

DIABETIS AVUI



RESPIREM DIABETIS? (EFECTES ADVERSOS DE LA DIABETIS MELLITUS TIPUS 2 SOBRE EL PULMÓ).

ALBERT LECUBE, MD, PhD

Unitat de Recerca en Diabetis i Metabolisme

Institut de Recerca Vall d'Hebrón.

CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), ISCIII



Servei d'Endocrinologia

Hospital Universitari Arnau de Vilanova

Av. de l'Alcalde Rovira Roure, 80

25198 Lleida.



973 70 52 00



alecube@gmail.com

Abreviatures (per ordre d'aparició en el text)

- . VEMS: volum espirat màxim en el primer segon de l'espiració forçada
- . IMC: índex de massa corporal
- . DM2: diabetis mellitus tipus 2
- . CVF: capacitat vital forçada
- . HbA1c: hemoglobina glucosilada
- . FEF25-75: flux respiratori màxim forçat entre el 25 i 75% de la capacitat vital forçada
- . VR: volum residual
- . HOMA-IR: homeostasis model assessment insulin resistance
- . TNF (tumor necrosis factor): factor de necrosis tumoral
- . GLP-1: glucagon like peptide 1
- . SAHS: síndrome d'apnees i hipoapnees de la son
- . CT90: percentatge de temps de registre de son que es dorm amb saturacions d'oxígen inferiors al 90%

Índex

- 1.- Introducció
- 2.- Troballes histològiques en el pulmó de subjectes amb diabetis
- 3.- Impacte de la diabetis sobre la funció pulmonar
- 4.- Mecanismes implicats en el desenvolupament del “pulmó diabètic”
 - 4.1.- Resistència a la insulina
 - 4.2.- Inflamació crònica de baix grau
 - 4.3.- Defectes en la producció de surfactant pulmonar
- 5.- Com afecta la diabetis la respiració durant el període de son?
- 6.- Conclusions finals

1.- Introducció.

Es ben sabut que el ràpid increment de la prevalença de l'obesitat en les darreres dues dècades ha esdevingut una de les principals amenaces per la salut en el món occidental. L'Organització Mundial de la Salut ha predit que a l'any 2015 un 10% de la població mundial serà obesa (1). Això suposarà un impacte força significatiu, tant econòmic com social, associat a l'increment de les malalties cardiovasculars, metabòliques, i neoplàsiques (2). A més, tot i no haver massa informació sobre l'impacte de l'obesitat en l'esdeveniment de malalties pulmonars, sí hi ha dades de pes sobre el seu efecte advers en la funció pulmonar (3, 4). Així, diversos estudis poblacionals han posat de manifest una relació inversa entre el volum espirat màxim en el primer segon de l'espiració forçada (VEMS) tant amb l'índex de massa corporal (IMC) com amb el perímetre de cintura (5, 6). Aquesta dada és força rellevant ja que el VEMS és un predictor independent de mortalitat per qualsevol causa en la població general, i és també un important factor de risc per l'aparició de malalties cardio- i cerebro-vasculars, i càncer (7). Els efectes mecànics causats per l'obesitat troncular i els efectes metabòlics del teixit adipós podrien explicar parcialment el deteriorament de la funció pulmonar en el subjecte amb obesitat (3).

La diabetis mellitus tipus 2 (DM2) és una altra malaltia epidèmica fortament associada amb l'obesitat. La relació entre ambdues malalties és de tal interdependència que el terme "diabetesitat" ha arribat per quedar-se al vocabulari mèdic. I a pesar de que el pulmó no acostuma a ser considerat un òrgan diana de les complicacions de la diabetis, hi ha bones raons per creure que les mateixes alteracions histològiques i fisiològiques que tenen lloc en les complicacions micro i macroangiopàtiques d'altres localitzacions poden ocórrer també en el pulmó. En les següents pàgines revisarem les evidències que suggereixen aquesta associació entre la DM2 i el pulmó, tant pel que fa a la funció pulmonar com a la respiració durant els períodes de son.

2.- Troballes histològiques en el pulmó de subjectes amb diabetis.

Els primers treballs, basats en troballes autòpsiques, van revelar que els pacients diabètics tenien un engruiximent de la làmina basal de l'alvèol, de l'epiteli, i dels capil·lars pulmonars, així com una disminució de l'espai alveolar, disfuncions en la secreció de moc, i majors graus de fibrosi, emfisema centrolobular i microangiopatia (8-12). Ha de remarcar-se no tant sols que aquestes alteracions són homogènies al

llarg de tot el parènquima pulmonar, sinó que també s'ha descrit una correlació positiva entre l'engruiximent de les làmines basals del ronyó i l'alvèol (8, 13). A més, en individus vius, les imatges de microscòpia electrònica han posat de manifest que la làmina basal que separa el capil·lar de l'espai alveolar està més engruixida, aproximadament un 30%, en els diabètics envers els control no diabètics (13).

