asma y la inflamación. Por ejemplo, la adiponectina es conocida por ejercer efectos anti-inflamatorios, mediante la inhibición de las funciones de eosinófilos. De hecho, el tratamiento previo con la adiponectina se ha demostrado que puede disminuir las respuestas quimiotácticas mediadas por la eotaxina, mediante la unión de los receptores de adiponectina AdipoR1 y AdipoR2 que se expresan en los eosinófilos humanos. Además, la adiponectina se ha demostrado que actúa como un protector de las células epiteliales bronquiales humanas que están involucradas en la patogénesis del asma.³⁵⁻³⁷

Recientemente se han documentado niveles séricos elevados de resistina en niños asmáticos. Más importante aún, un estudio in vitro demostró que la producción de resistina se aumenta fuertemente en pacientes obesos con asma persistente grave, el apoyo a la idea de que la resistina puede ser representada como una citoquina pro-inflamatoria, principalmente en los asmáticos con obesidad grave.³⁸

Por el contrario, los niveles elevados de leptina se asocian con una enfermedad más grave y esto incluso en los asmáticos no obesos. La leptina puede regular positivamente la inflamación sistémica y puede conducir a un deterioro de la función pulmonar. El aumento de expresión y secreción de citoquinas pro-inflamatorias tales como TNF- α , IL-6, IL-12 y se detectaron cuando se expone a la leptina. Además, la inflamación sistémica puede conducir a desarrollar resistencia a la insulina, disfunción endotelial y condiciones propicias que desarrollan presión arterial alta. Los resultados de una encuesta confirmó que los niveles de leptina fueron altamente asociados con el asma, especialmente en las mujeres premenopáusicas independiente del índice de masa corporal.³⁹ Guler y colaboradores sugieren también que las concentraciones de leptina en suero fueron un factor predictivo para el asma en los niños, incluso después de ajustar

a la población por obesidad. Anteriormente, había sido relacionada a la leptina con aumento de la hiperactividad bronquial en modelos de ratones obesos.⁴⁰

Los cambios en el tejido adiposo en el síndrome metabólico favorecen la producción de mediadores que modulan los factores de transcripción. Cuando son activados por sus ligandos, que son capaces de controlar genes que están involucrados en el metabolismo intermedio. En este sentido, los receptores activados por agonistas proliferadores de peroxisomas (PPAR gamma) pueden atenuar la inflamación alérgica de las vías respiratorias superiores por inducción de las células T reg y la inhibición de la proliferación de células T efectoras.^{41,42}

La dislipidemia y su efecto en el pulmón

La dislipidemia inducida por la dieta puede afectar el tráfico de células inmunológicas en el pulmón en enfermedades como el asma. En la fisiología pulmonar, las lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad (LDL y HDL) circulantes son captadas por receptores específicos, y por consiguiente bloquean la biosíntesis local de colesterol. La disminución alveolar del colesterol se ha demostrado que afecta la síntesis del factor tensioactivo en fisiología pulmonar normal.⁴³ A la inversa, las HDL promueven la producción de surfactante, y el crecimiento de fibroblastos de pulmón. La reducción de tejido adiposo por la dieta o la cirugía, la modulación de colesterol, o el metabolismo de la glucosa, tiene un efecto importante en los pacientes asmáticos. La estimulación a la baja de la vía del receptor lipoproteico apolipoproteína E (ApoE) parece estar implicada en la patogénesis de un modelo murino de asma alérgica.¹ Sin embargo, el mecanismo por el cual esta proteína modula la patogénesis del asma no se ha dilucidado completamente. Se ha planteado la hipótesis de que la ApoE modula negativamente el grado de hiperreactividad de las vías respiratorias. Tal vez, este mecanismo puede aplicarse también a los seres humanos. Se encontraron niveles bajos de HDL en suero que se asocia con un mayor riesgo de asma en la adolescencia,⁴⁴ y un reciente análisis sobre 85.555

adultos demostraron que niveles altos de triglicéridos y bajos niveles de HDL se asociaron con sibilancias, apoyando su papel como marcadores de la inflamación.⁴⁵

Recientemente, la asociación entre el colesterol LDL y el asma fue investigado por Scichilone y colaboradores, quienes encontraron que en los asmáticos leves, las LDL proinflamatorias menores (LDL-1 y el LDL-2) son más bajas que en los sujetos sanos, mientras que la mayor parte de LDL pro-inflamatorias (LDL-3 y LDL-4) son más altas. Además, las concentraciones séricas de LDL-3 (más pro-inflamatorio) se asociaron negativamente con la función pulmonar, lo que sugiere su contribución a la ocurrencia de los cambios inflamatorios de las vías respiratorias.⁴⁶ Un exceso de insulina también puede alterar directamente pulmón fisiología celular y esto representaría un vínculo molecular común fundamental entre el asma y síndrome metabólico. No hay datos sustanciales que unan mecánicamente a la insulina y al factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 1 para el desarrollo y función pulmonar. Es concebible, aunque no se ha demostrado, que la hiperinsulinemia puede conducir al desarrollo de enfermedades pulmonares, especialmente el asma.^{47, 48}

El estrés oxidativo en la inflamación pulmonar y extrapulmonar en la obesidad puede jugar un papel importante. El estrés oxidativo se caracteriza por el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), que inducen cambios funcionales de las vías respiratorias. Sobre esta base, el aumento del estrés oxidativo puede ser reconocido como un posible mecanismo por el cual resulta en una mayor gravedad del asma en obesos. En este sentido, el sistema renina angiotensina aldosterona, un potente inductor de estrés oxidativo, se activa a menudo en pacientes con síndrome metabólico, y los resultados en el aumento de los niveles de angiotensina II. La angiotensina II parece ser capaz de determinar la hiperreactividad bronquial y la remodelación de las vías

respiratorias; Sin embargo, los mecanismos por los que esto ocurre aún no se entienden completamente.^{49, 50}

La insulina y la resistencia a la insulina

La insulina es una de las hormonas homeostáticas centrales con efectos globales que se extienden más allá de la glucosa y el metabolismo de los lípidos. Como una hormona pleiotrópica, los efectos de insulina van desde la hipoglucemia, hasta la regulación del crecimiento y la diferenciación celular. La insulina regula una serie de procesos biológicos metabólicos clave, tales como la estimulación de la captación de glucosa, síntesis de lípidos, la oxidación, el almacenamiento de grasa, y la proliferación celular.⁵¹ La Resistencia a la insulina (RI), es decir, la capacidad de respuesta reducida a la insulina en el hígado, músculo y tejido adiposo, está estrechamente asociada con diversas enfermedades metabólicas como la obesidad, el síndrome metabólico, enfermedad de hígado graso no alcohólico y la diabetes mellitus tipo 2.⁵²

La insulina y el pulmón

La expresión de los receptores de insulina en el pulmón ha sido verificada; sin embargo, su papel ha sido caracterizado parcialmente utilizando un modelo de membrana pulmonar normal, así como fracciones de membrana de tejido pulmonar en plasma. Es importante destacar que, la interacción de estos receptores con la insulina parece ser dependiente de temperatura y tiempo, son rápidamente saturables y la unión de la insulina a estos es altamente reversible. La relevancia de estos hallazgos es que la insulina tiene el potencial de influir de forma dinámica en la estructura y la función pulmonar en las distintas etapas de la vida y modulando así la predisposición al desarrollo de asma.³³

