

## Diabetes y pulmón

### Diabetes and lung

HORACIO GIRALDO • BOGOTÁ, D.C.

La diabetes mellitus es una enfermedad sistémica que involucra prácticamente todos los órganos del cuerpo, y el pulmón no es la excepción. Varios estudios han sugerido que la función pulmonar está comprometida en los pacientes con diabetes mellitus (1-5). Los estudios post-mortem han demostrado microangiopatía en pulmones de pacientes con diabetes sistémica, caracterizada por engrosamiento de la membrana basal capilar, que se correlaciona con la presencia de microangiopatía en otros órganos (1).

Estudios de la función pulmonar en pacientes diabéticos, han demostrado varias anomalías, incluyendo disminución de la capacidad vital, flujos, capacidad de difusión (2, 4), capacidad pulmonar total (3), elastancia (3, 4) y reducción en el volumen capilar pulmonar (4).

En el análisis espirométrico de los 3.254 miembros de la cohorte de Framingham Offspring, se encontró una disminución de los parámetros de función pulmonar (CVF, VEF<sub>1</sub> y VEF<sub>1</sub>/CVF) en los pacientes diabéticos previamente diagnosticados y en aquellos cuya glicemia en ayunas estaba superior a 126 mg/dl, comparados con los no diabéticos y con glicemias normales. Esta disminución fue superior en los pacientes fumadores, y mayor en los fumadores actuales que en los exfumadores, sugiriendo una interacción entre la inflamación producida por humo de cigarrillo y la encontrada en los pacientes con diabetes mellitus. Varios marcadores de inflamación como IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF), que han sido implicados en la patogénesis de la EPOC, se han asociado también a resistencia aumentada a la insulina (5).

En un estudio de 19 pacientes no fumadores con diabetes mellitus<sup>1</sup>, la mitad de los cuales tenía retinopatía, se encontró disminución de la capacidad de difusión corregida por hemoglobina en el grupo que presentaba alteración de la retina comparada con los diabéticos sin esta alteración, lo cual sugiere que la presencia de microangiopatía pulmonar, con engrosamiento de la membrana basal capilar, pueda ser la causa de la disminución de la capacidad de difusión en estos pacientes. En un estudio japonés que incluyó autopsia de 35 pacientes diabéticos y 26 no diabéticos, se encontró engrosamiento significativo de la pared capilar alveolar, la pared arteriolar pulmonar y de la pared alveolar en los pacientes diabéticos, sugiriendo que la microangiopatía pulmonar con reducción en el volumen capilar pulmonar es la causa de las alteraciones funcionales en los pacientes diabéticos (6, 7).

Los cambios bioquímicos que se han encontrado en estudios de humanos con diabetes, incluyen supresión de la amilina p-hidroxilasa, la reducción de la actividad de la glutatión-peroxidasa, el desarrollo de disfunción endotelial dependiente de óxido nítrico, trastorno microsomal, aumento de heparan sulfato en la membrana basal vascular, niveles aumentados de los productos de glicación, y deterioro de la producción de moco bronquial por la amilina (8).

La disfunción pulmonar en la mayoría de los pacientes diabéticos es subclínica, lo cual hace que no se le haya dado mucha importancia al estudio funcional pulmonar en la diabetes; sin embargo, el seguimiento no invasivo de la función pulmonar en estos pacientes puede dar medidas útiles de la progresión de la microangiopatía sistémica (9), dado que la red vascular pulmonar recibe todo el gasto cardíaco y constituye el mayor órgano microvascular del cuerpo, que lo hace susceptible al compromiso por la microangiopatía sistémica (10).

El compromiso de la función pulmonar en los pacientes diabéticos no ha sido reportado uniformemente. Algunos estudios de grupos pequeños de pacientes y de análisis retrospec-

Dr. Horacio Giraldo Estrada: Medicina Interna y Neumología. Expresidente Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax. Bogotá, D.C.

Correspondencia: Dr. Horacio Giraldo Estrada.

E-Mail: hgiraldoe@yahoo.com

Recibido: 06/VIII/08 Aceptado: 13/VIII/08

tivo, no han demostrado diferencia entre pacientes diabéticos y no diabéticos, pero otros estudios grandes, han demostrado el incremento del daño pulmonar de los pacientes diabéticos, más importante en aquellos con compromiso de microangiopatía, con mayor duración de su diabetes, con requerimiento de insulina y diabéticos quienes además fumaban (5).