3.- Impacte de la diabetis sobre la funció pulmonar.

Cada cop hi ha més evidència, a través dels estudis transversals, que en els subjectes adults amb diabetis es troba una disminució dels valors espiromètrics, en comparació amb la població no diabètica, que es mou entre el 8 i el 10% respecte al valor teòric (14-18). Per exemple, en el *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*, on es van analitzar els resultats espiromètrics de més d'un miler de diabètics, aquests tenien una disminució significativa tant de la capacitat vital forçada (CVF) com del VEMS en comparació amb la població general (18). A més, resultats del *Framingham Heart Study* i del *ARIC Study* mostren una associació inversa i gradual entre els valors espiromètrics, les xifres de glucèmia plasmàtica en dejú i les de HbA1c (16, 18). És a dir, si ets una persona amb diabetis, tant pitjor sigui el teu control metabòlic més reduïts seran els teus valors de CVF i de VEMS.

Uns pocs estudis longitudinals també ens han proporcionat informació prou valuosa sobre el paper de la DM2 en el deteriorament de la funció pulmonar. Així, sembla que hi ha un descens més ràpid de la funció pulmonar en els pacients diabètics en comparació amb els grups control. En el *ARIC Study*, després de 3 anys de seguiment, la disminució dels valors espiromètrics en els pacients diabètics va excedir significativament a la de la cohort de no diabètics (11). En *Fremantle Study*, després de 7 anys de seguiment, i tot i no disposar d'un grup control, la caiguda de la funció pulmonar va ser el doble de l'esperable en la població general de referència (15). Un resultat discordant amb els dos anterior ens el proporciona el *Copenhagen City Heart Study*. En aquest estudi, després de 15 anys de seguiment, no es van observar diferències significatives en la pèrdua de la funció pulmonar entre subjectes amb i sense diabetis (17). Una altra dada força interessant que es desprèn dels estudis longitudinals, a través de l'anàlisi matemàtic dels seus resultats, és que la funció pulmonar comença a declinar uns 3 anys abans del diagnòstic de la diabetis (15). Això ens permet hipotetitzar que alguns dels mecanismes que participen en el desenvolupament de la diabetis, com la resistència a la insulina o la inflamació crònica

de baix grau, podrien jugar també un paper fonamental en el deteriorament de en comparació amb la població no diabètica la funció pulmonar dels mateixos pacients.

En un dels seus primers treballs, el nostre grup va voler avaluar si la presència de la DM2 i el grau de control glucèmic eren capaços de condicionar de forma independent la reduïda funció pulmonar present a l'obesitat (19). Amb aquest objectiu vam dissenyar un estudi cas-control utilitzant una població de dones obesas mòrbides candidates a cirurgia bariàtrica, estudiant la funció pulmonar en funció de la presència o no de DM2. Cap de les dones era fumadora, cap tenia una malaltia pulmonar coneguda, i tots dos grups van ser estrictament equiparats per variables que influencien la funció pulmonar com l'edat, el sexe, l'IMC i el perímetre de cintura. Les principals anomalies detectades van ser que les dones amb DM2 presentaven un menor VEMS [$88,4 \pm 19,7$ vs. $100,0 \pm 12,4$ % del valor esperat; diferència -11,6 (IC 95%: -20,4 a -2,8); $p = 0,011$], un menor flux respiratori màxim forçat entre el 25 i 75% de la capacitat vital forçada (FEF25-75) [$72,5 \pm 40,7$ vs. $97,8 \pm 24,4$ % del valor esperat; diferència -25,3 (IC 95% -45,0 a -5,6); $p = 0,014$], i un menor quocient VEMS/CVF [$81,4 \pm 10,1$ vs. $85,8 \pm 5,02$ %; diferència -4,4 (IC 95% -8,1 a -0,7); $p = 0,049$] en comparació amb les dones no diabètiques. A més, la presència d'un patró ventilatori obstructiu clínicament significatiu (VEMS <80% i quocient VEMS/CVF <70%) estava present en el 12 % de les dones diabètiques, però en cap de les no diabètiques (12,0% vs. 0%; $p = 0,012$). En aquest sentit, un major percentatge de subjectes amb un VEMS <80% (36,0% vs. 10,0%; $p = 0,007$), un FEF25-75 <65% (32,0% vs. 4,0%; $p = 0,001$), i un quocient VEMS/CVF <70% (16,0 % vs. 0%, $p = 0,004$) va ser identificat entre les dones amb diabetis. Potser com a conseqüència d'aquest patró obstructiu, vam trobar que les dones diabètiques presentaven també un major volum residual (VR) [$99,8 \pm 22,4$ vs. $80,3 \pm 15,3$ % del valor esperat; diferència 19,5 (IC 95% 10,8 a 28,3); $p < 0,001$]. En avaluar de forma global el total de la població, vam detectar correlacions negatives estadísticament significatives entre el VEMS i la glucèmia plasmàtica en dejú i l'HbA1c (Figura 1). Per contra, el VR va correlacionar-se de forma positiva amb els mateixos paràmetres (glucèmia i HbA1c) (Figura 2). Finalment, en la regressió linear múltiple, tant la glucèmia plasmàtica en dejú com la HbA1c contribuïen de forma independent als volums pulmonars (VEMS i VR); els nivells de glucèmia i HbA1c explicaven el 7,6% i 8,5% de la variació del VEMS, respectivament. Pel que fa al VR, la glucèmia en dejú i l'HbA1c explicaven el 17,6% i el 6,2% de la seva variació, respectivament. Per tant, en aquest estudi, per primera vegada vam proporcionar evidència de que la DM2 era un factor de risc per l'empitjorament de la funció