Los receptores de insulina son importantes durante el desarrollo pulmonar. Las células epiteliales del pulmón expresan abundantemente receptores de insulina durante la etapa de pseudoglandular con la disminución de los niveles del

receptor durante las etapas posteriores del desarrollo. Suponiendo que la insulina materna es el agonista, estos datos encajan bien con la evidencia previa de que la diabetes materna tiene efectos importantes sobre el desarrollo pulmonar fetal. Miakotina y colaboradores han demostrado que los niveles altos de insulina sérica, pueden retrasar el desarrollo del pulmón en los fetos de madres diabéticas mediante la inhibición de la proteína surfactante A (SP-A).⁵³ La inhibición de la expresión del gen encargado de la síntesis de las proteínas surfactantes SP-A y SP-B, conduce a una mayor incidencia de síndrome de dificultad respiratoria (SDR) en los bebés de madres diabéticas. En un gran estudio canadiense, las niñas asmáticas tenían más probabilidades de ser de madres diabéticas que las niñas sin asma. Lo que está menos claro, pero es probable, es si estas madres diabéticas tenían hiperinsulinemia. Además, los mecanismos alternativos pueden estar en juego, incluyendo la hiperglucemia y el medio alterado de citoquinas/adipocinas.⁵⁴

En células epiteliales pulmonares cultivadas, la insulina reduce la expresión de VEGF y la actividad de transcripción de HIF-2 sobre el promotor de VEGF de una manera dependiente de mTOR. La importancia de la vía de Akt-mTOR en el epitelio pulmonar se refiere a la patogénesis del SDR que predispone hacia el desarrollo de asma en etapas más tardías de la vida.⁵⁵

Aparte de los efectos de la insulina sobre los pulmones en desarrollo, los recientes esfuerzos hacia el desarrollo de formulaciones de insulina inhaladas para el manejo de la diabetes han proporcionado descubrimientos interesantes sobre los efectos directos de la insulina en el pulmón maduro. Dado que el epitelio pulmonar y el agente tensioactivo que las líneas de los alvéolos (0,1-0,2 m de espesor) constituyen barreras físicas a la absorción pulmonar, la deposición local y acción de la insulina son de esperar. Localmente altas concentraciones de inhibidores de la proteasa y formulaciones ácidas parecen proteger el péptido de insulina a partir de células asociadas a la membrana y proteasas intracelulares

resultantes en gran parte de la insulina inhalada al ser absorbida sistémicamente en la región alveolar. Sin embargo, a pesar de la buena administración sistémica, también parece ser un efecto local sustancial de insulina inhalada. Por ejemplo, la insulina inhalada en pacientes diabéticos se asocia con una disminución en el volumen espiratorio forzado en el primer (1er.) segundo (FEV1), pero los mecanismos no son claros. Ciertamente, la insulina puede cambiar las células T hacia una respuesta de tipo Th2, conocido por ser un evento clave en la patogénesis del asma. También se ha observado que la insulina, a través de la activación de la vía PI3K, promueve la supervivencia de mastocitos y la degranulación, que facilitan la broncoconstricción.^{56, 57, 58}

Efectos proinflamatorios no específicos a través de la activación de los macrófagos pulmonares son también posibles, y en algunos estudios se ha demostrado que la insulina inhalada se puede depositar en las interfases aire-tejido con características de agregados de amiloide. La relevancia de estos hallazgos puede estar en que las formulaciones de insulina inhalada que alguna vez fueron prometedoras, estrategias aprobadas para el tratamiento de la diabetes mellitus en Estados Unidos y Europa, se han retirado debido a los persistentes informes de problemas respiratorios, incluyendo tos. Por otro lado, parece que la insulina también tiene efecto anti-inflamatorio en el contexto de grave inflamación de tipo Th1. La insulina se ha encontrado que reduce los niveles de citoquinas inflamatorias, atenúa la lesión pulmonar aguda y la respuesta inflamatoria sistémica, y promueve la supervivencia en roedores expuestos a LPS.⁵⁹

Colectivamente, estos datos limitados de nuevo sugieren un papel dicotómico para la insulina donde el aumento de los niveles de insulina en el pulmón de adulto (maduro) puede ser perjudicial, por una parte pero protector en el otro. Lo que es importante de determinar es si la hiperinsulinemia sistémica como la que ocurre en el síndrome metabólico conduce a cambios fisiopatológicos que

conducen o predisponen a padecer asma, o es un mecanismo protector por lo que la insulina actúa en las vías respiratorias.⁶⁰

La insulina y el músculo liso de las vías respiratorias

Aunque el asma se define generalmente como una enfermedad inflamatoria, una característica cardinal es la hiperreactividad de las vías aéreas (HRVA): estrechamiento excesivo de las vías respiratorias en respuesta a estímulos constrictivos normales. HRVA se asocia con aumento de la masa del músculo liso de las vías respiratorias (AMLVR), disfunción del epitelio bronquial, y alteraciones en la matriz extracelular (ECM) dentro de la pared de las vías respiratorias. Se considera que el aumento de masa puede jugar un papel clave en el desarrollo de HRVA y activar la unidad epitelio-mesenquimal trófica (EMTU) que conduce a la remodelación de las vías respiratorias.⁶¹

La contribución de la insulina como un factor de crecimiento, predispone a un aumento de masa de músculo liso de las vías respiratorias y/o la contractilidad en el contexto del asma es obviamente importante.⁶²

Noveral y sus colegas⁶³ mostraron que el factor de crecimiento tipo 1 parecido a la insulina (IGF-1), y sus receptores funcionales están presentes en el conejo y que su estimulación es suficiente para inducir la proliferación del músculo liso. Estos estudios han sido replicados en otros sistemas de modelos animales, y la vía se determinó que la activación del sistema MAP cinasa. Es bien sabido que la insulina y el IGF-1 pueden activar cruzadamente receptores del otro (receptor de insulina (InsR) y IGF1R). Se ha demostrado posteriormente que los altos niveles de insulina promueven la contracción del músculo liso de la vía aérea y mejora las respuestas contráctiles a la metacolina y KCl. Estos efectos se han observado que pueden ocurrir a través del sistema Rho cinasa y la PI3 cinasa, vías de señalización dependiente.⁶⁴

La insulina y la vía de señalización PI3/Akt

La vía de señalización del Fosfatidilinositol cinasa 3 PI3K/Akt desempeña un papel central en la conservación de la regulación a la baja en la vía de señalización de insulina y es un importante regulador de la diversa variedad de eventos celulares, incluyendo el crecimiento celular y la supervivencia celular en varios tipos de células. Varios estudios han validado el significado funcional de la vía PI3K en la homeostasis de la glucosa y demostrado que la inhibición de PI3K conduce a resistencia a la insulina.⁶⁵

Se ha demostrado también que la insulina es un potente activador de PI3K en células epiteliales bronquiales humanas e inhibe la apoptosis mediada por TLR3. También se ha demostrado que la insulina, a través de la activación de la vía PI3K, promueve la supervivencia de los mastocitos y degranulación, que puede llevar a la broncoconstricción.⁶⁶

Esta vía se piensa que es importante también al menos en el desarrollo del pulmón prenatal en el contexto de la diabetes materna donde se observa hiperinsulinemia fetal en respuesta a la hiperglucemia materna. También, como se mencionó anteriormente, los altos niveles de insulina a través de la vía de señalización de PI3K también puede inhibir la producción de proteína surfactante que se expresa en las células epiteliales del pulmón y la maduración pulmonar, predisponiendo así al pulmón inmaduro y a las enfermedades de las vías respiratorias más tarde en la vida. Si bien estos datos se refieren a los pulmones en desarrollo, la relevancia del mejor conocimiento de la vía de PI3K/Akt también radica en su papel bien reconocido en el asma del adulto. Por ejemplo, la pérdida de función de las principales fosfatasa inhibitorias SHIP, PTEN y INPP4A por mutaciones, se asocia con asma, y la mutación de INPP4A, también induce la remodelación de las vías respiratorias y la hiperreactividad de las mismas. La activación de la vía PI3/Akt promueve la supervivencia de las células epiteliales de las vías respiratorias, así como del músculo liso de la vía aérea y puede

aumentar la proliferación, lo que contribuye a la remodelación de las vías respiratorias. Se ha demostrado que la insulina actúa a través de la vía PI3/Akt para inhibir la apoptosis epitelial que normalmente se produce con la exposición viral y por lo tanto podría promover la remodelación de las vías respiratorias en este contexto.^{67, 68}

