

Diabetes mellitus tipo 2, función pulmonar y respiración durante el sueño. ¿Respiramos diabetes?

Albert Lecube Torelló

Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Institut de Recerca Biomèdica de Lleida. Universitat de Lleida

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad epidémica fuertemente asociada con la obesidad. La relación entre ambas enfermedades es de tal interdependencia que el término «diabesidad» ha llegado para quedarse en el vocabulario médico. Y a pesar de que el pulmón no suele considerarse un órgano diana de las complicaciones de la diabetes, hay buenas razones para creer que las mismas alteraciones histológicas y fisiológicas que tienen lugar en las complicaciones micro y macroangiopáticas de otras localizaciones pueden ocurrir también en el pulmón. Revisaremos las evidencias que sugieren esta asociación entre la DM2 y el pulmón, tanto en cuanto a la función pulmonar como a la respiración durante los períodos de sueño.

HALLAZGOS HISTOLÓGICOS EN EL PULMÓN DE SUJETOS CON DIABETES

Los primeros trabajos, basados en hallazgos autopsícos, revelaron que los pacientes diabéticos tenían un engrosamiento de la lámina basal del alvéolo, del epitelio y los capilares pulmonares, así como una disminución del espacio alveolar, disfunciones en la secreción de moco y mayores grados de fibrosis, enfisema centrolobular y microangiopatía^{1,2}. Debe remarcar no solo que estas alteraciones son homogéneas a lo largo de todo el parénquima pulmonar, sino que también se ha descrito una correlación positiva entre el engrosamiento de las láminas basales del riñón y el alvéolo³.

IMPACTO DE LA DIABETES SOBRE LA FUNCIÓN PULMONAR

Cada vez hay mayor evidencia, a través de los estudios transversales, de que en los sujetos adultos diabéticos se encuentra una disminución de los valores espirométricos, en comparación con la población no diabética, que se mueve entre el 8 y el 10 % respecto al valor teórico. Por ejemplo, en el Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC), donde se analizaron los resultados espirométricos de más de un millar de diabéticos, estos tenían una disminución significativa tanto de la capacidad vital forzada (CVF) como del volu-

men espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (VEMS) en comparación con la población general⁴. Además, resultados del Framingham Heart Study y del ARIC muestran una asociación inversa y gradual entre los valores espirométricos, las cifras de glucemia plasmática en ayunas y las de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c})^{4,5}. Es decir, si hablamos de una persona diabética, cuanto peor sea su control metabólico más reducidos serán sus valores de CVF y de VEMS.

Unos pocos estudios longitudinales también nos han proporcionado información suficiente y valiosa sobre el papel de la DM2 en el deterioro de la función pulmonar. Así, parece que hay un descenso más rápido de la función pulmonar en los pacientes diabéticos en comparación con los de grupos de control^{6,7}.

En uno de sus primeros trabajos, nuestro grupo quiso evaluar si la presencia de la DM2 y el grado de control glucémico eran capaces de condicionar de forma independiente la reducida función pulmonar presente en la obesidad⁸. Con este objetivo diseñamos un estudio de casos y controles utilizando una población de mujeres obesas mórbidas candidatas a cirugía bariátrica, estudiando la función pulmonar según la presencia o no de DM2. Ninguna de las mujeres era fumadora, ninguna tenía una enfermedad pulmonar conocida, y ambos grupos se equipararon estrictamente mediante variables que influyen en la función pulmonar como la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro de cintura. Las principales anomalías detectadas fueron que las mujeres con DM2 presentaban un menor VEMS, un menor flujo respiratorio máximo forzado entre el 25 y el 75 % de la CVF (FEF₂₅₋₇₅) y un menor cociente VEMS/CVF en comparación con las mujeres no diabéticas. Además, un patrón ventilatorio obstructivo clínicamente significativo (VEMS < 80 % y cociente VEMS/CVF < 70 %) estaba presente en el 12 % de las mujeres diabéticas, pero en ninguna de las no diabéticas. Quizá como consecuencia de este patrón obstructivo encontramos que las mujeres diabéticas presentaban también un mayor volumen residual. En la regresión lineal múltiple, tanto la glucemia plasmática en ayunas como la HbA_{1c} contribuían de forma independiente a los volúmenes pulmonares. Por tanto, en este estudio, por

primera vez proporcionamos evidencia de que la DM2 era un factor de riesgo para el empeoramiento de la función respiratoria en mujeres obesas, y las dos principales alteraciones fueron la presencia de un patrón ventilatorio obstructivo y de un incremento del volumen residual.

