

## La diabetes mellitus y el aparato respiratorio

Albert Lecube Torelló

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Institut de Recerca Biomèdica de Lleida. Universitat de Lleida. Centro de Investigación en Red en Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)*

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) afecta al 12 % de la población mundial de mediana edad, prevalencia que se encuentra en continuo crecimiento impulsada por un ambiente obesogénico, el comportamiento sedentario de la población y su envejecimiento progresivo. Si bien no se considera el pulmón como un órgano diana de las complicaciones tardías de la DM2, hay buenas razones para creer que las mismas alteraciones histológicas y fisiológicas que propician la aparición de complicaciones tardías en otras localizaciones pueden reproducirse también en el pulmón<sup>1,2</sup>. Así, la abundante vascularización y el contenido en fibras de colágeno y elastina convierten el parénquima pulmonar en un claro objetivo de la hiperglucemia crónica. En las siguientes páginas revisaremos las evidencias que apoyan la asociación entre la DM2 y el deterioro de la función pulmonar.

### EVIDENCIA CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA

Los estudios poblacionales muestran un descenso significativo de diversos parámetros de la función pulmonar, principalmente la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen

espiratorio forzado en un segundo (FEV1), en los sujetos con DM2 respecto a la población general (tabla 1). Esta diferencia se sitúa alrededor del 10 % del valor teórico y se incrementa de forma paralela a la duración de la DM2. Además, existe una relación inversa entre los parámetros de función pulmonar y la glucemia plasmática o la hemoglobina glucosilada. También hay datos que asocian el deterioro de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) con la DM2. Aunque con frecuencia asintomática o clínicamente poco relevante, una disminución del 10 % en el FEV1 predice de forma independiente la mortalidad por cualquier causa en la DM2.

Al analizar si la disminución de los valores espirométricos es más rápida en los sujetos con DM2, aparecen resultados contradictorios. Así, en el Fremantle Diabetes Study y el Atherosclerosis Risk in Communities Study<sup>9</sup>, se observó un mayor descenso de la FVC en los sujetos con DM2 que en la población control, después de siete y tres años de seguimiento, respectivamente. Tanto la duración de la diabetes mellitus (DM) como el mal control glucémico se asociaron directamente con el grado de empeoramiento de la función pulmonar. Asimismo, pudo establecerse que la disminución de la función pulmonar se inició aproximadamente tres años antes

**Tabla 1.** Estudios poblacionales en los que se compara la función pulmonar en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 con la de la población control

Estudio	N	DM2 frente a control	
		FEV1	CVF
Rancho Bernardo Study <sup>3</sup>	1239	↓	↓
Fremantle Diabetes Study <sup>4</sup>	495	↓	↓
Copenhagen City Heart Study <sup>5</sup>	12 062	↓	↓
Framingham Heart Study <sup>6</sup>	3254	↓	↓
British Women Heart and Health Study <sup>7</sup>	3911	↓	↓
Normative Aging Study <sup>8</sup>	704	↓	↓
Atherosclerosis Risk in Communities Study <sup>9</sup>	11 262	↓	↓

CVF: capacidad vital forzada; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FEV1: volumen espiratorio forzado en un segundo.

del diagnóstico de DM2. Por contra, no se apreció la anterior diferencia en la trayectoria longitudinal de la función pulmonar en función de la presencia de la DM2 ni en el Copenhagen City Heart Study ni en el Normative Aging Study<sup>5,8</sup>.

### **MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS SUBYACENTES A LA DISFUNCIÓN PULMONAR EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Los mecanismos responsables del inicio y progresión del deterioro de la función pulmonar en la DM2 todavía no han sido bien esclarecidos. Se han propuesto diversos componentes que, aunque los vamos a describir de forma individualizada, lo más probable es que actúen de forma sinérgica entre ellos.