III. ANTECEDENTES

La obesidad infantil es un factor de riesgo conocido para la resistencia a la insulina, la diabetes y el síndrome metabólico (SM). Existe una creciente evidencia de que las alteraciones metabólicas, como la hiperglucemia y la hiperinsulinemia, pueden llevar a la disfunción y aumento de la capacidad de respuesta de las vías respiratorias a través de varias vías, incluyendo el daño epitelial y la proliferación del músculo liso de las vías respiratorias. Un reciente estudio basado en dicha población, reportó mayores tasas de *acantosis nigricans* (un marcador de resistencia a la insulina) en niños con asma que en aquellos sin asma, independientemente del índice de masa corporal (IMC). Por el contrario, los niños y adolescentes con asma y con obesidad mórbida tienen una mayor incidencia de resistencia a la insulina que los niños y adolescentes con obesidad mórbida sin asma. El SM también se ha asociado significativamente con deterioro de la función pulmonar; la obesidad abdominal es el determinante clave de esta asociación.⁶⁹

Relación epidemiológica entre asma y síndrome metabólico

El riesgo de desarrollar asma en personas con sobrepeso y obesidad se incrementa y no se diferencia con el género. En un informe reciente, Dandona y colaboradores⁷⁰ mostraron que en pacientes asmáticos obesos, con o sin diabetes tipo 2, hay un aumento de la expresión de mediadores pro-inflamatorios. Después de la cirugía bariátrica y con la subsecuente pérdida de peso, la expresión de los mediadores mencionados y metabolitos en plasma, disminuían significativamente lo que sugiere que el efecto pro-inflamatorio de la obesidad

puede disminuirse, después de la reducción del tejido adiposo. Assad y colaboradores⁷¹ mostraron recientemente que el Índice de Masa Corporal (IMC) predice el asma en las mujeres más que el síndrome metabólico, sin embargo, Agrawal y colaboradores⁷² sugieren que el cálculo de los parámetros se llevó a cabo en diferentes escalas, lo que limita la fuerza de la comparación. En otro estudio, Brumpton y colaboradores⁷³ evaluaron las asociaciones del síndrome metabólico con la incidencia acumulada de asma en adultos en 23,245 personas después de un seguimiento de 11 años (Estudio de Salud de Nord-Trøndelag 1999-2008), que muestra que el síndrome metabólico predispone a su desarrollo. En un amplio estudio de aleatorización mendeliana, Granell y colaboradores,²⁵ recientemente encontraron que un mayor IMC aumenta el riesgo de asma en los pacientes no atópicos (IC 95%, 1.90, 1.19 a 3.3) y los niños atópicos (IC 95% 1.37: 0.89- 2.11).⁷⁴

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad y el asma son enfermedades frecuentes que han sido relacionadas en estudios epidemiológicos, sin embargo, los mecanismos que expliquen tal vinculación no han logrado ser bien definidos. Tanto la obesidad como el asma son enfermedades que cursan con inflamación y por lo tanto, diversos estudios se han enfocado en la identificación de mediadores inflamatorios que puedan estar presentes en ambas entidades.

En estudios previos se ha relacionado a la Resistencia a la insulina y el síndrome metabólico con una disminución de la función pulmonar en adolescentes con sobrepeso/obesidad. El asma y el SM disminuyen de forma sinérgica la función pulmonar, al igual que la obesidad y la resistencia a la insulina. Estos factores pueden contribuir a la patogénesis de la gravedad del asma en pacientes obesos es por eso la necesidad de realizar estudios enfocados a determinar dichas asociaciones.

V. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una asociación positiva entre la resistencia a la insulina, sensibilidad a la insulina con una disminución en la función pulmonar en adolescentes, en mayor medida en pacientes con obesidad y asma?

¿Los pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico tienen afectación de la función pulmonar derivada del estado pro-inflamatorio que presentan?

VI. JUSTIFICACIÓN

El asma y la obesidad son los principales problemas de salud pública en los países industrializados, con un incremento paralelo en la prevalencia de ambas enfermedades en las últimas décadas. Estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad infantil se asocia con mayor riesgo de asma incidental, aumentó la gravedad del asma y la morbilidad, y la disminución de la respuesta a medicamentos a largo plazo.

La obesidad infantil es un factor de riesgo conocido para la resistencia a la insulina, la diabetes y el síndrome metabólico. Existe una creciente evidencia de que las alteraciones metabólicas, como la hiperglucemia y la hiperinsulinemia, pueden llevar a la disfunción y aumento de la capacidad de respuesta de las vías respiratorias a través de varias vías, incluyendo el daño epitelial y la proliferación del músculo liso de las vías respiratorias. Un reciente estudio basado en dicha población, reportó mayores tasas de *acantosis nigricans* (un marcador de resistencia a la insulina) en niños con asma que en aquellos sin asma, independientemente del índice de masa corporal (IMC). Por el contrario, los niños y adolescentes con asma y con obesidad mórbida tienen una mayor incidencia de resistencia a la insulina que los niños y adolescentes con obesidad mórbida sin asma. El SM también se ha asociado significativamente con deterioro de la

función pulmonar; la obesidad abdominal es el determinante clave de esta asociación.

VII. OBJETIVOS

General:

Determinar la asociación entre sensibilidad a la insulina, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, y la función pulmonar en los adolescentes con y sin asma.

Específicos:

- Determinar la frecuencia de síndrome metabólico en adolescentes asmáticos y no asmáticos
- Medir el grado de sensibilidad a la insulina y la frecuencia de resistencia a la insulina y asociar dichos cambios metabólicos con pruebas de función pulmonar.
- Determinar cambios en la función pulmonar en adolescentes asmáticos y no asmáticos con síndrome metabólico
- Medir la asociación de dislipidemia y cambios en la función pulmonar en adolescentes asmáticos y no asmáticos

VIII. HIPÓTESIS

Las medidas de sensibilidad a la insulina: relación glucosa en ayuno/insulina (G/I) y el índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI) así como la resistencia a la insulina (mediante el modelo homeostático de evaluación estimado [HOMA-IR]) se asocian negativamente a cambios en la función pulmonar en adolescentes, en mayor medida en pacientes con obesidad y asma.

Adolescentes con diagnóstico de síndrome metabólico presentan alteraciones en la función pulmonar, en comparación con pacientes sin síndrome metabólico.

IX. MÉTODOS Y DISEÑO

Se realizó un estudio de investigación observacional, analítico, transversal.

Los adolescentes fueron reclutados de la clínica de obesidad del servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica y a aquellos sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión se les invitó a participar en el protocolo. Una vez que se firmó la hoja de asentimiento y consentimiento se les realizó un historia clínica completa.