respiratòria en dones obesas, essent les dues principals alteracions la presència d'un patró ventilatori obstructiu i d'un increment del VR.

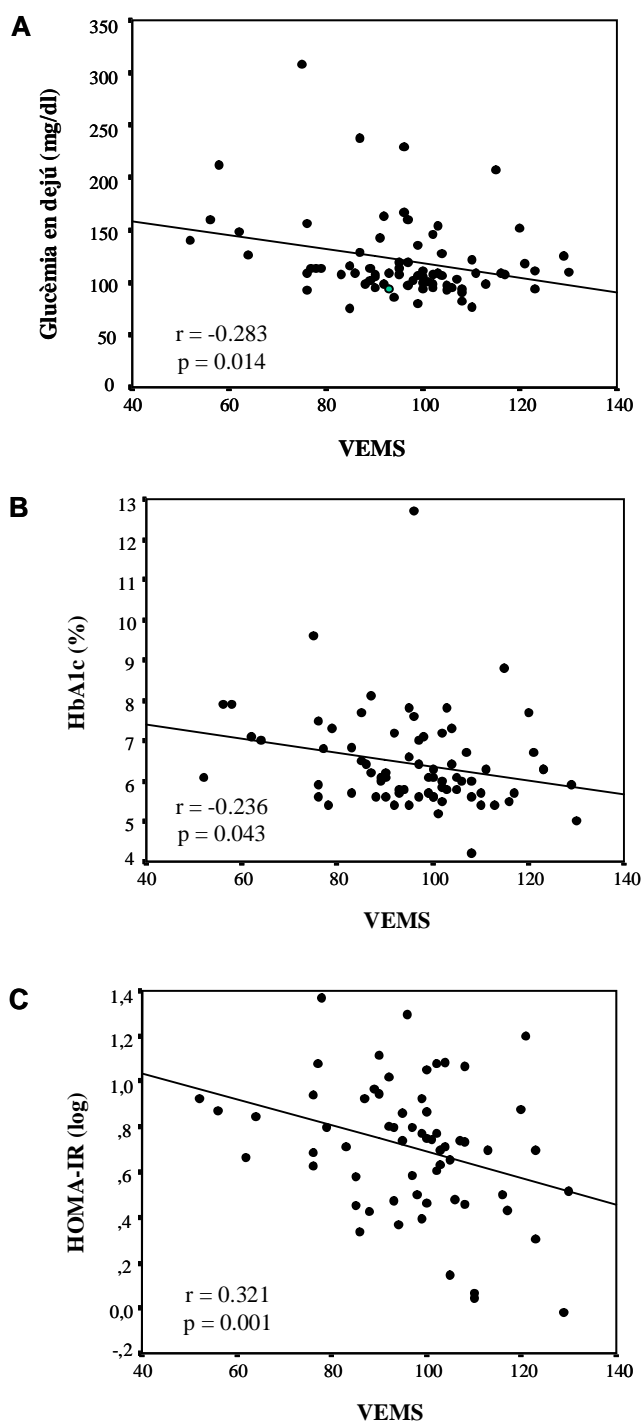


Figura 1. Correlacions lineals de la glucèmia en dejú, la HbA1c, i la resistència a la insulina (HOMA-IR) amb el volum espirat màxim en el primer segon de l'espiració forçada (VEMS).