Creemos que estos resultados son relevantes y tienen serias implicaciones para las personas diabéticas, ya que datos provenientes del Fremantle Diabetes Study muestran que una disminución del 10 % en el VEMS en los sujetos diabéticos está asociada con un incremento del 12 % en todas las causas de mortalidad.

MECANISMOS IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DEL «PULMÓN DIABÉTICO»

Las razones que pueden explicar cómo se establece la asociación entre la enfermedad pulmonar y la diabetes no están aún bien definidas, aunque se han sugerido varios mecanismos que podrían participar en el desarrollo del «pulmón diabético». Los datos disponibles proponen que la microangiopatía alveolar; la pérdida de las propiedades elásticas del parénquima pulmonar relacionadas con la glucación no enzimática de proteínas tisulares como el colágeno o la elastina; la disminución de la fuerza muscular descrita en la DM2; defectos en la producción de surfactante pulmonar y la presencia de un estado de inflamación crónica de bajo grado pueden estar implicados en esta relación. Además, también se ha demostrado un papel de la resistencia a la insulina. Nuestro grupo ha centrado su atención en tres de estas posibilidades.

Por una parte, demostramos que la resistencia a la insulina evaluada mediante el cálculo del Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) era un determinante independiente de la función pulmonar en las mujeres obesas no diabéticas⁹. Se trata de un estudio de casos y controles realizado en un grupo de 75 mujeres obesas no diabéticas (50 con un índice HOMA-IR $\geq 3,8$ [casos] y 25 con un HOMA-IR $< 3,8$ [controles]). Ambos grupos fueron estrictamente equiparados en cuanto a la glucemia en ayunas y la HbA_{1c}, así como por edad, IMC y perímetro de cintura. El grupo con un HOMA-IR $\geq 3,8$ mostró un menor VEMS, así como también un menor FEF25-75 en comparación con las mujeres sin resistencia a la insulina. Además, el HOMA-IR se correlacionó de forma negativa con el VEMS, el FEF25-75 y la CVF. Finalmente, el análisis de regresión múltiple mostró que el HOMA-IR se asociaba de forma independiente no solo con la variación de los valores del VEMS, sino también con la del FEF25-75 y la CVF. Por tanto, los procesos relacionados con la resistencia a la insulina parecen ser cruciales en iniciar las alteraciones pulmonares descritas en la DM2, y señalan el pulmón como un nuevo componente del síndrome metabólico.

En otro trabajo evaluamos la relación entre los parámetros de función pulmonar y la inflamación, en concreto con la porción soluble de los dos receptores del factor de necrosis tumoral alfa (sTNF-R1 y sTNF-R2) en 31 mujeres obesas mórbidas no diabéticas recogidas de forma prospectiva, sin hábito tabáquico y sin historia previa de enfermedad pulmonar o cardiovascular¹⁰. El sTNF-R1 se correlacionó de forma positiva tanto con el IMC como con la presión arterial de dióxido de carbono, pero negativamente con el VEMS, el FEF25-75 y la CVF. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que los procesos inflamatorios relacionados con la obesidad participan en el deterioro de la función pulmonar.