Las mediciones antropométricas se realizaron de acuerdo a los criterios de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) realizada en la Unión Americana. El peso se determinó con una báscula marca Healthometer, la estatura con un estadímetro marca Merck modelo 0971065, y la circunferencia de cintura con una cinta métrica convencional. La medición de la cintura se efectuó en el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y el borde superior de la cresta iliaca, con el sujeto en posición erguida (de pie), y al final de una expiración no forzada. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) mediante el peso (Kg)/ talla (m)², y se clasificó a los adolescentes por medio de las tablas del Centro de Salud y Enfermedades de Estados Unidos (CDC/ NCHS), según su edad y sexo como: desnutridos, debajo del P5; peso normal entre P5 y P85; sobrepeso, entre P85 y P95; sobrepeso u obesidad igual o mayor a P95.²⁰

La presión arterial se determinó con un baumanómetro y un brazalete adecuado para la edad y complexión de cada participante. Las mediciones se realizaron por la mañana, luego de que los sujetos permanecieron sentados cinco minutos; se tomaron, en tres oportunidades distintas, determinaciones de la presión arterial en el brazo derecho, con el sujeto en posición supina. La presión sistólica se registró al identificar la fase I de Korotkoff, y la diastólica en la fase V. Todas las determinaciones se promediaron para su análisis final. Se determinó hipertensión

arterial si la presión arterial sistólica o diastólica era mayor de la percentila 90 para la edad, sexo y talla.

La muestra de sangre se tomó luego de 8 horas de ayuno; se extrajeron 10 ml de sangre venosa a cada sujeto. Las personas que tomaron las muestras de sangre utilizaron guantes, además de que el material fue estéril y de uso único y se desechó en los contenedores rojos del hospital. Las muestras se tomaron en el laboratorio de Alergia (Edificio Mundet Planta Baja). Posteriormente las muestras fueron transportadas al laboratorio central del Hospital Infantil de México, donde fueron procesadas.

Se utilizó la propuesta de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) para niños y adolescentes, para definir si un sujeto tenía Síndrome Metabólico:

Obesidad abdominal: perímetro de cintura mayor o igual al P90 del referente NHANES III, por edad y sexo para la población de 2 a 20 años. Más dos o más de los siguientes:

- Hipertensión arterial: presión sistólica o diastólica igual o superior a P90 (de acuerdo a la edad/ talla y sexo) establecida por el *National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents* de Estados Unidos.
presión arterial >130 mmHg o diastólica > 85 mmHg
- Colesterol-HDL bajo en suero: valores ≤ 40 mg/dl, según el National Cholesterol Education Program (NCEP) para concentración de lípidos en adolescentes.
- Hipertrigliceridemia: valores en ayuno ≥ 150 mg/dl, de acuerdo al NCEP para concentración de lípidos en adolescentes.

- Hiperglucemia: alteración de la glucemia en ayuno de ≥ 100 mg/dl, de conformidad con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes.

La espirometría se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la *American Thoracic Society*. El mejor valor de VEF1 y la mejor capacidad vital forzada (FVC) se seleccionaron para el análisis de datos. Los participantes no fueron elegibles para la espirometría si estaban con apoyo suplementario de oxígeno o habían tenido infecciones de oído dolorosas, dolor reciente o actual en el pecho o un problema físico con la espiración forzada, cirugía reciente (de los ojos, el tórax o el abdomen), enfermedades del corazón, o tuberculosis. El análisis de los valores se realizó mediante el uso de valores absolutos (en ml), ajustados por edad, sexo, altura, y la altura al cuadrado, raza.

IX. 1. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Firma del consentimiento informado
- Hombres y mujeres
- Adolescentes de 11 a 16 años
- IMC por encima del percentil 95 de las tablas CDC, según sexo y edad
- Adolescentes eutróficos con IMC de 50 a 95% según las tablas CDC.
- Asmáticos controlados sin tratamiento actual con esteroides inhalados (de acuerdo a clasificación de GINA 2014)

Criterios de exclusión

- Retraso en el desarrollo psicomotor.
- Alteraciones del SNC (epilepsia).
- Pacientes con otras enfermedades pulmonares (fibrosis quística, displasia bronco- pulmonar, tuberculosis pulmonar.).

- Pacientes con cardiopatías.
- Pacientes con endocrinopatías (hipotalámica, tiroidea, Diabetes mellitus Tipo 1 o 2).
- Hipertrigliceridemia familiar (TG mayor de 300 mg/dl e historia familiar de esta).
- Hipercolesterolemia familiar.
- Pacientes con síndrome de ovario poliquístico.
- Pacientes con síndromes somatodismórficos (Síndrome de Prader Willi, Barder-Biedl).
- Tratamiento con esteroides sistémicos ciclo corto o continuo tres meses antes.
- Tratamiento con esteroide inhalado tres meses antes.
- Uso de anticonceptivos.
- Asma no controlada clasificada de acuerdo a GINA 2014.
- Infecciones respiratorias cuatro semanas antes.
- Tabaquismo activo y/o pasivo.
- Pacientes que se encuentren bajo tratamiento de control de peso con medicamentos
- Enfermedades somatodismórficas o con algún síndrome mono- genético.

Criterios de eliminación

- Problemas con la obtención o el procesamiento de la muestra
- Pacientes que no hayan tenido un periodo de ayuno mínimo de 9 horas.
- Retiro del consentimiento informado

En base a su Índice de Masa Corporal (IMC) (tablas CDC) y a su patología respiratoria (con asma y sin asma) se clasificaron en cuatro grupos de las siguientes características:

1. Sin asma:
 - a) Obesidad IMC 90-95%
 - b) Eutróficos con IMC 50 a 84%

2. Con asma:
 - a) Obesidad IMC 90-95%
 - b) Eutróficos con IMC 50 a 84%

X. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis univariado para las variables demográficas, utilizándose medidas de tendencia central y de dispersión. Se realizó correlación de Pearson para analizar la relación que existe entre la resistencia a la insulina, sensibilidad a la insulina, síndrome metabólico y función pulmonar en los pacientes. Para el análisis de datos se utilizó el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 21.

XI. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

INDEPENDIENTES.-				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Resultado numérico en años, obtenidos mediante la resta del año actual menos el año de nacimiento.	Cuantitativa continua	Años
Peso	Masa de un cuerpo determinada por medio de una balanza o de otro instrumento equivalente.	Resultado numérico en kilogramos y gramos obtenido de la medición en báscula del paciente al estar sin zapatos y con la menor cantidad de ropa posible.	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Estatura o altura de las personas.	Resultado numérico en centímetros obtenido por el estadímetro.	Cuantitativa continua	Metros
Índice de masa corporal (IMC)	Conocido como índice de Quelet para medición indirecta de la grasa corporal en la mayoría de las poblaciones, se obtiene de dividir el peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado.	Resultado aritmético del peso del paciente en kilogramos dividido por la talla en metros al cuadrado.	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Obesidad	Es el trastorno nutricional que se manifiesta por un exceso de grasa corporal.	Según las tablas de referencia de CDC que toman en cuenta edad, talla, sexo y peso obesidad se define cuando el IMC (peso/talla ²) 95 a 99% tablas de la CDC	Cualitativa nominal	Si o no
Asma	El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea en la cual muchas células y elementos celulares.	Diagnóstico clínico de asma con base en episodios de tos particularmente nocturna, dificultad respiratoria, sibilancias y opresión torácica; acompañados por obstrucción variable del flujo aéreo, reversible e hiperreactividad de la vía aérea (GINA 2014) realizado por alergólogo pediatra.	Cualitativa nominal	Si o no

