



ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



EDITORIAL

Diabetes mellitus tipo 2 y pulmón: una relación bidireccional

Type 2 diabetes and the lung: a bidirectional relationship

Gabriel Sampol^{a,*} y Albert Lecube^b

^a Unidad Multidisciplinar de Sueño, Servicio de Neumología, CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebrón Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Endocrinología, Unidad de Investigación en Diabetes y Metabolismo, CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebrón Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Con su gran contenido vascular y su riqueza en fibras de colágeno y elastina, el parénquima pulmonar es un órgano diana susceptible a los efectos deletéreos asociados a la diabetes mellitus, habiéndose descrito en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 alteraciones histológicas como las modificaciones de la secreción mucosa, el engrosamiento de la membrana basal del epitelio pulmonar, la disminución del espacio alveolar, mayores grados de fibrosis, enfisema centrolobulillar y microangiopatía pulmonar¹. Múltiples estudios observacionales han mostrado un empeoramiento de la función pulmonar, en general, en forma de una modesta alteración restrictiva². Esta alteración, atribuida a una mayor rigidez del parénquima pulmonar y de la pared torácica o al daño microvascular inducidos por la diabetes, ha sido hasta ahora de escasa relevancia clínica, si bien debe recordarse que una reducción del 10% del volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada (FEV1) en sujetos diabéticos se ha asociado a un aumento de su mortalidad global³. Este papel clínico secundario se fundamenta en gran parte en las hasta ahora nulas implicaciones terapéuticas derivadas de su conocimiento, a diferencia de lo que ocurre con las repercusiones en otros órganos diana de la diabetes como el riñón, la retina, el sistema nervioso periférico o el sistema cardiovascular. Sin embargo, la relación entre endocrinólogos y neumólogos se redefine a medida que conocemos cada vez mejor los efectos deletéreos de la diabetes, no sólo sobre el parénquima

pulmonar, sino también sobre los mecanismos implicados en el control de la ventilación y el mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea superior.

De forma paralela al incremento de la prevalencia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 en las últimas décadas, se ha producido una explosión en el número de pacientes derivados a las unidades de sueño para estudio del síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS), en el que la obesidad constituye el principal factor determinante. El SAOS se caracteriza por la presencia de episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior (apneas) durante el sueño que conducen a su fragmentación, así como a cambios en la presión intratorácica y a la presencia de hipoxia intermitente. Progresivamente, se han ido acumulando evidencias en series clínicas⁴ y estudios poblacionales⁵ relacionando el SAOS con un incremento de la morbimortalidad cardiovascular.

La hipoxia intermitente, una característica prácticamente exclusiva de los trastornos respiratorios del sueño, juega un papel central en el incremento del riesgo cardiovascular del SAOS. Es conocido que ejerce sus efectos, en parte, a través de sus consecuencias metabólicas, promoviendo dislipemia⁶ y alterando el metabolismo de la glucosa. Conduce a un incremento de la resistencia a la insulina y a una disminución de la secreción de la misma, habiéndose implicado diversos mecanismos fisiopatológicos en estos efectos: activación simpática, activación de la síntesis lipídica hepática, inducción de inflamación, alteración de la síntesis de adipocinas y activación del eje hipotálamo-suprarrenal⁷. Como consecuencia de todo ello, el SAOS se asocia con resistencia a la insulina en sujetos no diabéticos⁸

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gsampol@vhebron.net (G. Sampol).

y también actúa como un factor de riesgo para la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en población general^{9,10}. La relevancia clínica de estos hallazgos viene remarcada por las observaciones que apuntan a un mejor control de la diabetes al tratar el SAOS^{11,12}.