Disminuciones en la producción de surfactante pulmonar, responsable de mantener la estabilidad y el diámetro de la vía aérea, podrían contribuir al empeoramiento de la función pulmonar en la DM2. En este sentido es importante recordar que los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se encuentran en concentraciones significativas en el parénquima pulmonar, y que estudios experimentales han demostrado que el GLP-1 es capaz de estimular la producción de surfactante pulmonar por parte de neumocitos humanos^{11,12}. Por lo tanto, el déficit en las concentraciones de GLP-1 descrito en la DM2 podría, a través de una menor producción de surfactante, potenciar la resistencia al flujo aéreo observada en estos pacientes. A pesar de ello, los posibles beneficios sobre la función pulmonar de tratamientos basados en incretinas aún están por demostrarse.

¿CÓMO AFECTA LA DIABETES A LA RESPIRACIÓN DURANTE EL SUEÑO?

En los últimos años se ha propuesto que la resistencia a la insulina y la hiperglucemia crónica contribuyen al desarrollo del síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño (SAHS). Si esto se confirma, entre la DM2 y el pulmón se establecería una relación bidireccional. Así, Vgontzas et al.¹³ describieron que mujeres con síndrome del ovario poliquístico, una condición asociada con la resistencia a la insulina, presentaban un SAHS con una frecuencia superior a los controles, así como mayores niveles de somnolencia diurna, lo que sugería que la resistencia a la insulina era un mediador del SAHS en los humanos. Además, en ratones no obesos, Ramadan et al.¹⁴ han puesto de manifiesto la contribución de la resistencia a la insulina en el desarrollo de los episodios apnéicos y que el tratamiento con metformina es capaz no solo de prevenir, sino también de revertir la aparición de estos episodios.

Nuestro grupo ha comunicado que la DM2 es un factor de riesgo independiente para la presencia de hipoxemia nocturna grave¹⁵. En un estudio de casos y controles, un total

de 30 mujeres obesas mórbidas con DM2 fueron reclutadas durante un período de 18 meses. 60 mujeres no diabéticas sirvieron como controles, y ambos grupos fueron cuidadosamente equiparados por edad, IMC y perímetro de cintura. Vale la pena destacar que una alta prevalencia del SAHS, con al menos tres de cada cuatro sujetos afectados, se encontró en ambos grupos. Sin embargo, las pacientes diabéticas pasaron un porcentaje de su tiempo de sueño con saturaciones arteriales de oxígeno inferiores al 90 % (CT90), significativamente superior al de las no diabéticas. Finalmente, el análisis de regresión múltiple mostró que la DM2, pero no el IMC, se asociaba de forma independiente con la CT90.

En el Sweet Sleep Study, también hemos comunicado que los pacientes con DM2, incluso cuando se equiparan por el índice de apneas-hipopneas con los sujetos no diabéticos, presentan un registro polisomnográfico caracterizado por un incremento de los episodios apneicos (sin variaciones en las hipopneas), así como de los episodios de desaturación¹⁶. Y no solo eso, sino que comprobamos que la optimización del perfil glucémico en un corto período de tiempo, de tan solo 5 días, conseguía mejorar de forma significativa los hallazgos del registro pulsioximétrico, con un descenso

marcado de los episodios de desaturación de oxígeno¹⁷. Estudiar si esta mejoría se mantiene a más largo plazo es uno de los trabajos que estamos realizando en la actualidad.

CONCLUSIONES FINALES

Las evidencias y los datos expuestos más arriba indican que la función pulmonar debe ser considerada por todos aquellos que tratan y curan a las personas diabéticas, ya que la DM2 y el grado de control metabólico se relacionan de forma directa con el empeoramiento de la función pulmonar. Además, la DM2 también afecta de forma adversa a la respiración nocturna durante el período de sueño, y llega a ser un factor de riesgo independiente para la aparición de hipoxemia nocturna grave. Finalmente, parece que los mecanismos relacionados con la resistencia a la insulina y la inflamación crónica de bajo grado pueden encontrarse en el inicio de estas alteraciones. Todas estas evidencias sitúan el pulmón como un nuevo órgano diana de las complicaciones de la DM2, y habrá que averiguar si la mejora del control metabólico repercute de forma favorable en la función pulmonar. ¿Respiramos diabetes?