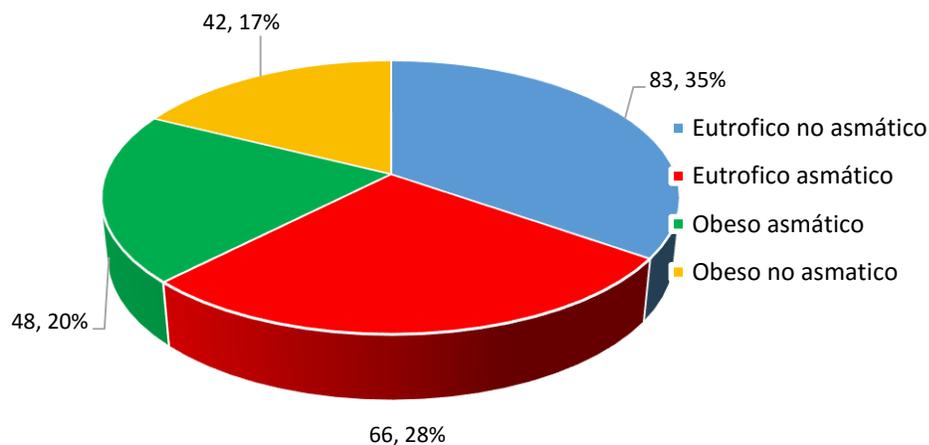
DEPENDIENTES.				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Capacidad Vital Forzada (CVF)	Representa el volumen máximo de aire exhalado en una maniobra espiratoria de esfuerzo máximo, iniciada tras una maniobra de inspiración máxima.	Se obtiene mediante la realización de una espirometría. Se mide en litros.	Cuantitativa continua	Litros
Volumen Forzado en el primer segundo (FEV1)	Volumen máximo de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra de FVC	Se obtiene mediante la realización de una espirometría. Se mide en litros.	Cuantitativa continua	Litros
Relación FEV1/CVF	Indica la proporción de la FVC que se expulsa durante el primer segundo de la maniobra de espiración forzada.	Se calcula entre el cociente FEV1/CVF y se expresa en porcentaje	Cuantitativa continua	Porcentaje
Síndrome metabólico	Conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad, la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial y la hiperglucemia		Cuantitativa continua	Si/No
Sensibilidad a la insulina	Es la respuesta normal de los tejidos a la acción de la insulina.	Se determina mediante el cociente entre Glucosa sérica e Insulina sérica	Cuantitativa continua	
Resistencia a la insulina	Respuesta disminuida en los tejidos periféricos (adiposo, muscular y hepático) a las acciones biológicas de la insulina, lo cual provoca un aumento compensatorio de la insulina por las células beta del páncreas para mantener en la normalidad los niveles de glucemia.	Se determina mediante parámetros clínicos, bioquímicos. La medida cuantitativa se determina mediante el índice HOMA-IR.	Cualitativa nominal	Si/no

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
<i>Índice HOMA-IR (homeostasis model assessment)</i>	Índice desarrollado por Matheus y cols. para darle un valor numérico al grado de resistencia a la insulina.	Se determina mediante la fórmula: $\frac{\text{Insulina sérica} \times \text{glucosa sérica (mmol/L)}}{22.5}$	Cuantitativa continua	
<i>Índice QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index)</i>	Método cuantitativo para definir sensibilidad a la insulina	Se determina mediante la fórmula: $\frac{1}{\log(\text{insulina sérica}) + \log(\text{glucosa sérica})}$	Cuantitativa continua	

XII. RESULTADOS

En total se incluyeron en el estudio 239 pacientes de los cuales 134 fueron del sexo masculino y 105 fueron del sexo femenino. Todos los pacientes se subdividieron en 4 grupos según su Índice de masa corporal en eutróficos no asmáticos, eutróficos asmáticos, obesos asmáticos y obesos no asmáticos. (Grafica 1)

Grafica 1. Clasificación de los pacientes



Del total 114 padecían Asma, así como 149 eran eutróficos y 90 eran obesos.

Cumplieron criterios para diagnóstico de síndrome metabólico 22 del total de pacientes, de los cuales todos formaron parte del grupo de obesos. Se diagnosticó Resistencia a la insulina según el índice HOMA-IR en 74 pacientes, de los cuales 13 eran eutróficos y 61 eran obesos.

Las medidas antropométricas por grupo se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Medidas antropométricas por grupo

Grupo	Medida	Media	Desviación estándar
Eutrófico no asmático	Peso en kg	43.29	10.34
	Talla en cm	150.13	10.69
	Índice de masa corporal	18.89	2.28
	Percentil IMC	50.95	23.72
	Circunferencia cintura	70.43	11.45
	Percentil circunferencia de cintura	56.93	8.90
Eutrófico asmático	Peso en kg	46.21	9.72
	Talla en cm	152.81	8.94
	Índice de masa corporal	20.23	6.54
	Percentil IMC	51.83	25.01
	Circunferencia cintura	73.81	10.19
	Percentil circunferencia de cintura	60.68	11.76
Obeso asmático	Peso en kg	64.67	13.22
	Talla en cm	153.45	10.20
	Índice de masa corporal	27.06	2.51
	Percentil IMC	96.56	1.56
	Circunferencia cintura	93.04	9.03
	Percentil circunferencia de cintura	84.17	8.14
Obeso no asmático	Peso en kg	61.74	10.92
	Talla en cm	152.72	8.59
	Índice de masa corporal	26.27	2.48
	Percentil IMC	96.17	2.49
	Circunferencia cintura	90.47	11.74
	Percentil circunferencia de cintura	84.64	8.51

Al realizar el análisis multivariado del total de pacientes, se encontró asociación negativa entre las pruebas de función pulmonar, entre pacientes con dislipidemia así como en pacientes con glucosa alta, así como resistencia a la insulina, sensibilidad a la insulina (tabla 2).

Tabla 2. Correlación entre pruebas de función pulmonar y lípidos en sangre.

	Triglicéridos	Colesterol	HDL	VLDL	LDL
CFV	.176**	-.163*	-.298**	.185**	-0.11
CFV %	0.09	-0.12	-0.28	0.10	-0.04
VEF1 (L)	0.03	-.153*	-.146*	0.03	-0.08
VEF1%	0.12	-.156*	-.256**	0.12*	-0.05
Relación FEV1/VFC	-0.09	-0.08	0.02	-0.09	-0.03

** La Correlación es significativa a $p=0.01$.

* La Correlación es significativo a $p=0.05$

CFV. Capacidad Vital Forzada, VEF1. Volumen forzado espiratorio en el primer segundo, L. litros

Tabla 3. Correlación entre pruebas de función pulmonar y glucosa, insulina, resistencia a insulina (HOMA IR), sensibilidad a la insulina (QUICKI).

	Glucosa	Insulina	Índice de HOMA	Sensibilidad a la insulina	Índice QUICKI
CFV	0.05	.165*	.158*	0.03	-0.06
CFV %	-0.04	0.07	0.05	0.04	0.00
VEF1 Pre (L)	0.04	0.11	0.10	-0.03	-0.08
VEF1%	-0.04	0.10	0.07	-0.01	-0.04
Relación FEV1/VFC	0.01	0.01	0.01	-0.05	-0.05

** La Correlación es significativa $p < 0.01$

* La Correlación es significativa $p < 0.05$

CFV. Capacidad Vital Forzada, VEF1. Volumen forzado espiratorio en el primer segundo, L. litros

Tabla 4. Correlación entre pruebas de función pulmonar resistencia a insulina, sensibilidad a la insulina en eutróficos no asmáticos.

	Índice de HOMA	Sensibilidad a la insulina (G/I)	Índice QUICKI
CFV (L)	-0.205*	-0.740**	-0.159*
CFV %	0.107	-0.290**	-0.057
VEF1 (L)	-0.258**	-0.151*	-0.280*
VEF1%	-0.178	-0.072	-0.151
Relación FEV1/VFC	-0.240**	-0.106	-0.156

** La Correlación es significativa $p < 0.01$

* La Correlación es significativa $p < 0.05$

CFV. Capacidad Vital Forzada, VEF1. Volumen forzado espiratorio en el primer segundo, L. litros

Tabla 5. Correlación entre pruebas de función pulmonar resistencia a insulina, sensibilidad a la insulina en eutróficos asmáticos.