De forma alternativa, disponemos de observaciones que orientan hacia un notable impacto de la presencia de resistencia a la insulina y de diabetes sobre las alteraciones respiratorias presentes en sujetos obesos. El estudio poblacional *Sleep Heart Health Study* mostró una mayor gravedad del SAOS y de la hipoxia nocturna en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2¹³, apoyando algunas observaciones clínicas previas¹⁴. Aunque este efecto desaparecía tras realizar el análisis ajustando por la presencia de obesidad y otros factores de confusión, estudios posteriores han aportado nuevos hallazgos al respecto. En mujeres con obesidad mórbida, un fenotipo con una elevada prevalencia de SAOS con frecuencia asintomático¹⁵, cuidadosamente apareadas por las principales variables implicadas en su desarrollo, la presencia de diabetes tipo 2 constituyó un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipoxemia grave durante el sueño¹⁶. Varios mecanismos fisiopatológicos pueden estar implicados en estos hallazgos. Se ha observado en este tipo de pacientes una alteración del funcionalismo pulmonar, caracterizado principalmente por la disminución del FEV1, relacionado tanto con la presencia de diabetes¹⁷ como de resistencia a la insulina¹⁸, aunque no ha podido relacionarse con la hipoxia nocturna¹⁶. El hecho de que se haya descrito la presencia de receptores para el péptido similar al glucagon tipo 1 (GLP-1) en el pulmón humano, y que a nivel experimental la administración de GLP-1 a neumocitos humanos aumente la producción de surfactante pulmonar, responsable en parte de mantener la permeabilidad de la vía aérea, podría ser otro mecanismo fisiopatológico que relacione la diabetes mellitus tipo 2 con las alteraciones de la función pulmonar^{19,20}. La diabetes también podría alterar los mecanismos de control respiratorio central, como sugiere el incremento de los episodios de respiración periódica durante el sueño que se asocian con ella¹³. La neuropatía autonómica de la diabetes podría causar la alteración de los mecanismos reflejos encargados de mantener la permeabilidad de la vía aérea superior o condicionar, a través del incremento del tiempo circulatorio por la presencia de cardiopatía autonómica, una respuesta defectuosa de los quimiorreceptores periféricos y centrales a los episodios de hipoxia intermitente. Todo ello conduciría a una mayor inestabilidad ventilatoria y explicaría el incremento de episodios de apnea obstructiva y central en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica respecto a los que no la presentan^{21,22}. Asimismo, el incremento de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa inducido por la obesidad o la resistencia a la insulina ha sido relacionado con el deterioro del funcionalismo pulmonar²³ o la aparición de apneas durante el sueño²⁴.

De forma similar al interés despertado por la posibilidad de un mejor control de la diabetes al tratar los trastornos respiratorios del sueño, la aparente bidireccionalidad de la relación abre alternativas complementarias de potencial relevancia clínica. Datos provenientes de experimentación animal han sugerido que el incremento de la sensibilidad a la insulina mediante la administración de metformina

tiene efectos beneficiosos sobre los episodios de apnea nocturna²⁵. En la actualidad no disponemos de estudios que evalúen en humanos las repercusiones de la mejoría del control glucémico sobre los parámetros respiratorios durante el sueño; sin embargo, en nuestra opinión, esta es una vía que resulta necesario explorar.

Bibliografía

- Nicolaie T, Zavoianu C, Nuta P. Pulmonary involvement in diabetes mellitus. *Rom J Intern Med.* 2003;41:365-74.
- van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, Schols AMWJ. Pulmonary function in diabetes. A metaanalysis. *Chest.* 2010;138:393-406.
- Davis WA, Knuiam M, Kendall P, Grange V, Davis TME. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2004;27:752-7.
- Martí S, Sampol G, Muñoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, et al. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J.* 2002;20:1511-8.
- Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newmann AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *Plos Medicine.* 2009;6:e1000132.
- Drager LF, Jun J, Polotsky VY. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: implications for atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17:161-5.
- Drager LF, Jun JC, Polotsky VY. Metabolic consequences of intermittent hypoxia: relevance to obstructive sleep-apnea. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;843-51.
- Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:235-40.
- Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1590-5.
- Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med.* 2009;122:1122-7.
- Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med.* 2005;165:447-52.
- Pallayova M, Donic V, Tomori Z. Beneficial effects of severe sleep apnea therapy on nocturnal glucose control in persons with type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract.* 2008;81:e8-11.
- Resnick HE, Redline S, Sahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care.* 2003;26:702-9.
- Vgontzas A, Legro R, Bixler E, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:517-20.
- Lecube A, Sampol G, Lloberes P, Romero O, Mesa J, Morell F, et al. Asymptomatic sleep-disordered breathing in premenopausal women awaiting bariatric surgery. *Obes Surg.* 2010;20:454-61.
- 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.
- 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;20:1210-6.

18. 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.
19. Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting. *J Nucl Med.* 2007;48:736–43.
20. Ahrén B. GLP-1 and extra-islet effects. *Horm Metab Res.* 2004;36:842–5.
21. Ficker JH, Dertinger SH, Siegfried W, König HJ, Pentz M, Sailer D, et al. Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy. *Eur Respir J.* 1998;11:14–9.
22. Bottini P, Dottorini ML, Cordomi MC, Casucci G, Tantucci C. Sleep-disordered breathing in non-obese diabetic subjects with autonomic neuropathy. *Eur Respir J.* 2003;22:654–60.
23. Lecube A, Sampol G, Muñoz X, Ferrer R, Hernández C, Simó R. TNF- α system and lung function impairment in obesity. *Cytokine.* 2011;54:121–4.
24. Williams S, Scharf SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and inflammation Is NF-kappa B the key? *Sleep Breath.* 2007;11:69–76.
25. Ramadan W, Dewasmes G, Petitjean M, Wiernsperger N, Delanaud S, Geloën A, et al. Sleep apnea is induced by a high-fat diet and reversed and prevented by metformin in non-obese rats. *Obesity.* 2007;15:1409–18.