Jornadas

IXX Jornadas del Comité de Graduados de la Sociedad Argentina de Diabetes Tema: "Diabetes y órganos no clásicos". Mesa 1: Pulmón y diabetes mellitus

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

IXX Conference of the Graduate Committee of the Argentine Diabetes Society Topic: "Diabetes mellitus and non-classical organs". Table 1: Lung and diabetes mellitus

Ré, Matías; Figueredo, Carolina; Pomares, María Laura; Finocchietto, Paola; González Rodríguez, Lázaro R.; Torres Salazar, Lissette Carmely; Garrido Santos, Natalia Carolina; Maraschio, Martín A.; Panzitta, María Carolina; Forlino, Mariano; Baran, Ezequiel; Nazareno, Nicolás Gustavo Douglas; Sánchez, Pablo; Angeletti, Virginia

Matías Ré
Hospital San Juan de Dios La Plata, Policlínico Bancario, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Carolina Figueredo
caropfigueredo@gmail.com
Clínica San Ramón, Gral. San Martín, Chaco, Argentina
María Laura Pomares
Centro Médico CEGYM, Unidad Diabetológica, Corrientes, Argentina
Paola Finocchietto
Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Lázaro R. González Rodríguez
Hospital J. F. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Lissette Carmely Torres Salazar
Hospital General San Juan de Dios, Guatemala, Guatemala
Natalia Carolina Garrido Santos
Novo Nordisk Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Martín A. Maraschio
Hospital Municipal Dr. Ángel Pintos, Azul, Provincia de Buenos Aires, Argentina
María Carolina Panzitta
Hospital Municipal Dr. Ángel Pintos, Azul, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Mariano Forlino

Resumen: Las alteraciones pulmonares en personas con diabetes mellitus (DM) son cada vez más frecuentes. Su fisiopatología es compleja y multifactorial. En la siguiente revisión se expondrán las principales características de la relación entre la DM y las enfermedades pulmonares.

Palabras clave: diabetes mellitus, enfermedad pulmonar.

Abstract: *Lung disorders in people with diabetes mellitus (DM) are frequent. Its pathophysiology is complex and multifactorial. In the following review, the main characteristics of the relationship between DM and lung diseases will be presented.*

Keywords: mellitus diabetes, lung disease.

Instituto Medico de Diabetes, Metabolismo y Nutrición (IMED), San Luis, Argentina
Ezequiel Baran
Sanatorio Ipensa, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Nicolás Gustavo Douglas Nazareno
Ministerio de Salud de La Rioja, La Rioja, Argentina
Pablo Sánchez
Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina
Virginia Angeletti
Hospital Municipal Dr. Ángel Pintos, Azul, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes
Sociedad Argentina de Diabetes, Argentina
ISSN: 0325-5247
ISSN-e: 2346-9420
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 56, núm. 1, 2023
editor@revistasad.com

Recepción: 22 Diciembre 2022
Aprobación: 10 Marzo 2023

URL: http://portal.amelica.org/ameli/journal/451/4513982005/

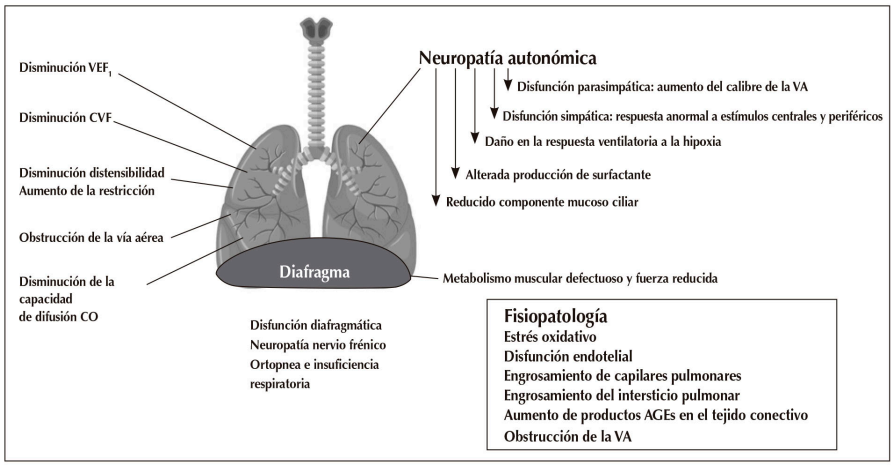
Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

INTRODUCCIÓN

Las personas con diabetes mellitus (DM) presentan alteraciones pulmonares estructurales y funcionales de las cuales, si bien se discute su impacto clínico, su prevalencia e incidencia se desconocen[1]. En pacientes con DM la función pulmonar está reducida con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) disminuido, una reducción de la capacidad vital forzada (CVF) y de la distensibilidad dinámica pulmonar, una obstrucción de las vías respiratorias periféricas y una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (*diffusing capacity for carbon monoxide*, DLCO). La neuropatía pulmonar autonómica se asocia con una respuesta ventilatoria a la hipoxia alterada, con un reducido aclaramiento mucociliar y un aumento de la predisposición a las infecciones. Mientras que la neuropatía simpática altera la función pulmonar con anomalías en la respuesta ventilatoria a los estímulos centrales y periféricos, la neuropatía parasimpática puede provocar un aumento del calibre de las vías respiratorias. La fuerza de los músculos respiratorios reducida debido a un metabolismo muscular defectuoso y la neuropatía del nervio frénico promueven la disfunción de los músculos respiratorios en la DM (Figura 1)[2].

Para el presente trabajo se realizó la selección a través de expertos de 63 artículos, utilizando como método de análisis, la revisión narrativa.



VEF_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CVF: capacidad vital forzada; CO: monóxido de carbono; VA: vía aérea; AGEs: advanced glycation end-products (productos de glicosilación avanzada).

Figura 1: Alteraciones respiratorias de la diabetes mellitus.