#### **Resistencia a la insulina**

La resistencia a la insulina (RI) es uno de los principales mecanismos fisiopatológicos que conducen al desarrollo de la DM2, y contribuye de forma independiente al deterioro de los parámetros de función pulmonar, especialmente al FEV1, el flujo espiratorio medio máximo y la CVF<sup>10</sup>. Además, la RI se ha descrito también como un predictor independiente de volumen de reserva espiratorio, incluso tras ajustar por diversas medidas de adiposidad. Por lo tanto, las rutas metabólicas relacionadas con la RI serían cruciales en la iniciación de anomalías pulmonares en los pacientes con DM2 y sugieren que se puede considerar el pulmón incluso como un nuevo componente del síndrome metabólico.

#### **Inflamación crónica de bajo grado**

Se ha propuesto una posible interacción entre la inflamación sistémica, inherente a la fisiopatología de la DM2, y la función pulmonar. En este sentido, la relevancia del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  se ha demostrado tanto en un modelo murino de inflamación pulmonar aguda como en mujeres obesas no fumadoras sin enfermedad respiratoria previa<sup>11</sup>. Estos resultados sugieren que las vías inflamatorias relacionadas con la DM son otro factor patogénico implicado en la disfunción pulmonar, con un efecto deletéreo que puede apreciarse antes incluso del desarrollo de la enfermedad respiratoria clínica.

#### **Resistencia a la leptina**

En condiciones normales, la leptina señala a través de la inhibición del sistema nervioso parasimpático de los re-

ceptores muscarínicos en el músculo liso de las vías respiratorias, lo que ocasiona un aumento fisiológico de diámetro bronquial. Esta acción fisiológica puede verse abolida en la DM2, donde la resistencia a la leptina es una alteración común, aumentando el tono parasimpático y facilitando la broncoconstricción. La resistencia a la leptina también se ha relacionado con una mayor actividad de la elastasa de neutrófilos humana, una de las principales proteasas secretadas en el espacio alveolar por los neutrófilos durante diversos procesos pulmonares<sup>12</sup>. Cabe comentar también la significativa correlación inversa entre la concentración de leptina y el FEV1 en niños y adolescentes obesos, lo que refuerza la idea de que la resistencia a la leptina es un factor clave en el desarrollo de un patrón pulmonar restrictivo.

#### **Disminución de la fuerza muscular**

Tanto la RI como la hiperglucemia crónica son capaces de producir cambios metabólicos y estructurales en el miocito y deteriorar su función contráctil, factor esencial en la función pulmonar. Esos cambios se caracterizan por trastornos metabólicos y estructurales. Así, en el Berlin Aging Study II, tanto la masa muscular como la obesidad abdominal mostraron ser los factores más influyentes en la función pulmonar en sujetos con DM2 y síndrome metabólico.

#### **La glucosilación no enzimática de proteínas de pulmón**

La glucosilación no enzimática de las proteínas del tejido conectivo pulmonar, tanto del colágeno como de la elastina y la fibronectina, pueden favorecer el patrón restrictivo observado en la DM2. De hecho, el colágeno que sufre los procesos de glucación tiene mayor rigidez y mayor resistencia a la digestión por la colagenasa y la pepsina que el colágeno no glucosilado. Por otra parte, la unión de los productos finales de la glucación avanzada a su receptor, que se ha descrito en células endoteliales vasculares, músculo liso y parénquima pulmonar, activará diversas cascadas fisiopatológicas, con efectos proinflamatorios y proapoptóticos, que conducirán a la disfunción de dichas células.

#### **El daño microvascular**

El pulmón es un órgano ricamente vascularizado, por lo que es lógico asumir que los procesos relacionados con la microangiopatía propia de la DM2 aparecerán

también en la microcirculación pulmonar. Un ejemplo de las consecuencias de esta afectación es el decremento significativo en la DLCO notificado en pacientes con DM2. Más importante aún, la reducción de la DLCO se correlaciona de forma significativa con el grado de la retinopatía diabética y la tasa urinaria de excreción de proteínas.