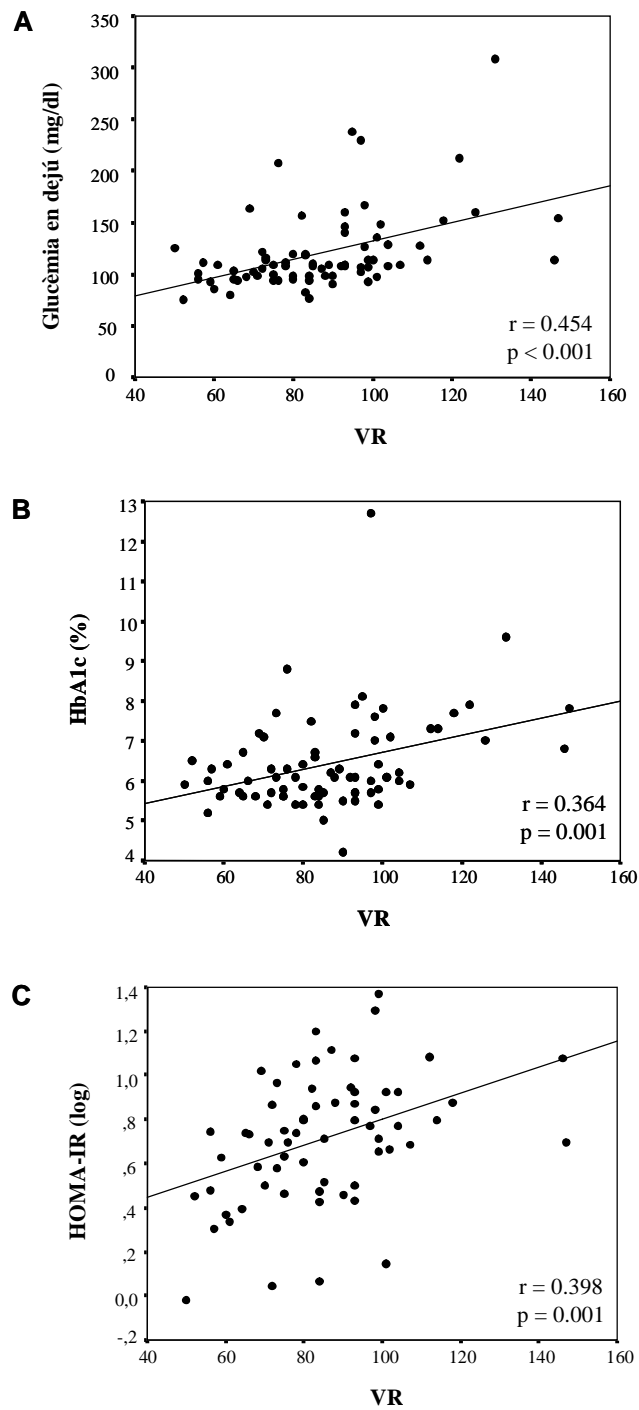


Figura 2. Correlacions lineals de la glucèmia en dejú, la HbA1c, i la resistència a la insulina (HOMA-IR) amb el volum residual (VR).

Creiem que aquests resultats són rellevants i tenen serioses implicacions per a les persones amb diabetis. En la població general la limitació al flux aeri és un predictor de supervivència a llarg plaç, fet que també s'ha demostrat en la població diabètica (7, 20). Així, dades provinents del *Fremantle Diabetes Study* mostren com una disminució del 10% en el VEMS en els subjectes diabètics està associada amb un increment del 12% en totes les causes de mortalitat.

4.- Mecanismes implicats en el desenvolupament del “pulmó diabètic”.

Les raons que poden explicar com s'estableix l'associació entre la malaltia pulmonar i la diabetis no estan encara ben definides, tot i que s'han suggerit diversos mecanismes que podrien participar en el desenvolupament del “pulmó diabètic”. Les dades disponibles proposen que (i) la microangiopatia a nivell alveolar (21), (ii) la pèrdua de les propietats elàstiques del parènquima pulmonar relacionades amb la glicació no enzimàtica de proteïnes tissulars com el col·lagen o l'elastina (22, 23), (iii) la disminució de la força muscular descrita en la DMT2 (24, 25), (iv) defectes en la producció de surfactant pulmonar (26), i (v) la presència d'un estat d'inflamació crònica de baix grau (27, 28) poden estar implicats en aquesta relació. A més, també s'ha demostrat un paper de la resistència a la insulina (29). El nostre grup ha focalitzat la seva atenció en tres d'aquestes possibilitats.

4.1.- Resistència a la insulina.