FIGURA 1
Alteraciones respiratorias de la diabetes mellitus.
VEF1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CVF: capacidad vital forzada; CO: monóxido de carbono; VA: vía aérea; AGEs: advanced glycation end-products (productos de glicosilación avanzada).

Fisiopatología de la enfermedad pulmonar en la diabetes mellitus

La fisiopatología es compleja y multifactorial. La macro y la microangiopatía juegan un papel fundamental, y debido a la presencia de una gran red capilar pulmonar, las manifestaciones suelen ser tardías en el curso de la enfermedad[3].

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados incluyen:

• Hiperglucemia. Promueve la hiperreactividad de las vías respiratorias a través de la vía de la proteína quinasa asociada a Rho. Acelera la fibrosis pulmonar mediante la activación del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3), el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) y el factor de crecimiento transformante beta (TGFβ). Aumenta el crecimiento de las células neoplásicas, la inflamación crónica, la liberación de citoquinas inflamatorias y el estrés oxidativo a través de la activación de la vía del factor nuclear kappa-cadena ligera-potenciador de las células B activadas (NF*k*B) y NADPH oxidasa (NOX), así como la producción de especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species*, ROS) y especies reactivas de nitrógeno (*reactive nitrogen species*, RNS). Concentraciones más altas de glucosa en el líquido de la superficie de las vías respiratorias y la disfunción de las células inmunitarias pulmonares, debido a la hiperglucemia, promueven la susceptibilidad a las infecciones pulmonares (Figura 2).

• Estrés oxidativo con disfunción del endotelio pulmonar, inflamación crónica y pérdida de la capacidad antioxidante[4].

• Activación de las vías. Proteína quinasa C, factor nuclear-*k*B y poliol[5].

• Aumento de los niveles de proteína C reactiva (PCR), TNF-*a*, interleuquinas 1 y 6, y fibrinógeno.

• Glicosilación no enzimática de proteínas de la matriz extracelular con acumulación de productos de glicosilación avanzada (*advanced glycation end-products*, AGEs). La hiperglucemia aumenta el estrés oxidativo y la producción de anión superóxido con la consecuente glicosilación de proteínas y activación de las vías de PKC, NF-KB, poliol y hexosaminas involucradas en las complicaciones de la DM. Tras la unión del ligando a receptores de productos de glicosilación avanzada (*receptor for advanced glycation end products,* RAGE), se inician cascadas de señalización intracelular que conducen a la activación de NF-*k*B dependiente

de RAGE. RAGE se une al colágeno de tipo I y IV -lo que resulta en la adhesión y propagación celular- y a las integrinas de leucocitos, e induce la expresión de ICAM1/VCAM1, las cuales promueven la adhesión leucocitaria y celular[6,7].

• Hiperinsulinemia. La insulina inhibe la producción de la proteína surfactante A y D a través de la vía de fosfoinositol-3-quinasas (PI3K), y la proliferación de células T colaboradoras de tipo 1 (Th1); desplaza las células T hacia una respuesta de tipo de células T colaboradoras tipo 2 (Th2), promueve la supervivencia de los mastocitos, la desgranulación y la liberación de histamina a través de una vía PI3K, y activa los macrófagos inflamatorios pulmonares. Además, estimula la proliferación y contracción de las células del músculo liso de las vías respiratorias a través de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), Rho quinasa y PI3K. La insulina aumenta el depósito de matriz extracelular en el pulmón y promueve la transición epitelio mesenquimatosa y la fibrosis a través de la vía PI3K/proteína quinasa Bβ-catenina (Figura 3).

• Netosis. Alteración de la respuesta de los neutrófilos a agentes externos. La hiperglucemia promueve el reclutamiento y la activación de neutrófilos. Un aumento de los cationes de calcio citosólico activa NADPH oxidasas y actúa como cofactor de peptidilarginina deiminasa 4 (PAD4), el cual cataliza la citrulinación de histonas induciendo la descondensación de la cromatina. Las ROS se comportan como segundos mensajeros que promueven la translocación de elastasa de neutrófilos (*neutrophil elastase*, NE) y mieloperoxidasa (MPO) al núcleo y mejoran la descondensación de la cromatina. Luego, el ADN se libera con gránulos tóxicos y proteínas citoplasmáticas como trampas extracelulares secundarias a la lisis celular, lo que eventualmente conduce a complicaciones asociadas a la DM (Figura 4)[8].

• Micro/macroangiopatía con reducción del volumen capilar pulmonar. La producción excesiva de componentes de la matriz extracelular (MEC) -como el colágeno y la elastina, y en particular, la glicosilación de proteínas no enzimáticas de la MEC como consecuencia de la hiperglucemia- contribuye al endurecimiento de la matriz, que remodela irreversiblemente la estructura del tejido pulmonar y promueve la progresión de la fibrosis pulmonar. La micro y macroangiopatía, el estrechamiento del espacio alveolar, el aplanamiento del epitelio alveolar y el engrosamiento de la lámina basal alveolar contribuyen a las modificaciones estructurales de la fibrosis pulmonar diabética. Asimismo, la infiltración de células inmunes en los tejidos pulmonares conduce a una liberación de citoquinas proinflamatorias/profibróticas que promueven la fibrosis, cuya progresión se ve acelerada por las ROS, como el superóxido, y las RNS, como el peroxinitrito, que causan daño estructural celular y subcelular dentro del pulmón[9].