### **Deterioro de la capa de surfactante pulmonar y déficit de la concentración de péptido similar al glucagón 1**

---

El surfactante pulmonar, complejo de lípidos y proteínas, reduce la tensión superficial dentro de los alvéolos, evitando así que se colapsen durante la espiración, y colaborando en el mantenimiento de la estabilidad y diámetro de la vía aérea. Cuando la capa de surfactante se daña, sus proteínas más hidrofílicas se filtran en el torrente sanguíneo y pueden evaluarse. Así, un estudio poblacional describió cómo los niveles circulantes de las proteínas del surfactante se asociaron con la presencia de RI y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Además, en el pulmón se ha descrito la presencia de receptores de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), y estudios experimentales han demostrado que el GLP-1 participa en la estimulación de la producción de surfactante por los neumocitos<sup>13</sup>. Por lo tanto, el déficit subyacente en la función y concentraciones de GLP-1 que existe en la DM2 podría exacerbar la resistencia de las vías respiratorias observada en estos pacientes. En estos momentos desarrollamos un ensayo clínico dirigido específicamente a responder la pregunta de si el tratamiento con análogos de GLP-1 podría lograr una mejora en los patrones ventilatorios en pacientes con DM2 sin enfermedad pulmonar conocida (ClinicalTrials.gov: NCT02889510).

### **La neuropatía autónoma**

---

Aunque más implicada en los trastornos respiratorios durante el sueño, la disautonomía diabética también se ha asociado con el aumento de la prevalencia de la disfunción pulmonar en la DM2. Así, los sujetos con DM2 y disautonomía evidenciaron una reducción de la presión inspiratoria estática máxima, junto con una correlación negativa entre la fuerza muscular y la frecuencia cardíaca en reposo o la duración de la DM. Del mismo modo, en adolescentes con DM tipo 1, la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular se asocia con el deterioro de las pruebas de función pulmonar, principalmente de los valores del pico de flujo espiratorio máximo, CVF y FEV1.

### **CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN EL PARÉNQUIMA PULMONAR EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

---

Las alteraciones histopatológicas causadas por la DM2 son homogéneas a lo largo de todo el parénquima pulmonar e incluyen el engrosamiento del epitelio alveolar y de la lámina basal del endotelio capilar pulmonar, la disminución del espacio alveolar, un mayor grado de fibrosis, la presencia de lesiones compatibles con enfisema centrolobulillar, la microangiopatía pulmonar y hasta variaciones en la secreción de moco<sup>14</sup>.

### **Engrosamiento de las membranas basales y expansión del espacio intersticial**

---

La lámina basal que separa el capilar del espacio alveolar es aproximadamente un 30 % más gruesa en los sujetos diabéticos que en los sujetos control, y se ha establecido una correlación significativa con el espesor de la lámina basal del túbulo renal y del capilar pulmonar, lo que sugiere un mecanismo patológico similar. Experimentalmente, la DM inducida en ratas mediante la administración de estreptozotocina aumenta la síntesis de colágeno tipo I y tipo II y elastina, que incrementa el espesor del espacio alveolocapilar. Esto va a conducir a la fibrosis e induración del intersticio y del parénquima pulmonar y, de forma paralela, a una reducción simultánea del volumen pulmonar. Por su parte, la glucación no enzimática de colágeno aumenta la rigidez de la matriz y dificulta su digestión por proteasas. Además, los productos finales de la glucación avanzada también son capaces de regular al alza la expresión tisular de citocinas con actividad fibrosante. A este respecto, un tipo específico de fibrosis nodular se ha descrito en el pulmón de sujetos con DM2.

### **Alteración de la producción de surfactante pulmonar**

---

En el modelo de rata Zucker (un modelo animal de DM2), se ha descrito una alteración morfológica de los neumocitos tipo II, implicados en la producción de surfactante. La menor producción de surfactante podría inducir el colapso parcial del espacio alveolointersticial. De hecho, la observación microscópica de los pulmones de ratas diabéticas muestra alvéolos más pequeños, pero en mayor número, en comparación con el pulmón de los animales sin DM.