Vam investigar el paper de la resistència a la insulina con un dels factors patogènics de la reducció de la funció pulmonar descrita en els subjectes obesos (29). En aquest sentit, vam confirmar que la resistència a la insulina, mesurada mitjançant el *homeostasis model assessment* (HOMA-IR), era un determinant independent de la funció pulmonar en les dones obeses sense diabetis. Es tracta d'un estudi cas-control realitzat en un grup de 75 dones obeses no diabètiques [50 amb un índex HOMA-IR $\geq 3,8$ -casos- i 25 amb un HOMA-IR $< 3,8$ -controls-]. Tots dos grup van ser estrictament equiparats pel que fa a la glucèmia en dejú i l'HbA1c, així com per edat, IMC, i perímetre de cintura. Si bé no es van observar diferències entre ambdós grups en relació a la prevalença dels patrons pulmonars (obstructiu ni restrictiu), el grup amb un HOMA-IR $\geq 3,8$ va mostrar un menor VEMS [$96,3 \pm 12,3$ vs. $103,9 \pm 15,6$ % del valor esperat; diferència -7,6 (IC 95% -14,2 a -0,9); $p = 0,025$], així com també un menor FEF25-75 [$88,9 \pm 25,4$ vs. $105,4 \pm 33,7$ % del valor esperat; diferència -16,4 (IC 95% -30,9 a -2,0); $p = 0,026$] en comparació amb les dones sense resistència a la insulina. A

més, quan tots els subjectes es van analitzar de forma conjunta ($n = 75$), el valor logarítmic del HOMA-IR es va correlacionar de forma negativa amb el VEMS ($r = -0,370$, $p = 0,001$), el FEF25-75 ($r = -0,339$, $p = 0,004$), i la CVF ($r = -0,327$, $p = 0,003$). Finalment, l'anàlisi de regressió múltiple va mostrar com el HOMA-IR (log) s'associava de forma independent no tan sols amb la variació dels valors del VEMS ($R^2 = 0,358$), sinó també amb la del FEF25-75 i la CVF. Per tant, els processos relacionats amb la resistència a la insulina semblen ser crucials en iniciar les alteracions pulmonars descrites en la DM2, i assenyalen al pulmó com un nou component de la síndrome metabòlica.

4.2.- Inflamació crònica de baix grau.

S'ha suggerit una potencial interacció entre l'activitat anormal del teixit adipós, la inflamació sistèmica de baix grau i la funció pulmonar (30). En aquest sentit, la rellevància del factor de necrosis tumoral (TNF)- α en els processos inflamatoris del pulmó ha estat posat de manifest en un model de ratolí d'inflamació pulmonar aguda (31). En aquest model, tant el tractament farmacològic (amb etanercept, una proteïna recombinant del receptor soluble del TNF- α) com genètic (mitjançant la inhibició del receptor del TNF- α ; TNF- α R1KO) van ser capaços de reduir significativament la infiltració pulmonar per cèl·lules inflamatòries i també l'activació de les passes del procés d'apoptosis cel·lular. Com que l'activació del sistema TNF- α està augmentada en l'obesitat, el nostre grup va voler investigar si podia ser considerat un determinant independent de la reducció de la funció pulmonar en els subjectes obesos (28). El TNF- α exerceix la seva acció biològica a través de la seva unió a dos receptors transmembrana, estructuralment relacionats però amb diferències funcionals, els receptors 1 i 2 del TNF- α (TNF-R1 i TNF-R2) (32), pel que vam avaluar la relació entre els paràmetres de funció pulmonar i la porció soluble de tots dos receptors (sTNF-R1 i sTNF-R2). Per això vam estudiar a 31 dones obesos mòrbides no diabètiques recollides de forma prospectiva, sense hàbit tabàquic i sense història prèvia de malaltia pulmonar o cardiovascular. El sTNF-R1 es va correlacionar de forma positiva tant amb l'IMC ($r = 0,571$, $p = 0,001$) com amb la pressió arterial de diòxid de carboni ($r = 0,381$, $p = 0,038$), però negativament amb el VEMS ($r = -0,437$, $p = 0,012$), el FEF25-75 ($r = -0,370$, $p = 0,040$) i la CVF ($r = -0,483$, $p = 0,005$). Per contra, no vam poder establir cap associació entre els sTNF-R2 i les proves de funció pulmonar. Finalment, la regressió linear múltiple va posar de manifest que el sTNF-R1, però no el sTNF-R2, contribuïa de forma independent al VEMS (beta = $-0,437$, $p = 0,012$) i la CVF (beta = $-0,483$, $p = 0,005$). Aquestes troballes donen suport a la hipòtesi de que els processos

inflamatoris relacionats amb l'obesitat participen en el deteriorament de la funció pulmonar, i ajuden a explicar resultats previs que mostren una relació inversa entre el VEMS i els paràmetres antropomètrics. Aquestes troballes també suggereixen que el TNF- α és un factor patogènic precoç en la disfunció pulmonar, i que els seus efectes poden ser avaluats abans fins i tot de que aparegui una disfunció pulmonar clínicament significativa.