• Asociación con otras complicaciones microvasculares sistémicas. El deterioro de la función pulmonar en la DM podría estar relacionada con el control glucémico a largo plazo, la duración de la DM y la presencia de microangiopatía. La función pulmonar empeora en presencia de complicaciones extrapulmonares, lo que sugiere que la glicosilación no enzimática de proteínas, que predice la progresión a largo plazo de la retinopatía y la nefropatía, también predispone a las complicaciones restrictivas en el parénquima pulmonar. A diferencia de la microvasculatura más pequeña de la retina, el corazón o el sistema nervioso periférico, la microvasculatura alveolar es extensa. La capacidad de transporte de oxígeno del pulmón es el doble que la del sistema cardiovascular o del músculo esquelético. Debido a las grandes reservas fisiológicas, la disfunción pulmonar diabética sigue siendo "subclínica". No obstante, una modesta pérdida de reservas alveolo capilares se puede cuantificar mediante métodos no invasivos, y se correlaciona con los niveles de glucemia y con la presencia de microangiopatía sistémica (Figura 5).

• Neuropatía autonómica, disfunción simpática y parasimpática con reducción del *clearence* mucociliar[10].

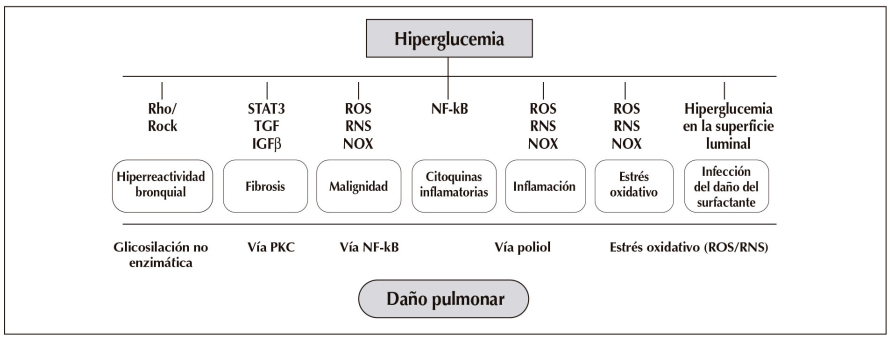
• Engrosamiento del intersticio pulmonar[11].

• Estimulación de la hiperreactividad bronquial[12].

• Disfunción del surfactante A y D[13].

• Disfunción de los músculos respiratorios con disminución de la fuerza y distensibilidad muscular como consecuencia de un metabolismo muscular defectuoso y de la neuropatía del nervio frénico[14].

• Pérdida de las uniones epiteliales alveolares con aumento de la concentración de glucosa en la superficie luminal[15].



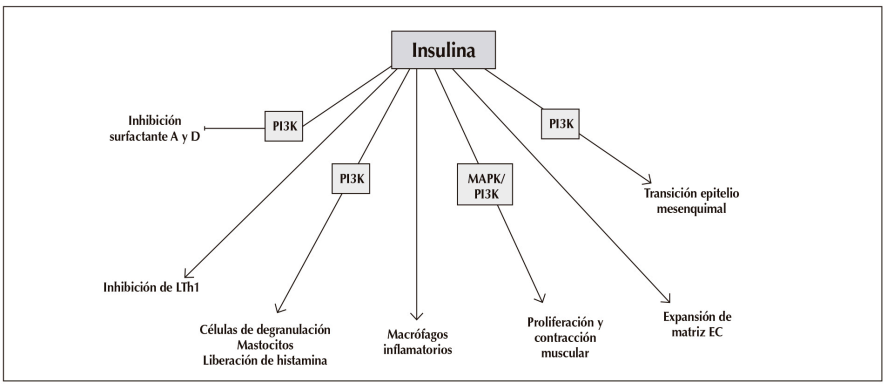
Rho: proteína G monomérica; Rock: quinasa efectora de Rho; STAT3: activador de la transcripción 3; TGF: factor de crecimiento transformante; IGFβ: factor de crecimiento insulino símil beta; ROS: reactive oxygen species (especies reactivas de oxígeno); RNS: reactive nitrogen species (especies reactivas de nitrógeno); NOX: NADPH oxidasa; NF-kB: factor nuclear kappa-cadena ligera-potenciador de las células B activadas; PKC: proteína quinasa C.

Figura 2: Mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones pulmonares por la hiperglucemia.

FIGURA 2

Mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones pulmonares por la hiperglucemia.

Rho: proteína G monomérica; Rock: quinasa efectora de Rho; STAT3: activador de la transcripción 3; TGF: factor de crecimiento transformante; IGFβ: factor de crecimiento insulino símil beta; ROS: reactive oxygen species (especies reactivas de oxígeno);RNS: reactive nitrogen species (especies reactivas de nitrógeno); NOX: NADPH oxidasa; NF-kB: factor nuclear kappa-cadena ligera-potenciador de las células B activadas; PKC: proteína quinasa C.



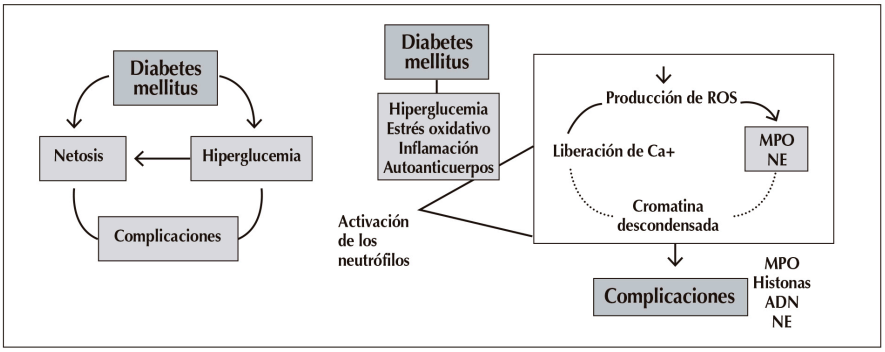
PI3K: fosfoinositol-3-quinasas; MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos; LTh1: linfocitos T helper; EC: extracelular.

Figura 3: Mecanismos fisiopatológicos de la hiperinsulinemia en las alteraciones pulmonares.

FIGURA 3

Mecanismos fisiopatológicos de la hiperinsulinemia en las alteraciones pulmonares.