### **Microangiopatía pulmonar**

---

La combinación de una lámina basal capilar engrosada con la acumulación de tejido conectivo en el espacio intersticial

podría inducir un estrechamiento parcial de la luz del capilar pulmonar. A ello se añade el aumento de la permeabilidad vascular en el pulmón descrito en los sujetos con DM2. La consecuencia es un descenso del volumen de sangre capilar, la alteración en la perfusión microvascular y un menor reclutamiento alveolocapilar, de manera que se favorece el deterioro de la difusión de monóxido de carbono y la reducción de la CVE.

### INSULINA INHALADA Y FUNCIÓN PULMONAR

Desde hace años se investigan rutas alternativas a la administración subcutánea de insulina, con el fin de superar las limitaciones asociadas con la vía subcutánea. Así, el uso de un dispositivo de inhalación de polvo seco en el que la insulina se combina con un excipiente que se disuelve instantáneamente en el fluido pulmonar ha puesto de manifiesto nuevas perspectivas en la relación entre la DM2 y el pulmón. Especialmente, cuando sabemos que los neumocitos tipo II tienen también receptores de insulina en su superficie. La insulina inhalada actúa como insulina prandial, y su uso se asocia a modestos descensos en el FEV1, si bien debe remarcar que este efecto no es progresivo en el tiempo y revierte cuando el tratamiento se interrumpe.

### EL EFECTO NEGATIVO DE LA DIABETES SE EXTIENDE A LA RESPIRACIÓN DURANTE EL SUEÑO

Algunos estudios proponen que la RI y la hiperglucemia crónica podrían contribuir al desarrollo del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño<sup>15</sup>. Así, por ejemplo, las mujeres con síndrome del ovario poliquístico (un trastorno asociado con la RI) presentan mayor prevalencia de síndrome de apnea-hipopnea del sueño y somnolencia diurna, lo que apunta al papel de la RI como mediador de los trastornos del sueño en los seres humanos. De forma similar, en el Sleep Heart Health Study se observó que los sujetos con DM2 manifestaban más episodios de respiración periódica (una anomalía del control central de la ventilación) que la población general. Recientemente, el Sweet Sleep Study ha descrito cómo la presencia de DM2 ocasiona un patrón respiratorio más grave, caracterizado por tasas más altas de apneas del sueño para un mismo índice de apnea-hipopnea<sup>15</sup>. La DM2 produce también una excesiva somnolencia diurna, característica que afecta a casi un cuarto de la población diabética<sup>16</sup>, y es también un factor de riesgo independiente para la hipoxemia nocturna; se ha descrito que en los pacientes

con DM2 la duración del tiempo de sueño con saturación de oxígeno inferior al 90 % es entre tres y cuatro veces mayor en comparación con sujetos no diabéticos<sup>17</sup>. Este resulta un hallazgo relevante, ya que la hipoxia relacionada con el sueño se caracteriza por ser un importante estímulo que conduce al estrés oxidativo y la disfunción endotelial, lo que puede contribuir al aumento del riesgo de eventos cardiovasculares observados en la población diabética.

### TEMAS POR RESOLVER

La propagación del concepto de que el pulmón es también un órgano diana entre las complicaciones tardías de la DM2 debería estrechar no solo la relación entre los especialistas en Endocrinología y Neumología, sino también con los médicos de Atención Primaria. Sin embargo, todavía encontramos numerosas controversias y lagunas clínicas que requieren una investigación más prolongada para poder solventarlas. Por ejemplo, una cuestión fundamental es la manera en la que debe realizarse la evaluación de la función pulmonar en los pacientes con DM2: ¿quién?, ¿dónde?, ¿con qué herramientas?, y ¿con qué frecuencia? Y, sobre todo, debemos aprender la manera correcta de interpretar los resultados de un estudio de función pulmonar en un sujeto clínicamente poco o nada sintomático. A lo mejor, incluso puede llegar a modificar nuestro abordaje terapéutico. En este sentido, otro tema que merece ser explorado es discernir el efecto que ocasiona la mejoría del control glucémico sobre la función pulmonar. En este sentido, y como se mencionó anteriormente, los posibles efectos beneficiosos sobre la función pulmonar de las terapias basadas en incretinas se propugna especialmente relevante.