	Índice de HOMA	Sensibilidad a la insulina (G/I)	Índice QUICKI
CFV (L)	-0.404*	-0.780**	-0.680**
CFV %	-0.270*	-0.321**	-0.835**
VEF1 (L)	-0.111	-0.380	-0.052
VEF1%	-0.079	-0.028	-0.122
Relación FEV1/VFC	-0.890**	-0.530**	-0.795**

** La Correlación es significativa $p < 0.01$

* La Correlación es significativa $p < 0.05$

CFV. Capacidad Vital Forzada, VEF1. Volumen forzado espiratorio en el primer segundo, L. litros

Tabla 6. Correlación entre pruebas de función pulmonar resistencia a insulina, sensibilidad a la insulina en obesos no asmáticos.

	Índice de HOMA	Sensibilidad a la insulina (G/l)	Índice QUICKI
CFV (L)	-0.406**	-0.490**	-0.176*
CFV %	-0.140	0.033	-0.098
VEF1 (L)	-0.336*	-0.06	-0.122*
VEF1%	0.060	0.087	0.020
Relación FEV1/VFC	-0.183*	-0.160*	-0.175*

** La Correlación es significativa $p < 0.01$

* La Correlación es significativa $p < 0.05$

CFV. Capacidad Vital Forzada, VEF1. Volumen forzado espiratorio en el primer segundo, L. litros

Tabla 5. Correlación entre pruebas de función pulmonar resistencia a insulina, sensibilidad a la insulina en obesos asmáticos.

	Índice de HOMA	Sensibilidad a la insulina (G/l)	Índice QUICKI
CFV (L)	-0.580**	-0.165*	-0.222**
CFV %	-0.139*	-0.237**	-0.119*
VEF1 (L)	-0.110	-0.060	-0.280
VEF1%	-0.165	0.243	-0.168
Relación FEV1/VFC	-0.290**	-0.380**	-0.170*

** La Correlación es significativa $p < 0.01$

* La Correlación es significativa $p < 0.05$

CFV. Capacidad Vital Forzada, VEF1. Volumen forzado espiratorio en el primer segundo, L. litros

XIII. DISCUSIÓN

En México, no existe publicado en la literatura un estudio que asocie la resistencia a la insulina, función pulmonar y síndrome metabólico en una muestra de adolescentes con y sin asma. Entre los adolescentes con y sin asma, encontramos que la resistencia a la insulina se asocia negativamente con valores FEV1 y FVC disminuidos y que el Síndrome Metabólico se asocia con valores del índice FEV1/FVC más bajos. Ambos hallazgos fueron significativos sólo en adolescentes con obesidad, y fueron más pronunciados para FEV1 y la relación FEV1/ FVC entre los adolescentes con asma y obesidad.

La resistencia a la insulina, un precursor inmediato de la diabetes tipo 2, se ha asociado con otras enfermedades, tales como la esteatosis hepática y la enfermedad cardiovascular. Se encontró que la resistencia a la insulina (o disminución de la sensibilidad a la insulina) se asocia con una menor función pulmonar en adolescentes, particularmente los que tienen sobrepeso o son obesos.

También se observó una modificación significativa del efecto estimado del IMC en la función pulmonar por la resistencia a la insulina, por lo que un IMC mayor en adolescentes con resistencia a la insulina se asocia con un incremento más pequeño en el VEF1 (aproximadamente 70 ml vs aproximadamente 200 ml por cada 1.0 punto de incremento del IMC), pero un mayor decremento en la relación FEV1/FVC que en sus contrapartes sensibles a la insulina. Aunque estudios previos han reportado una asociación entre un mayor IMC y, o bien FEV1 mayor o menor proporción FEV1/FVC en los niños, este es el primer estudio que informó que la resistencia a la insulina puede modificar o influir en esta asociación.

La resistencia a la insulina y los desequilibrios metabólicos resultantes pueden afectar la función pulmonar a través de varias vías. Se sabe que el Factor de

crecimiento de insulina tipo 1 altera la contractibilidad del músculo liso de las vías respiratorias, así como estimula su proliferación.²⁴ Varios estudios han informado de vínculos entre la adiponectina o leptina y el asma, la gravedad del asma, o función pulmonar.²⁵ La resistencia selectiva a la leptina podría llevar a la pérdida de los efectos anorexígenicos y los efectos metabólicos de la leptina, mientras que el aumento de los niveles de esta hormona seguirá afectando a otros órganos (por ejemplo, la activación crónica del sistema simpático).⁴⁸ La resistina, una adipocina implicada en la resistencia a la insulina, tiene propiedades proinflamatorias en el pulmón a través del reclutamiento y la activación de neutrófilos. Del mismo modo, las citoquinas de la familia de la resistina se ha demostrado que inducen la inflamación de las vías respiratorias y la proliferación de fibroblastos en los modelos murinos en estudios previos.⁵⁰ En adultos sanos también se ha encontrado una asociación entre la resistencia a la insulina y la hiperrespuesta de la vía aérea. Por otro lado, los modelos murinos han demostrado que la inflamación alérgica de las vías respiratorias podría dar lugar a niveles disminuidos de la enzima degradadora de insulina y disminución de la fosforilación del receptor de insulina en el cerebro, que producen cambios que podrían inducir resistencia a la insulina y una respuesta proinflamatoria.³⁷

El SM se ha asociado con el asma en los grandes estudios transversales y longitudinales en adultos (edad media entre 55 y 43 años, respectivamente). Del mismo modo, un gran estudio de casi 122,00 adultos edad media de 46 años) reportaron una asociación entre el SM y un menor valor de FEV1 y FVC. Sin embargo, este y otros estudios en adultos han demostrado que disminuye la función pulmonar en pacientes con SM debido a un déficit ventilatorio restrictivo (valores bajos de FEV1 y FVC pero proporciones FEV1/FVC normales). Por el contrario, se ha reportado una disminución de los valores de la relación FEV1/FVC en adolescentes con SM, que es consistente con un déficit obstructivo. Este efecto estimado de síndrome metabólico en los valores de la relación FEV1/FVC estaba separado y aditivo al efecto del asma; por tanto, los

adolescentes con asma y SM tuvieron valores FEV1 aproximadamente 530 ml más bajos y relaciones de FEV1/FVC 10% más bajas que sus contrapartes sanas (ambas reducciones son clínicamente significativas en los adolescentes). Con base en estos resultados, se podría especular que los mecanismos de los efectos del SM sobre la función pulmonar en los niños y adolescentes pueden diferir de las de los adultos.²⁶

Un estudio previo ha informado bajas proporciones de FEV1/FVC en adultos con obesidad mórbida y SM. Sin embargo, ese estudio no incluyó a pacientes con asma, y la asociación observada fue probablemente mediada por eosinofilia en sangre periférica. No se encontró que un componente particular del SM explicara los resultados observados en este estudio; sin embargo, la circunferencia de cadera se asoció más consistentemente con los resultados de interés. Es de destacar que un nivel bajo de HDL fue un factor independiente de riesgo adicional para un valor bajo de la relación FEV1/FVC en adolescentes con sobrepeso u obesidad.^{28,29}