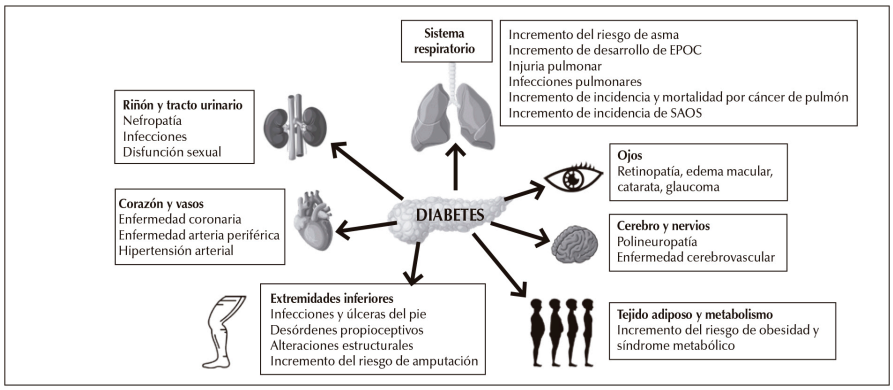
PI3K: fosfoinositol-3-quinasas; MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos; LTh1: linfocitos T helper; EC: extracelular.



ROS: reactive oxygen species (especies reactivas de oxígeno); MPO; mieloperoxidasa; NE: neutrophil elastase (elastasa de neutrófilos); Ca+: calcio.

Figura 4: El rol de la netosis en las complicaciones de la diabetes mellitus.

FIGURA 4
El rol de la netosis en las complicaciones de la diabetes mellitus.
ROS: reactive oxygen species (especies reactivas de oxígeno); MPO;
mieloperoxidasa; NE: neutrophil elastase (elastasa de neutrófilos);Ca+: calcio.



EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Figura 5: El daño pulmonar y otras complicaciones de la diabetes mellitus.

FIGURA 5
El daño pulmonar y otras complicaciones de la diabetes mellitus.
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Hallazgo en pruebas funcionales respiratorias en personas con diabetes mellitus

La función pulmonar puede evaluarse a partir del análisis de volúmenes pulmonares, la resistencia al flujo aéreo, la DLCO y la elasticidad pulmonar.

Schuyler fue el primero en observar en las personas con DM una disminución de la capacidad pulmonar total (CPT), posiblemente secundaria a la retracción elástica pulmonar[16]. Posteriormente, Sandler estudió a 40 pacientes con DM de 15 a 60 años de edad con insulinoterapia comparados con personas sanas y halló una reducción de la DLCO significativa (4,62 versus 5,31 ml/min/mm Hg, respectivamente), asociándolo además con la duración de la DM[17].

El estudio observacional y prospectivo australiano de Fremantle que incluyó 421 personas con DM de 24 a 84 años (51% mujeres, la mayoría con sobrepeso y mal control metabólico, [A1c=7,9%], 24% con enfermedad cardiovascular y 45% con complicaciones crónicas) halló una reducción en la función pulmonar superior al 9,5% en relación a la población general. A su vez, luego de ajustar por edad, sexo y tabaquismo,

la duración de la DM tuvo un valor predictivo independiente que fue más importante que la magnitud de la hiperglucemia[18]. Más tarde, el mismo autor halló que los volúmenes pulmonares estaban disminuidos (entre 1,1 a 3,1% por año) y particularmente el VEF. se redujo entre 68 a 71 ml por año en las personas con DM. A su vez, luego de ajustar varias variables, demostró un valor predictivo nega tivo consistente del control glucémico en relación a la función pulmonar[19]. Por otro lado, un estudio que incluyó a 3.254 miembros de la cohorte de descendientes del estudio Framingham analizó la relación entre la DM y la glucemia en ayunas con la función pulmonar evaluada por espirometría. Se encontró que aquellos con DM (n=280) tenían menor VEF. y CVF que el grupo control sano y estas diferencias se mantenían en distintos grupos (fumadores activos, exfumadores y no fumadores). Tanto el diagnóstico de la DM como el nivel más alto de glucemia se asociaron con niveles más bajos de función pulmonar a la esperada[20]. Posteriormente, varios estudios respaldaron la relación entre la DM y la disminución de la función mecánica pulmonar. Asimismo, Klein demostró una reducción de la función pulmonar, incluidos VEF[1], CVF y DLCO en personas con DM comparado con sujetos sanos[21]. El metanálisis de Borst analizó la función pulmonar entre 3.182 personas con DM y 27.080 controles sanos, y observó que en aquellos sin antecedentes de enfermedades pulmonares, la DM se asoció con un deterioro moderado de la función pulmonar con un patrón restrictivo. Incluso encontró diferencias estadísticamente significativas en VEF_1, CVF, VEF_1/CVF y DLCO. Sin embargo, no se halló relación con la duración de la DM ni el nivel del control glucémico[22]. Un metanálisis reciente que incluyó 66 estudios, aunque con gran heterogeneidad entre ellos, demostró un deterioro en la función pulmonar en pacientes con DM (n=11.134) con una diferencia significativa para VEF. (-7,15), CVF (-9,21), flujo espiratorio forzado (FEF) 25-75% (-9,89), flujo espiratorio máximo (FE Max) (-9,79), DLCO (-7,13) en comparación con los controles (n=48.377)[23]. A su vez, observaron que la reducción de la función pulmonar estaría relacionada con la presencia de complicaciones de la DM, principalmente la retinopatía y la nefropatía[24].

Evaluación de los pacientes con diabetes mellitus y disnea

TABLA 1
Escala de disnea.

Grado	Descripción de la disnea
0	Solo me quedo sin aliento en el ejercicio intenso
1	Me falta el aliento cuando me apresuro en terreno llano o cuando camino cuesta arriba
2	En terreno llano camino más lento que las personas de la misma edad debido a la falta de aire, o tengo que detenerme para respirar cuando camino a mi propio ritmo
3	Me detengo para respirar después de caminar unos 100 metros o luego de unos minutos en terreno llano
4	Me falta demasiado el aire como para salir de casa o estoy sin aliento cuando me visto

Modificada de Launois C, et al.[25].