4.3.- Defectes en la producció de surfactant pulmonar.

Disminucions en la producció de surfactant pulmonar, responsable de mantenir l'estabilitat i el diàmetre de la via aèria, podrien contribuir a l'empitjorament de la funció pulmonar en la DMT2. Es sabut que quan la barrera alveolo-capil·lar es veu alterada, les diferents proteïnes del surfactant pulmonar són alliberades en el torrent sanguini. Un estudi recent va mostrar com l'augment de les concentracions circulants de la proteïna A del surfactant pulmonar, la principal proteïna associada al surfactant, estava associada amb la presència de resistència a la insulina i d'alteracions del metabolisme hidrocarbonat (26). Per tant, una menor producció de surfactant en els subjectes diabètics podria afavorir un increment de la resistència al flux aeri, així com la reducció en els patrons ventilatoris observada en els nostres treballs.

En aquest sentit és important recordar que els receptors del glucagon-like peptide 1 (GLP-1) es troben en concentracions significatives en el parènquima pulmonar, i que estudis experimentals han demostrat com el GLP-1 és capaç d'estimular la producció de surfactant pulmonar per part de pneumòcits humans (33-36). Per tant, el dèficit en les concentracions de GLP-1 descrit en la DM2 podria, a través d'una menor producció de surfactant, potenciar la resistència al flux aeri observada en aquests pacients. A pesar d'això, els possibles beneficis sobre la funció pulmonar de tractaments basats en incretines encara estan per ser demostrats.

5.- Com afecta la diabetis la respiració durant el període de son?

En els darrers anys, i de forma progressiva, han sorgit també evidències que suggereixen una associació entre la síndrome d'apnees i hipoapnees de la son (SAHS) i la DMT2, dos malalties que freqüentment coexisteixen en l'obesitat (37). Les dades disponibles proposen que una exposició perllongada a episodis d'hipòxia intermitent i de fragmentació de la son incrementen l'activitat simpàtica, contribuint a l'aparició de les alteracions del metabolisme de la glucosa (38). Així, una alta

prevalença d'hiperglucèmia en dejú, resistència a la insulina i DMT2 s'ha descrit en els pacients amb SAHS (39).

De forma alternativa, altres estudis proposen que la resistència a la insulina i la hiperglucèmia crònica contribueixen al desenvolupament de la SAHS. Si això es confirma, entre la DM2 i el pulmó s'establiria una relació bidireccional. Així, Vgontzas *et al* (40) van descriure com dones amb la síndrome de l'ovari poliquístic, una condició associada amb la resistència a la insulina, presentaven una SAHS amb una freqüència superior als controls, i també majors nivells de somnolència diürna, suggerint que la resistència a la insulina era un mediador de la SAHS en els humans. A més, una anàlisi dels resultats del *Sleep Heart Health Study* va trobar que els subjectes clínicament diagnosticats de DM2 tenien una prevalença incrementada d'alteracions respiratòries durant la son, així com una major hipoxèmia; tot i això, quan es realitzava una correcció pels principals factors relacionats amb el desenvolupament de la SAHS, la diferència en la hipoxèmia nocturna quedava eliminada (41). Finalment, en ratolins no obesos, Ramadan *et al* (42) han posat de manifest la contribució de la resistència a la insulina en el desenvolupament dels episodis apneics, i com el tractament amb metformina, un fàrmac utilitzat per combatre la resistència a la insulina, és capaç no tant sols de prevenir, sinó també de revertir, l'aparició d'aquests episodis. Tot i això, encara no es coneix si els episodis apneics dels pacients diabètics són més severes que els dels no diabètics.