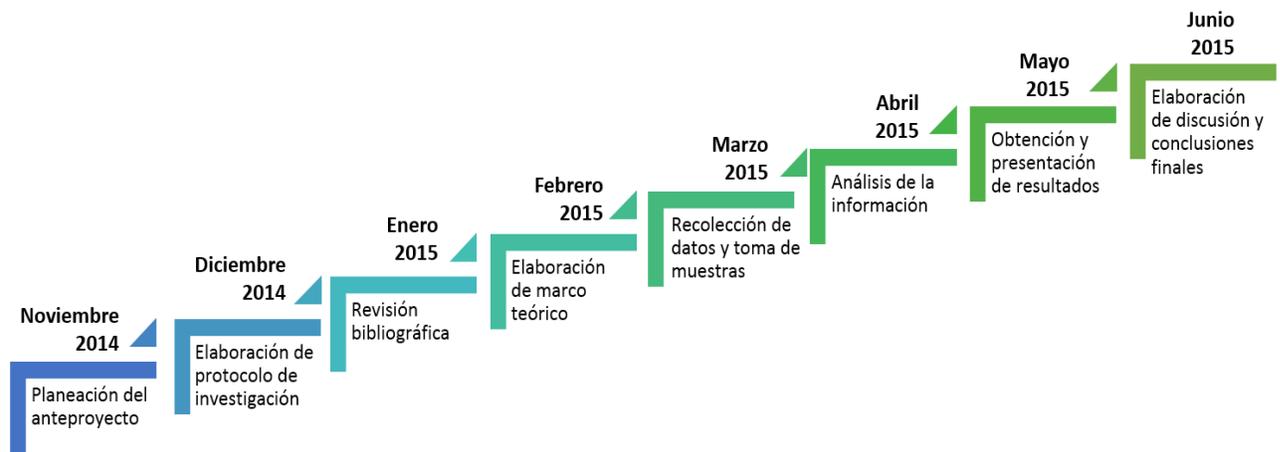
Varios mecanismos podrían explicar las alteraciones en la función pulmonar asociadas al SM. Además de la resistencia a la insulina, en pacientes con SM, un aumento del recambio de proteínas podría conducir a un metabolismo alterado de la arginina y el aumento de moléculas de arginina-metilo, tales como dimetil arginina asimétrica; esto a su vez limita la disponibilidad de la arginina para la generación de óxido nítrico, lo que podría resultar en daño epitelial y disfunción pulmonar. En modelos murinos alérgicos, con SM inducido por la dieta, las observaciones de microscopía electrónica han demostrado epitelio bronquial estresado y mitocondrias disfuncionales lo que lleva a la hiperreactividad de las vías respiratorias, incluso en ausencia de la exposición a alérgenos. La quimiocina CXCR-3 está implicada en la regulación de las células inmunitarias y la inflamación alérgica de las vías respiratorias. Se ha informado que también modula la resistencia a la insulina inducida por la dieta, así como la infiltración de

macrófagos y la inflamación en tejido adiposo visceral en ratones. Como con la resistencia a la insulina, algunos estudios han demostrado que la disminución de la función pulmonar en algunos casos precede al desarrollo de SM. Los estudios futuros deben tratar de dilucidar si se trata de una relación de causa-efecto o si ambos son consecuencia de un mismo proceso (por ejemplo, la obesidad y la inflamación), con la disminución de la función pulmonar como mero hecho de ser una manifestación temprana de la enfermedad.¹⁷

XIV. CONCLUSIONES

En resumen, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico (SM) se asocian con una afectación significativa de la función pulmonar en los adolescentes con sobrepeso/obesidad. El efecto del SM es peor entre los adolescentes con asma. Por lo tanto resistencia a la insulina y SM podrían contribuir a la patogénesis de la gravedad del asma en pacientes obesos y abre el camino a futuras investigaciones.

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO, Obesity and overweight, Fact Sheet no. 311, 2011. Disponible en línea en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
2. Ford SH, The epidemiology of obesity and asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(5): 897–909.
3. Stenius B, Poussa T, Kvarnström J, Grönlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized controlled study. *The British Medical Journal*. 2000;320:827–832.
4. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith CS, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the national heart, lung, and blood institute/American heart association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433–8.
5. Leone N, Courbon D, Thomas F, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome the critical role of abdominal obesity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;179(6):509–516.
6. Lin WY, Yao CA, Wang HC, Huang KC. Impaired lung function is associated with obesity and metabolic syndrome in adults. *Obesity*. 2006;14(9):1654–1661.
7. Naveed B, Weiden MD, Kwon S, Gracely EJ, Comfort AL, Ferrier N, et al. Metabolic syndrome biomarkers predict lung function impairment: a nested case-control study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;185(4):392–9.
8. Ulrik CS, Claudius BK, Tamm M, Harving H, Siersted HC, Backer V, Hellquist B, Dahl R, Høgholm A, Jøhnik IK. Effect of asthma compliance enhancement training on asthma control in patients on combination therapy with salmeterol/fluticasone propionate: a randomised controlled trial. *Clin Respir J* 2009;3:161-8.
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Disponible en línea: <http://www.ginasthma.org/>
10. Program NAEaP. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 20:S94-138
11. BTS/SIGN Asthma Guideline. British Guideline for the Management of Asthma, 2009 revision. Disponible en línea: www.brit-thoracic.org.uk.
12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Disponible en línea: <http://www.ginasthma.org/>
13. Demoly P, Gueron B, Annunziata K, Adamek L, Walters RD. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *Eur Respir Rev* 2010;19:150-157.
14. Gershon AS, Wang C, Guan J, To T. Burden of comorbidity in individuals with asthma. *Thorax* 2010; 65: 612-618.
15. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661-6.
16. Adeyeye OO, Ogbera AO, Ogunleye OO, Brodie-Mens AT, Abolarinwa FF, Bamisile RT, Onadeko BO. Understanding asthma and the metabolic syndrome - a Nigerian report. *Int Arch Med* 2012;5: 20
17. Brumpton BM, Camargo CA, Romundstad PR, Langhammer A, Chen Y, Mai XM. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J* 2013; 42:1495-1502.
18. Park J, Kim TB, Joo H, Lee JS, Lee SD, Oh YM. Diseases concomitant with asthma in middle-aged and elderly subjects in Korea: a population-based study. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013; 5: 16-25.
19. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity among adults: United States, 2011-2012. *NCHS Data Brief* 2013;(131):1-8
19. Cazzola M, Segreti A, Calzetta L, Rogliani P. Comorbidities of asthma: current knowledge and future research needs. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 36-41.