Tabla 1: Escala de disnea.

Modificada de Launois C, et al.25.

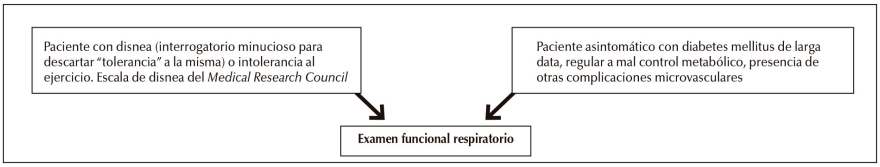


Gráfico: Pacientes a estudiar.

GRÁFICO
Pacientes a estudiar.

• La DLCO es el estudio que permitirá una detección más precoz de la neumopatía diabética. El problema es su accesibilidad y costo.
• El test de la caminata de 6 minutos se empleará para el seguimiento de los pacientes.

Relación entre diabetes mellitus y enfermedades pulmonares

Asma

El asma se caracteriza por presentar dos fenotipos:

• Inflamación predominantemente T2, típicamente atópica, que provoca asma de inicio temprano con buena respuesta a los esteroides.

• Asma de inicio en la edad adulta en pacientes no atópicos con predominio de Th1 y Th17, que se relaciona con procesos metabólicos e inflamatorios como la DM[26]. Estudios recientes incrementaron la evidencia a favor de esta asociación[27]. En la DM2, se ha demostrado hiperreactividad de las vías respiratorias, aumentando al doble el riesgo de asma con respecto a pacientes sin DM. Existe mayor prevalencia de asma en pacientes hospitalizados con DM2, independientemente de otras comorbilidades. Asimismo, el control glucémico deficiente se ha asociado con un mayor riesgo de hiperreactividad bronquial[28]. La prediabetes y la DM se han identificado recientemente como factores de riesgo de exacerbaciones del asma en adultos y de formas más graves de la enfermedad[29]. No obstante, la asociación diabetesasma aún no está suficientemente establecida[30].

La inflamación crónica y las citoquinas proinflamatorias pueden influir en la patogenia tanto de la DM como del asma. La vía más investigada en la patogénesis es la RAGE. El aumento de IL-6 y de la proteína MCP-1 en la DM se ha asociado con un asma más grave[31].

El asma grave influye negativamente en el control de la DM, no así en el asma leve o moderado. Los pacientes con asma grave y DM tienen una menor probabilidad de lograr el control del asma que aquellos con asma pero sin DM. Los corticoides inhalados sistémicos en dosis suficientes (hasta 1000 mcg de fluticasona) para el control adecuado del asma son seguros para personas con DM, sin alterar el control metabólico[32].

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

El síndrome metabólico, la obesidad y la DM son comorbilidades clínicas relevantes asociadas a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El riesgo de DM en los pacientes con EPOC es mayor en los fenotipos más graves y es independiente del índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo y otros factores de confusión. La presencia de DM en pacientes con EPOC se asocia con mayor riesgo de mortalidad y hospitalización[26,33,34,35,36]. Los pacientes con EPOC tienen 17% más riesgo de DM2 en comparación con aquellos sin EPOC, pudiendo ser la inflamación crónica y el estrés oxidativo el nexo entre ambas enfermedades. Esta asociación no está demostrada en pacientes con DM1[33].

Los mecanismos que relacionan la DM y la EPOC no se conocen claramente; podría asociarse con la inflamación sistémica crónica con niveles séricos elevados de PCR, así como la adiponectina que se ha asociado inversamente con la gravedad de la enfermedad en pacientes con EPOC[26,29,38,34]. Además se ha observado mayor expresión de leptina pulmonar, que se asocia con inflamación y obstrucción del flujo de aire. La DM puede actuar como un factor independiente que afecta negativamente la estructura y función pulmonar, pudiendo causar daño muscular y neuronal, lo que empeora la función de los

músculos respiratorios, asociándose de forma independiente con un menor rendimiento físico. También puede afectar negativamente la membrana capilar alveolar, de manera similar a otras complicaciones microangiopáticas.[30,33,39,40]Además, la presencia de glucosa en las secreciones de las vías respiratorias y el deterioro de la función fagocítica de los polimorfonucleares pueden aumentar el riesgo de infecciones pulmonares[33,39,40].

Fibrosis pulmonar idiopática

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) tiene baja incidencia y es más común en los hombres y en mayores de 60 años, la mayoría con antecedentes de tabaquismo. Estudios que estimaron la prevalencia de DM2 en los pacientes con FPI sugieren que existe una asociación entre ambas[26,39]. La DM es la tercera comorbilidad en orden de frecuencia luego de la enfermedad cardiovascular y la hipertensión, y se asocia con un aumento de la mortalidad y la aparición de los patrones de neumonía intersticial con patrón reticular, característicos de la FPI[12,39].

En la FPI existen muchas enfermedades concomitantes: enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión pulmonar, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y DM. Además, se han encontrado incidencias significativamente más altas de neoplasias (excepto cáncer de pulmón) en pacientes con FPI y DM.

Dado que la incidencia de la FPI aumenta con la edad, es posible que las enfermedades relacionadas con la edad y el estilo de vida sean un factor de riesgo que afecte su inicio o progresión. Otro vínculo potencial entre la FPI y la DM se basa en la mayor prevalencia de la ERGE en ambas afecciones, siendo esta última un factor de riesgo de FPI[26,39].