El nostre grup ha comunicat que la DM2 és un factor de risc independent per la presència d'hipoxèmia nocturna greu (43). En un estudi cas-control, un total de 30 dones obesas mòrbides amb DM2 van ser reclutades durant un període de 18 mesos. Seixanta dones no diabètiques van servir com a controls, essent tots dos grups acuradament equiparats per edat, IMC i perímetre de cintura. Val la pena destacar que una alta prevalença de la SAHS, amb almenys 3 de cada 4 subjectes afectats, va ser trobada en tots dos grups. I quan el registre polisomnogràfic va ser analitzat tampoc es van trobar diferències en el nombre d'episodis d'apnees ni d'hipoapnees (mesurat com episodis per cada hora de registre) entre subjectes amb i sense diabetis: 2,8 (0-87,4) vs. 2,8 (0-50,0) episodis/hora, $p = 0,956$ pel que fa a les apnees, i 16,1 (0,7-50,0) vs. 17,0 (0,7-71,4) episodis/hora, $p = 0,969$ per les hipoapnees. Tot i això, els pacients diabètics van passar un percentatge del seu temps de son amb saturacions arterials d'oxigen inferiors a 90 % (CT90) significativament superior que els no diabètics (20,1% \pm 30,2 vs. 6,8 % \pm 13,5, $p = 0,027$). Finalment, l'anàlisi de regressió múltiple va mostrar que la DM2 (beta = 0,220, $p = 0,007$) però no l'IMC, juntament amb altres paràmetres ja coneguts com la pressió arterial d'oxigen (beta = -0,222, $p = 0,013$), la pressió

arterial de diòxid de carboni (beta = 0,227, p = 0,013), l'índex d'apnea-hipoapnea (beta = 0,387, p < 0,001), i el grau de somnolència diürna (beta = 0,184, p = 0,028), s'associaven de forma independent amb la CT90 ($R^2 = 0.582$).

Aquesta és una troballa prou important si considerem el fet de que els episodis d'hipoxèmia nocturna són reconeguts estímuls per incrementar l'estrès oxidatiu i la disfunció endotelial (44), i podrien per tant contribuir al incrementat risc d'episodis cardiovasculars observats en la població diabètica. Per tant, donada la seva alta prevalença, i la seva severitat, sembla obligatori investigar la presència de la SAHS, i en particular dels episodis d'hipoxèmia nocturna, en el pacients amb DM2, especialment en aquells amb obesitat.

6.- Conclusions finals.

Les evidències i les dades exposades més amunt indiquen que la funció pulmonar ha de ser considerada per tots aquells que tractem i curen a les persones amb diabetis, ja que la DMT2 i el grau de control metabòlic es relacionen de forma directa amb l'empitjorament de la funció pulmonar. A més, la DMT2 també afecta de forma adversa la respiració nocturna durant el període de son, arribant a ser un factor de risc independent per l'aparició d'hipoxèmia nocturna greu. Finalment, sembla que els mecanismes relacionats amb la resistència a la insulina i la inflamació crònica de baix grau poden trobar-se en el inici d'aquestes alteracions. Totes aquestes evidències situen al pulmó com un nou òrgan diana de les complicacions de la DMT2, i caldrà esbrinar si la millora del control metabòlic repercuteix de forma favorable en la funció pulmonar. *Respirem diabetis?*

Agraïments: tot aquest capítol i els treballs que aquí queden reflectits no hauria estat possible sense l'estreta col·laboració dels doctors Rafael Simó, Cristina Hernández, Gabriel Sampol, Xavier Muñoz, Odile Romero. A més, cal fer constar que hem rebut el suport del Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigación Sanitaria, PI060476 i PI 12/00803), així com el de la Sociedad Española Endocrinología y Nutrición.

7. Bibliografia.

1.- World Health Organization. Obesity and overweight (2006) Fact Sheet N° 311. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>

- 2.- Formiguera X, Canton A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 1125-1146.
- 3.- McClean KM, Kee F, Young IS, Elborn JS. Obesity and the lung: epidemiology. *Thorax* 2008; 63: 649-654.
- 4.- Steele RM, Finucane FM, Griffin SJ, Wareham NJ, Ekelund U. Obesity is associated with altered lung function independently of physical activity and fitness. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 578-584.
- 5.- Biring MS, Lewis MI, Liu JT, Mohsenifar Z . Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci* 1999; 318: 293-297.
- 6.- Chen Y, Rennie D, Cormier YF, Dosman J. Waist circumference is associated with pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 35-39.
- 7.- Schünemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein W Jr, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118: 656-664.
- 8.- Vracko R, Thorning D, Huang TW. Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries: quantitative changes with aging and in diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 973-983.
- 9.- Kodolova IM, Lysenko IV, Saltykov BB. Changes in the lung in diabetes mellitus. *Arkh Patol* 1982; 44: 35-40.
- 10.- Sandler M. Is the lung a “target organ” in diabetes mellitus?”. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1385-1388.
- 11.- Fariña J, Furió V, Fernández-Acereño MJ, Muzas MA. Nodular fibrosis of the lung in diabetes mellitus. *Virchows Arch* 1995; 427: 61-63.
- 12.- Nicolaie T, Zavoianu C, Nuta P. Pulmonary involvement in diabetes mellitus. *Rom J Intern Med* 2003; 41: 365-374.
- 13.- Weynand B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration* 1999; 66: 14-19.
- 14.- Barrett-Connor E, Frette C. NIDDM, impaired glucose tolerance, and pulmonary function in older adults. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1441-1444.
- 15.- Davis TME, 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: 153–159.