20. Weiss ST, Shore S. Obesity and asthma: directions for research. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169: 963-968.
21. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:897-909.
22. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy* 2013; 43:8-21
23. McGinley B, Punjabi NM. Obesity, metabolic abnormalities, and asthma: establishing causal links. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183: 424-425.
24. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
25. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-1454.
26. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med* 2011; 9: 48.
27. Sovio U, Skow A, Falconer C, Park MH, Viner RM, Kinra S. Improving prediction algorithms for cardiometabolic risk in children and adolescents. *J Obes* 2013;132-6
28. Yarnell JW, Patterson CC, Bainton D, Sweetnam PM. Is metabolic syndrome a discrete entity in the general population? Evidence from the Caerphilly and Speedwell population studies. *Heart* 1998;79:248-252.
29. Agrawal A, Prakash YS. Obesity, metabolic syndrome, and airway disease: a bioenergetic problem? *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 785-796.
30. Shore SA. Obesity and asthma: lessons from animal models. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 102: 516-528.
31. Del-Rio-Navarro BE, Castro-Rodriguez JA, Garibay Nieto N, Berber A, Toussaint G, Sierra-Monge JJ, Romieu I. Higher metabolic syndrome in obese asthmatic compared to obese nonasthmatic adolescent males. *J Asthma* 2010; 47: 501-506.
32. Farah CS, Salome CM. Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism. *Respirology* 2012; 17: 412-421.
33. Bruno A, Pace E, Cibella F, Chanez P. Body mass index and comorbidities in adult severe asthmatics. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 607192.
34. Bremer AA, Jialal I. Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome. *J Obes* 2013;393-192.
35. Blüher M. Clinical relevance of adipokines. *Diabetes Metab J* 2012; 36: 317-327
36. Ali Assad N, Sood A. Leptin, adiponectin and pulmonary diseases. *Biochimie* 2012; 94:2180-2189.
37. Ziora D, Machura E, Ziora KT, Swietochowska E, Oswiecimska JM, Kasperska-Zajac A. Serum resistin levels are elevated in schoolchildren with atopic asthma. *Neuro Endocrinol Lett* 2013; 34:212-216.
38. Rojas-Dotor S, Segura-Méndez NH, Miyagui-Namikawa K, Mondragón-González R. Expression of resistin, CXCR3, IP-10, CCR5 and MIP-1 α in obese patients with different severity of asthma. *Biol Res* 2013; 46: 13-20.
39. Sood A, Ford ES, Camargo CA. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 2006;61:300-305.
40. Guler N, Kircerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 254-259.
41. Fuentes E, Guzmán-Jofre L, Moore-Carrasco R, Palomo I. Role of PPARs in inflammatory processes associated with metabolic syndrome (Review). *Mol Med Rep* 2013; 8: 1611-1616.
42. Wang W, Zhu Z, Zhu B, Ma Z. Pioglitazone attenuates allergic inflammation and induces production of regulatory T lymphocytes. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24: 454-458.
43. Gowdy KM, Fessler MB. Emerging roles for cholesterol and lipoproteins in lung disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26:430-437.

44. Yiallourous PK, Savva SC, Kolokotroni O, Behbod B, Zeniou M, Economou M, Chadjigeorgiou C, Kourides YA, Tornaritis MJ, Lamnisis D, Middleton N, Milton DK. Low serum high-density lipoprotein cholesterol in childhood is associated with adolescent asthma. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 423-432.
45. Fenger RV, Gonzalez-Quintela A, Linneberg A, Husemoen LL, Thuesen BH, Aadahl M, Vidal C, Skaaby T, Sainz JC, Calvo E. The relationship of serum triglycerides, serum HDL, and obesity to the risk of wheezing in 85,555 adults. *Respir Med* 2013; 107: 816-824.
46. Scichilone N, Rizzo M, Benfante A, Catania R, Giglio RV, Nikolic D, Montalto G, Bellia V. Serum low density lipoprotein subclasses in asthma. *Respir Med* 2013;107:1866-1872.
47. Hoefner DM, Hodel SD, O'Brien JF, Branum EL, Sun D, Meissnerl, McConnell JP. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. *Clin Chem* 2001; 47: 266-274.
48. Singh S, Prakash YS, Linneberg A, Agrawal A. Insulin and the lung: connecting asthma and metabolic syndrome. *J Allergy* 2013; 2013: 627384.
49. Sakai H, Nishizawa Y, Nishimura A, Chiba Y, Goto K, Hanazaki M, Misawa M. Angiotensin II induces hyperresponsiveness of bronchial smooth muscle via an activation of p42/44 ERK in rats. *Pflugers Arch* 2010; 460: 645-655.
50. Ramsay SG, Kenyon CJ, Whyte N, McKay IC, Thomson NC, Lindop GB. Effects of angiotensin II on remodelling of the airway and the vasculature in the rat. *Clin Sci (Lond)* 2000; 98: 1-7.
51. Sonksen M, Sonksen J. Insulin: understanding its action in health and disease. *British Journal of Anaesthesia*. 2000;85(1):69-79.
52. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(6):2595-2600.
53. Vrachnis N, Antonakopoulos N, Iliodromiti Z, et al. Impact of maternal diabetes on epigenetic modifications leading to diseases in the offspring. *Journal of Diabetes Research*. 2012;4(1):1-6.
54. Husemoen A, Glümer, Lau C, Pisinger C, Mørch LS, Linneberg A. Association of obesity and insulin resistance with asthma and aeroallergen sensitization. *Allergy*. 2008;63(5):575-582.
55. De Fronzo, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;(14)3:173-194.
56. Eckel A, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2005;365(9468):1415-1428.
57. Sood A, Shore SA. Adiponectin, leptin, and resistin in asthma: basic mechanisms through population studies. *J Allergy (Cairo)* 2013:785835.
58. Kattan M, Kumar R, Bloomberg GR, Mitchell HE, Calatroni A, Gergen PJ, et al. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:584-92.
59. Nagel G, Koenig W, Rapp K, Wabitsch M, Zoellner I, Weiland SK. Associations of adipokines with asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in German schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:80-1.
60. Mark AL. Selective leptin resistance revisited. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;305:R566-81.
61. Nasrallah MP, Ziyadeh FN. Overview of the physiology and pathophysiology of leptin with special emphasis on its role in the kidney. *Semin Nephrol* 2013;33: 54-65.
62. Jiang S, Park DW, Tadie JM, Gregoire M, Deshane J, Pittet JF, et al. Human resistin promotes neutrophil proinflammatory activation and neutrophil extracellular trap formation and increases severity of acute lung injury. *J Immunol* 2014;192:4795-803.
63. Mishra A, Wang M, Schlotman J, Nikolaidis NM, DeBrosse CW, Karow ML, et al. Resistin-like molecule-beta is an allergen-induced cytokine with inflammatory and remodeling activity in the murine lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L305-13.
64. Kim KM, Kim SS, Lee SH, Song WJ, Chang YS, Min KU, et al. Association of insulin resistance with bronchial hyperreactivity. *Asia Pac Allergy* 2014;4:99-105.

65. Sarlus H, Wang X, Cedazo-Minguez A, Schultzberg M, Oprica M. Chronic airway-induced allergy in mice modifies gene expression in the brain toward insulin resistance and inflammatory responses. *J Neuroinflam* 2013;10:99.
66. Brumpton BM, Camargo CA Jr, Romundstad PR, Langhammer A, Chen Y, Mai XM. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J* 2013;42:1495-502.
67. Fimognari FL, Pasqualetti P, Moro L, Franco A, Piccirillo G, Pastorelli R, et al. The association between metabolic syndrome and restrictive ventilatory dysfunction in older persons. *J Gerontology A Biol Sci Med Sci* 2007;62:760-5.
68. Nakajima K, Kubouchi Y, Muneyuki T, Ebata M, Eguchi S, Munakata H. A possible association between suspected restrictive pattern as assessed by ordinary pulmonary function test and the metabolic syndrome. *Chest* 2008;134:712-8.
69. Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, Wood LG. Airway and systemic inflammation in obese children with asthma. *Eur Respir J*. 2013; 42:1012-1019.
70. Garmendia JV, Moreno D, Garcia AH, De Sanctis JB. Metabolic syndrome and asthma. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2014;8:60-66.
71. Dandona P, Ghanim H, Monte SV, Caruana JA, Green K, Abuaysheh S, Lohano T, Schentag J, Dhindsa S, Chaudhuri A. Increase in the mediators of asthma in obesity and obesity with type 2 diabetes: reduction with weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22: 356-362
72. Assad N, Qualls C, Smith LJ, Arynchyn A, Thyagarajan B, Schuyler M, Jacobs DR, Sood A. Body mass index is a stronger predictor than the metabolic syndrome for future asthma in women. The longitudinal CARDIA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188: 319-326.
73. Bel EH. Another piece to the puzzle of the "obese female asthma" phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 263-264.
74. Agrawal A, Prakash YS, Linneberg A. Body mass index is not a stronger predictor than the metabolic syndrome for future asthma in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 231-232.