Neumonía

El 25% de las personas con DM presenta neumonía. Las causas son el incremento del riesgo de aspiración, alteraciones en el patrón del sueño, la hiperglucemia, la disminución de la inmunidad y el deterioro de la función pulmonar[35,36,37,38]. La hiperglucemia y las comorbilidades confieren mayor riesgo de hospitalización y mortalidad[39,40,41,42]. La infección bacteriana resistente a antibióticos y la coinfección viral/ bacteriana implican peor pronóstico[43]. Se recomienda realizar hemocultivos y cultivo de esputo, y tratar con antibióticos de amplio espectro. Se desaconseja el uso de procalcitonina como biomarcador para el inicio de antibióticos. No deben utilizarse corticosteroides sistémicos de rutina, reservándolos para casos de *shock* séptico refractario o por presencia de bronco espasmo asociado[44]. Es importante la prevención en los pacientes con DM a través de las vacunas antineumocócica, antigripal anual y contra la COVID-19.

Tuberculosis

La DM triplica el riesgo de tuberculosis pulmonar. El inadecuado funcionamiento de los monocitos en pacientes con DM contribuye a la susceptibilidad y peor pronóstico de esta infección[45].

Investigar la tuberculosis en pacientes con DM y buscar DM en la tuberculosis latente en poblaciones de alto riesgo (IMC bajo, edad avanzada, tabaquismo, otros factores de riesgo) permitiría reducir las complicaciones que incrementan la mortalidad[46,47,48]. El interrogatorio al paciente y la determinación de la glucemia plasmática y la HbA1c pueden contribuir al diagnóstico. La radiografía de tórax es útil para el diagnóstico y la selección de pacientes que requieran pruebas microbiológicas. La prueba cutánea de derivado proteico purificado (*purified protein derivative*, PPD) puede orientar para saber en qué pacientes con DM realizar profilaxis. Se deben indicar medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis, comorbilidades y el control glucémico[49,50]. El esquema de tratamiento en DM se asocia a resultados desfavorables y puede

prolongarse o intensificarse. Se debe vigilar la presencia de eventos adversos, la adherencia y realizar de rutina estudios para identificar la resistencia a los fármacos. Intervenir temprano, iniciar el tratamiento apropiado y completar con éxito el mismo para evitar la recurrencia, podría reducir la morbimortalidad asociada a la tuberculosis[50,55].

Síndrome de apnea obstructiva del sueño

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) se caracteriza por el colapso recurrente de las vías respiratorias superiores durante el sueño conduciendo a hipoxemia intermitente e hipercapnia. Su prevalencia es del 24 al 61%, y es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DM2 y viceversa[51,52].

En la Figura 6 se describen los mecanismos que vinculan el SAOS con la DM[53]. Aumentos repentinos de la presión arterial y la hipercoagulabilidad causada por la apnea del sueño se han postulado como mediadores de un aumento del riesgo cardiovascular[54,55]. Se debería sospechar el SAOS en pacientes con un diámetro del cuello mayor a 42 cm, que presenten ronquidos, cefalea matinal, cansancio, embotamiento, irritabilidad, apneas observadas, despertares por asfixia, respiración irregular, sueño agitado, despertares recurrentes, pesadillas, insomnio, sudoración nocturna, ERGE, somnolencia diurna o dificultad en la concentración. La poligrafía respiratoria con saturación digital es el estándar de oro para el diagnóstico[56].

La ventilación no invasiva[57] evita eventos hipóxicos, reduce excitaciones y la actividad simpática nocturna (permitiendo el sueño continuo), así como los niveles de citoquinas y leptina. No está claro aún su papel en el control glucémico[58].

El abordaje debe incluir el tratamiento de las comorbilidades asociadas, modificaciones en el estilo de vida (alimentación saludable, actividad física, pérdida de peso) y evitar medicamentos que relajen las vías respiratorias[59].

En pacientes con DM debe valorarse el sueño y sus trastornos, considerando la relación existente entre la calidad del sueño y el control glucémico[53,60].

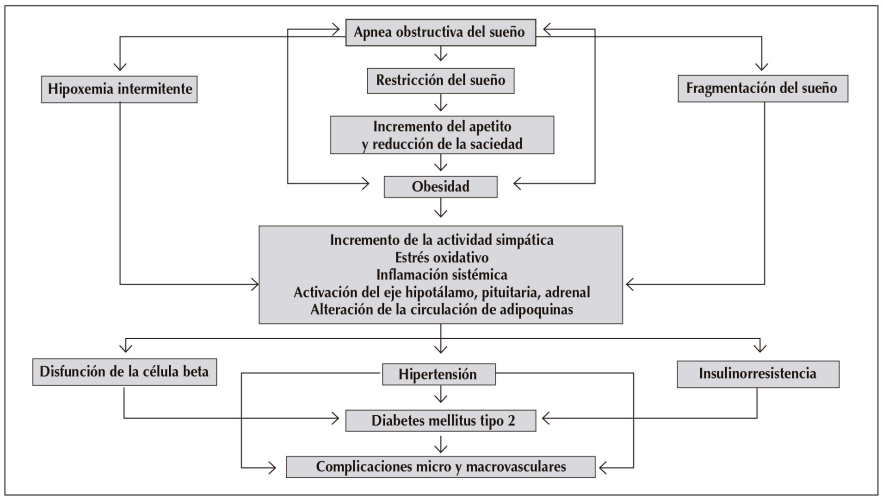


Figura 6: Síndrome de apnea obstructiva del sueño y diabetes mellitus.

FIGURA 6
Síndrome de apnea obstructiva del sueño y diabetes mellitus.