- 16.-** 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: 911-916.
- 17.-** Lange P, Parner J, Schnohr P, Jensen G. Copenhagen City Heart Study: longitudinal analysis of ventilatory capacity in diabetic and non diabetic adults. *Eur Respir J* 2002; 20: 1406-1412.
- 18.-** 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: 741-746.
- 19.-** 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: 1210-1216.
- 20.-** Davis WA, Knuihan 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: 752-757.
- 21.-** Chance WW, Rhee C, Yilmaz C, Dane DM, Pruneda ML, Raskin P, Hsia CC. Diminished alveolar microvascular reserves in type 2 diabetes reflect systemic microangiopathy. *Diabetes Care* 2008; 31: 1596-1601.
- 22.-** Schnapf BM, Banks RA, Silverstein JH, Rosenbloom AL, Chesrown SE, Loughlin GM. Pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus with limited joint mobility. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 930-932.
- 23.-** Ramirez LC, Dal Nogare A, Hsia C, Arauz C, Butt I, Strowiq SM, Schnurr-Breen L, Raskin P. Relationship between diabetes control and pulmonary function in insulin-independent diabetes mellitus. *Am J Med* 1991; 91: 371-376.
- 24.-** Sun Z, Liu L, Liu N, Liu Y. Muscular response and adaptation to diabetes mellitus. *Front Biosci* 2008; 13: 4765-4794.
- 25.-** Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Handgrip strength and insulin levels: cross-sectional and prospective associations in the Normative Aging Study. *Metabolism* 1997; 46: 1266-1269.
- 26.-** Fernández-Real JM, Chico B, Shiratori M, Nara Y, Takahashi H, Ricart W. Circulating surfactant protein A (SP-A), a marker of lung injury, is associated with insulin resistance. *Diabetes Care* 2008; 31: 958-963.
- 27.-** Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514-1519.

- 28.-** Lecube A, Sampol G, Muñoz X, Ferrer R, Hernández C, Simó R. TNF- α system and lung function impairment in obesity. *Cytokine* 2011; 54: 121-124.
- 29.-** 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: 639-645.
- 30.-** McClean KM, Kee F, Young IS, Elborn JS. Obesity and the lung: epidemiology. *Thorax* 2008;63:649-654.
- 31.-** Douni E, Kollias G. A critical role of the p75 tumor necrosis factor receptor (p75TNF-R) in organ inflammation independent of TNF, lymphotoxin α , or the p55TNF-R. *J Exp Med* 1998; 7: 1343-1352.
- 32.-** Abe Y, Watanabe Y, Kimura S. The role of tumor necrosis factor receptors in cell signaling and the significance of soluble form levels in the serum. *Surg Today* 1994; 24: 197-202.
- 33.-** 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: 736-743.
- 34.-** Benito E, Blazquez E, Bosch MA. Glucagon-Like Peptide-1-(7-36)amide increases pulmonary surfactant secretion through a cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-dependent protein kinase mechanism in rat type II pneumocytes. *Endocrinology* 1998; 139: 2363-2368.
- 35.-** 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: 840-846.
- 36.-** Ahrén B. GLP-1 and extra-islet effects. *Horm Metab Res* 2004; 36: 842-845.
- 37.-** Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. Interacting epidemics. *Chest* 2008; 133: 496-506.
- 38.-** Peltier AC, Consens FB, Sheikh K, Wang L, Song Y, Rusell JW. Autonomic dysfunction in obstructive sleep apnea is associated with impaired glucose regulation. *Sleep Med* 2007; 8: 149-155.
- 39.-** Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1998-2007.
- 40.-** 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: 517-520.

41.- Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, Ewy GA, Howard BV, Punjabi NM; Sleep Heart Health Study. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart health Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 702-709.

42.- Ramadan W, Dewasmes G, Petitjean M, Wiernsperger N, Delanaud S, Geloën A, Libert JP. Sleep apnea is induced by a high-fat diet and reversed and prevented by metformin in non-obese rats. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 1409-1418.

43.- Lecube A, Sampol G, Lloberes P, Romero O, Mesa J, Hernández C, Simó R. Diabetes is an independent risk factor for severe nocturnal hypoxemia in obese patients. A case-control study. *PloS One* 2009; 4: e4692.

44.- Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome. An oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.