### CONCLUSIONES

En resumen, la evidencia acumulada apoya con firmeza el vínculo entre la DM2 y disfunción respiratoria, e indica que la función pulmonar debe ser considerada por todos aquellos que deben atender a las personas diabéticas. La DM2 y su grado de control metabólico están relacionados con la alteración de la función pulmonar. Los mecanismos patogénicos subyacentes en esta relación son diversos, pero parece que las vías metabólicas relacionadas con la RI y la inflamación crónica de bajo grado son cruciales en la iniciación de las anomalías pulmonares. Identificar a los sujetos con DM2 más vulnerables para la disfunción pulmonar será, en los próximos años, uno de nuestros objetivos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, Schols AMWJ. Pulmonary function in diabetes. A metaanalysis. *Chest* 2010;138:393-406.
2. Lecube A, Sampol G, Muñoz X, Hernández C, Mesa J, Simó R. Type 2 diabetes impairs pulmonary function in morbidly obese women. A case-control study. *Diabetologia* 2010;53:1210-6.
3. Barrett-Connor E, Frette C. NIDDM, impaired glucose tolerance, and pulmonary function in older adults. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1996;19:1441-4.
4. Davis TM, Knuiman M, Kendall P, Vu H, Davis WA. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:153-9.
5. Lange P, Parner J, Schnohr P, Jensen G. Copenhagen City Heart Study: longitudinal analysis of ventilatory capacity in diabetic and nondiabetic adults. *Eur Respir J* 2002;20:1406-12.
6. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:911-6.
7. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. Associations of measures of lung function with insulin resistance and Type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2004;47:195-203.
8. Litonjua AA, Lazarus R, Sparrow D, Demolles D, Weiss ST. Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study. *Respir Med* 2005;99:1583-90.
9. Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY, Pankow JS, Duncan BB, Cox CE, Selvin E, Brancati FL. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 2008;31:741-6.
10. Lecube A, Sampol G, Muñoz X, Lloberes P, Hernández C, Simó R. Insulin resistance is related to impaired lung function in morbidly obese women: a case-control study. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:639-45.
11. Lecube A, Sampol G, Muñoz X, Ferrer R, Hernández C, Simó R. TNF- $\alpha$  system and lung function impairment in obesity. *Cytokine* 2011;54:121-4.
12. Khan AR, Awan FR. Leptin resistance: a possible interface between obesity and pulmonary-related disorders. *Int J Endocrinol Metab* 2016;14:e32586.
13. Vara E, Arias-Díaz J, García C, Balibrea JL, Blázquez E. Glucagon-like peptide-1(7-36) amide stimulates surfactant secretion in human type 2 pneumocytes. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:840-6.
14. Nicolaie T, Zavoianu C, Nuta P. Pulmonary involvement in diabetes mellitus. *Rom J Intern Med* 2003;41:365-74.
15. Lecube A, Sampol G, Hernández C, Romero O, Ciudin A, Simó R. Characterization of sleep breathing pattern in patients with type 2 diabetes: Sweet Sleep Study. *PLoS One* 2015;10:e0119073.
16. Lecube A, Sánchez E, Gómez-Peralta F, Abreu C, Valls J, Mestre O, et al. Global assessment of the impact of type 2 diabetes on sleep through specific questionnaires. A case-control study. *PLoS One* 2016;11:e0157579.
17. Lecube A, Sampol G, Lloberes P, Romero O, Mesa J, Hernández C, et al. Diabetes is an independent risk factor for severe nocturnal hypoxemia in obese patients. A case-control study. *Plos One* 2009;4:e4692.