Cáncer de pulmón

Las personas con DM tienen mayor riesgo de presentar varios tipos de cáncer, así como incremento en la mortalidad. El cáncer de pulmón es uno de los más comunes. Se ha observado que la resistencia a la insulina y la DM2 es mayor en los fumadores[60,61]. Los factores de riesgo más frecuentes son: el envejecimiento, el sexo, la obesidad, la inactividad física, la dieta, el alcohol y el tabaquismo[62]. La DM puede influir en el proceso neoplásico por varios mecanismos: 1) la hiperinsulinemia (endógena o exógena) que activa al receptor de la insulina y estimula la proliferación de células cancerosas y la formación de metástasis a través del IGF-I; 2) la hiperglucemia y la inflamación crónica (IL-6, proteína quimio atrayente de monocitos, PAI-1, adiponectina, leptina y factor de necrosis tumoral)[59,60]. La expresión de TGF-β debido a la hiperglucemia produce fibrosis pulmonar con la consecuente metaplasia epitelial mesenquimal y el desarrollo de neoplasias. La asociación de la DM con cáncer de pulmón tiene peor pronóstico, especialmente en aquellos tratados quirúrgicamente y con menor respuesta a la quimioterapia[59].

CONCLUSIONES

La disfunción pulmonar se ha descripto en pacientes con DM. Su real prevalencia e incidencia se desconocen. Aunque se discute aún el verdadero impacto clínico, se describen alteraciones estructurales y funcionales descartando otros factores confundidores como el tabaquismo. Se ha informado una reducción del VEF_1, de la CVF y de la distensibilidad dinámica pulmonar, la obstrucción de las vías respiratorias periféricas y la reducción de la DLCO.

El deterioro de la función pulmonar en la DM se relacionaría con el control metabólico a largo plazo, la duración de la enfermedad y la presencia de otras complicaciones microangiopáticas. Se ha descripto la asociación de la DM con un aumento de la hiperreactividad bronquial, formas de EPOC más severa, riesgo de neumonía y tuberculosis en formas más graves con resistencia al tratamiento.

Estudiar tempranamente a los pacientes diabéticos con disnea, intolerancia al ejercicio y aquellos asintomáticos con múltiples complicaciones y mal control metabólico, permitirá la detección precoz de esta complicación que aún no forma parte de las descriptas como “clásicas”.

BIBLIOGRAFÍA

I. Kolahlan S, Leiss V, Nürnberg B. Diabetic lung disease: fact or fiction? Rev Endocr Metab Disord 2019;20:303-319.

II. Pitocco D, Fusso L, Conte EG, et al. The diabetic lung. A new target organ? Rev Diabet Stud 2012;9:23-35.

III. Kaparianos A, Argyropoulou E, Sampsonaset F, et al. Pulmonary complications in diabetes mellitus. Chronic Respiratory Disease 2008;5:101-108.

IV. Gumieniczek, A, Hopkala, H, Wojtowicz, Z, et al. Changes in antioxidant status of lung tissue in experimental diabetes in rabbits. Clin Biochem 2002;35:147-149.

V. Zheng H, Wu J, Jin Z, et al. Potential biochemical mechanisms of lung injury in diabetes. Aging and disease 2017;1:716.

VI. Indyk D, Bronowicka-Szydełko A, Gamian A, et al. Advanced glycation end products and their receptors in serum of patients with type 2 diabetes. Nature Scientific Report 2021;11:13264.

VII. Oczypok-Elizabeth A, Perkins-Timothy N, Oury-Tim D. All the “RAGE” in lung disease. The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is a major mediator of pulmonary inflammatory responses. Paediatric Respiratory Reviews 2017;23:40-49.

VIII. Njeim R, Azar WS, Fares AH, et al. NETosis contributes to the pathogenesis of diabetes and its complication. Journal of Molecular Endocrinology 2020;65:4R65-R76.

IX. Chance WW, Rhee C, Yilmaz C, et al. Diminished alveolar microvascular reserves in type 2 diabetes reflect systemic microangiopathy. Diabetes Care 2008;31:1596-1601.

X. Visca P, Pignatti A, Spanevello E, Lucini E. Relationship between diabetes and respiratory diseases. Clinical and therapeutic aspects. Pharmacological Research 2018; 130:230-235.

XI. Talakatta G, Sarikhani M, Muhamed J, et al. Diabetes induces fbrotic changes in the lung through the activation of TGF-β signaling pathways. Nature Scientific Reports 2018; 8:11920.

XII. Rajasurya V, Gunasekaran K, Surani S. Interstitial lung disease and diabetes. World J Diabetes 2020;11(8):351-357.

XIII. López-Cano C, Lecube A, García-Ramírez M, et al. Serum surfactant protein D as a biomarker for measuring lung involvement in obese patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2017;102(11):4109-4116.

XIV. Deng D, Yan N. GLUT, SGLT, and SWEET: structural and mechanistic investigations of the glucose transporters. Protein Sci 2016;25(3):546-558.

XV. Röhling M, et al. Impaired lung function in recent type 2 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2018;126:584-589.

XVI. Schuyler MR, Niewoehner DE, Inkley SR, et al. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. Am Rev Respir Dis 1976;113(1):37-41.

XVII. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Am Rev Respir Dis 1987;135(1):223-9.

XVIII. Davis TM, Knuiman M, Kendall P, et al. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetes Res Clin Pract 2000;50(2):153-9.

XIX. Davis WA, Knuiman M, Kendall P, et al. Fremantle Diabetes Study. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetes Care 2004;27(3):752-7.

XX. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, et al. Association between glycemic state and lung function: The Framingham Heart Study. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:911-6.

XXI. Klein OL, Krishnan JA, Glick S, et al. Systematic review of the association between lung function and type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 2010;27(9):977-87.

XXII. Van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, et al. Pulmonary function in diabetes: a metaanalysis. Chest 2010;138(2):393-406.

XXIII. Díez-Manglano J, Asìn-Samper U. Pulmonary function tests in type 2 diabetes: a meta-analysis. ERJ Open Res 2021;7(1):00371-2020.

XXIV. Pitocco D, Fuso L, Conte EG, et al. The diabetic lung a new target organ? Rev Diabet Stud 2012;9(1):23-35.

XXV. Launois C, Barbe C, Bertin E, at al. The modified medical research council sacale for the assessmentof dyspnea in daily living in obesity: a pilot study. BMC Pulmonary Medicine 2012;12: 61.