En un estudio prospectivo de seguimiento poblacional en el occidente de Australia, 495 pacientes con diabetes tipo 2, descendientes de europeos y sin evidencia de enfermedad pulmonar fueron estudiados con espirometría entre 1993 y 1994. 102 pacientes murieron en el seguimiento que tenían mayor edad, mayor duración de la diabetes, mayores cifras de tensión arterial, mayores complicaciones y peor función pulmonar. El valor del VEF<sub>1</sub> residual (VEF<sub>1</sub> – predicho) fue un predictor independiente de todas las causas de mortalidad. Un subgrupo de los que permanecieron vivos hasta el año 2002, fue estudiado de nuevo un promedio de siete años después, encontrándose una disminución anual de la CV de 68 ml, y del VEF<sub>1</sub> de 71 ml, muy superior a los promedios de disminución funcional anual de los pacientes normales. La disminución en los parámetros de función pulmonar fue consistentemente relacionada con el pobre control de la diabetes medido mediante glicemia en ayunas y HbA<sub>1c</sub> (11).

En este número, Dennis y cols (12) publican los resultados comparativos de la función pulmonar de 262 diabéticos e igual número de controles no diabéticos apareados por edad y sexo. Los pacientes diabéticos tuvieron menores valores de CVF y VEF<sub>1</sub>, y mayor valor de la relación VEF<sub>1</sub>/CVF que el grupo control. Es la primera vez que en el país se hace un estudio serio de la función pulmonar por espirometría en un grupo significativo de pacientes diabéticos, llegándose a la conclusión de disminución de la función pulmonar en diabéticos, no mediada por factores como edad, sexo, talla, tabaquismo o exposición a humo de leña.

Aunque la mayoría de las veces la disfunción pulmonar en pacientes diabéticos es subclínica y no lleva a consultar por esta causa, la evaluación y control de la función pulmonar en los pacientes diabéticos se hace importante, pues puede proveer una medida útil no invasiva de la progresión de la microangiopatía diabética (9).

Por otro lado, la absorción y biodisponibilidad de la insulina inhalada puede verse afectada por la disminución

de la función pulmonar en pacientes diabéticos con o sin patología pulmonar previa, a la vez que su uso puede producir una disminución de la función pulmonar. Los estudios publicados sobre seguridad de la insulina inhalada reportan una disminución pequeña del VEF<sub>1</sub> (30 a 50 ml) y de la Capacidad de difusión del CO (0.5 – 1.0 US) en las primeras 12 a 24 semanas, que estabiliza y no parece progresar con el tiempo hasta los cuatro años de seguimiento (13, 14). La FDA requiere seguimiento funcional periódico en pacientes con terapia de insulina inhalada (14).

El control de la función pulmonar en los pacientes diabéticos, con o sin patología pulmonar previa será una necesidad para valorar la progresión de la enfermedad y el seguimiento para el tratamiento con insulina inhalada.

## Referencias

1. Weir DC, Jennings PE, HENDY MS, Barnett AH, Sherhood Burge P. Transfer factor for Carbon monoxide in patients with diabetes with and without microangiopathy. *Torax* 1988; **43**:725-726
2. Asanuma Y, Fujiya S, Ide H, Agishi Y. Characteristics of pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Prac* 1985; **1**:95-101
3. Schuyler MR, Niewoehner DE, Inkley SR, Kohn R. Abnormal lung elasticity in juvenile onset Diabetes Mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1976; **113**:37-41
4. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Cross-section study of Pulmonary function in patients with insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Am Rev Resp Dis* 1987; **135**:223-9
5. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, GottliebDJ. Association between Glycemic state and Lung function. The Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**:911-916
6. Matsubara T, Hara F. The pulmonary function and histopathological studies of the lung in diabetes mellitus. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1991; **58**:528-536
7. Oulhen P, Barthelemy L, Bellet-Barthas M, Darragon T. Respiratory function study on insulin-dependant diabetics. *Rev Fr Mal Respir* 1982; **10**:213-224
8. Nicolaie T, Zavoianu C, Nuta P. Pulmonary involvement in diabetes mellitus. *Rom J Intern Med* 2003; **42**:365-374
9. Hsia CC, Raskin P. Lung function changes related to diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2007; **9** (Suppl 1):S73-S82
10. Hsia CC, Raskin P. The diabetic lung: relevance of alveolar microangiopathy for the use of inhaled insulin. *Am J Med* 2005; **118**:205-211
11. Davis, WA, Knuiman M, Kemdall 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
12. Dennis RJ, Maldonado D, Rojas Maria X, Aschner P, Rondon M, Charry L, Casas A. Diabetes Mellitus tipo 2 y deterioro de la función Pulmonar. *Acta Med Colomb* 2008; **33**: 105-110.
13. Fuso L, Pitocco D, Incalzi RA. Inhaled Insulin and the lung. *Curr Med Chem* 2007; **14**:1335-1347
14. Hegewald M, Crapo RO, Jensen RL. Pulmonary function changes related to acute and chronic administration of inhaled insulin. *Diabetes Technol Ther* 2007; **9** (suppl 1):S93-S101.