XXVI. Khateeb J, Fuchs E, Khamaisi M. Diabetes and lung disease: an underestimated relationship. Rev Diabet Stud 2019;15:1-15.

XXVII. Wu TD. Diabetes and glycemic dysfunction in asthma. J Allergy ClinImmunol Pract 2020;8:3416-7.

XXVIII. Kolahian S, Leiss V, Nürnberg B. Diabetic lung disease: facto or fiction? Rev Endrocr Metab Disord 2019;20:303-319.

XXIX. Rogala B, Bozek A, Gluck J. Is there a relationship between asthma and diabetes? Journal of Asthma 2020;57(12):1332-1338.

XXX. Rasmussen SM, Brok J, Backer V, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes: a systematic review and meta-Analysis. COPD: J Chronic Obst Pul Dis 2002;15:526-535.

XXXI. Gläser S, Krüger S, Merkel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus. A systematic review of the literature. Respiration 2015;89:253-264.

XXXII. Ho TW, Huang CT, Ruan SY, et al. Diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The impact on mortality. PLoS ONE 2017;12(4): e0175794.

XXXIII. Mirrakhimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. Cardiovascular Diabetology 2020;11:132.

XXXIV. Pu X, Liu L, Feng B, et al. Association between ICS use and risk of hyperglycemia in COPD patients: systematic review and meta-analysis. Respir Res 2021;22:201.

XXXV. Lopardo GD, Fridman D, Raimondo E, et al. Incidence rate of community-acquired pneumonia in adults: a population-based prospective active surveillance study in three cities in South America. BMJ Open 2018;8:e019439.

XXXVI. Falguera, et al. Etiology and outcome of community acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. Chest 2005;128:3233-3239.

XXXVII. Ramírez JA, et al. Treatment of community-acquired pneumonia in immunocompromised adults. A consensus statement regarding initial strategies. Chest 2020;158(5):1896-1911.

XXXVIII. Lepper PM, et al. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. BMJ 2012;344: e3397.

XXXIX. Kornum JB, et al. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia. Diabetes Care 2009;31:1541-1545.

XL. Kornum JB, et al. Type 2 diabetes and pneumonia outcomes. Diabetes Care 2007; 30:2251-2257.

XLI. Kyi M, et al. Increased hyperglycemia and hospital acquired infections following with drawal of the RAPIDS early intervention model of diabetes care in medical and surgical inpatients. Diabetes Care 2021;44:e25-e26.

XLII. Gupta S, Koirala J, Khardori R, et al. Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia. Infect Dis Clin North Am 2007;21:617-3.

XLIII. Shoar S, Musher DM. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. Pneumonia 2020;12:11.

XLIV. Arias-Fernández L, et al. Differences between diabetic and non-diabetic patients with community-acquired pneumonia in primary care in Spain. BMC Infect Dis 2019; 19(1):973.

XLV. Riza AL, Pearson F, Ugarte-Gil C, et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient service. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:740-753.

XLVI. Van Crevel R, Critchley JA. The interaction of diabetes and tuberculosis: translating research to policy and practice. Tropical Medicine and Infectious Disease 2021;6(1):8.

XLVII. Lee MR, Huang YP, Kuo T, et al. Diabetes mellitus and latent tuberculosis infection. A systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2017;64:719-727.

XLVIII. Hensel RL, Kempker RR, Tapia J, et al. Increased risk of latent tuberculous infection among persons with pre-diabetes and diabetes mellitus. Int J. Tuberc Lung Dis 2016;20: 71-78.

XLIX. Lin Y, Harries AD, Kumar AM, et al. Tackling diabetes mellitus and tuberculosis. A new Union guide on the management of diabetes-tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2019; 23:771-772.

L. Awad SF, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Epidemiological impact of targeted interventions for people with diabetes mellitus on tuberculosis transmission in India: modelling based predictions. Epidemics 2020;30:100381.

LI. Aung AT, Koo CY, Tam WW, et al. Sleep apnea and diabetes mellitus are independently associated with cardiovascular events and hospitalization for heart failure after coronary artery bypass grafting. Sci Rep 2020;10:21664.

LII. Schipper SBJ, Van Veen MM, Elders PJM, et al. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: review of the literature. Diabetologia 2021; 64:2367-2377.

LIII. Visca D, Pignatti P, Spanevello A, Lucini E, La Rocca E. Relationship between diabetes and respiratory diseases. Clinical and therapeutic aspects, pharmacological research 2018;137:230-235.

LIV. Aung AT, Koo CY, Tam WW, et al. Sleep apnea and diabetes mellitus are independently associated with cardiovascular events and hospitalization for heart failure after coronary artery bypass grafting. Sci Rep 2020;10:21664.

LV. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea and diabetes. A state-of the-art review. Chest 2017;152(5):1070-1086.

LVI. Pamidi S, et al. Best practice & research clinica. Endocrinology & Metabolism 2010; 24:703-715.

LVII. Loffler KA, et al. Continuous positive airway pressure treatment, glycemia, and diabetes risk in obstructive sleep apnea and comorbid cardiovascular disease. Diabetes Care 2020;43:1859-1867.

LVIII. Song SO, et al. Metabolic consequences of obstructive sleep apnea especially pertaining to diabetes mellitus and insulin sensitivity. Diabetes Metab J 2019;43(2):144-155.

LIX. Schipper SBJ, Van Veen MM, Elders PJM, et al. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: review of the literature. Diabetologia 2021;64(11):2367-2377.

LX. Hall GC, et al. Diabetes and the risk of lung cancer. Diabetes Care 2005;28:590-594.

LXI. Abudawood M. Diabetes and cancer: a comprehensive review. J Res Med Sci 2019; 24:94.

LXII. Giovannucci E, et al. Diabetes and cancer. A consensus report. Diabetes Care 2010; 33:1674-1685.