

EPOC y trastornos endocrinometabólicos

F. J. Sánchez-Lora^a, F. Amorós Martínez^b, M. Á. García Ordóñez^a y J. Custardoy Olavarrieta^b

^aUnidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital General Básico de Antequera. Antequera. Málaga.

^bServicio de Medicina Interna. Hospital Vega Baja. Orihuela. Alicante.

Introducción

La asociación entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y diversos trastornos endocrinometabólicos ha sido escasamente estudiada en comparación con trastornos tales como los cardiovasculares, a pesar de que síntomas tan frecuentes en la EPOC como la intolerancia al ejercicio dependen directamente de disturbios subyacentes en el metabolismo energético o intermediario, y que se traducen en situaciones tales como hiperglucemia, pérdida de peso y consunción muscular (*muscle wasting*). Estudios recientes han profundizado en los mecanismos fisiopatológicos del metabolismo de la glucosa en situaciones de enfermedad, en las interrelaciones de las citocinas implicadas en fenómenos inflamatorios sistémicos y el papel de posible regulador de algunos fármacos de reciente uso, que despiertan un enorme interés por las implicaciones que pueda tener su conocimiento en futuras aplicaciones prácticas.

Para la revisión de la materia se realizó una búsqueda en varias bases de datos, empleando para Pubmed y Cochrane Library la misma estrategia, usando el tesoro MeSH (#1 *Pulmonary Disease, Chronic Obstructive*[MeSH] OR COPD #2 *Diabetes Mellitus*[MeSH] OR *Glucose Intolerance* OR *Hyperglycemia* #3 #1 AND #2). Para EMBASE se empleó su tesoro propio Emtree (#1 *Chronic Obstructive Lung Disease/Exp* OR COPD #2 *Diabetes Mellitus/Exp* OR *Hyperglycemia* OR *Glucose Intolerance* #3 #1 AND #2). También se realizó una búsqueda en otros recursos bibliográficos no controlados para recabar información de otros trastornos endocrinometabólicos asociados a la EPOC (*Tripdatabase, Ovid, Science Direct, Proquest, Blackwell Synergy* y el Índice Médico Español).

EPOC e hiperglucemia

Del estudio NHANES-III¹ se obtiene una prevalencia de diabetes mellitus (DM) en adultos de más de 17 años con EPOC del 5% (siendo el 61% menores de 45 años). En España disponemos de cifras mayores de prevalencia de DM en pacientes con EPOC, como las extraídas del estudio IDENTPOC, que la cifra en un 12,5%², o la resultante de un estudio epidemiológico más reciente (EPIDEPOC), que muestra una prevalencia de DM

del 16,9% en pacientes con EPOC mayores de 39 años³. Estos valores de prevalencia son más cercanos a los registrados en estudios de países de la cuenca mediterránea, tales como Grecia, con un 14,7%⁴.

En la actualidad, se considera la EPOC como una enfermedad inflamatoria sistémica caracterizada por una obstrucción al flujo aéreo parcialmente reversible y progresiva, en la que en estadios avanzados y en exacerbaciones graves suele aparecer una insuficiencia respiratoria parcial o global. La hipoxemia puede aparecer de forma intermitente incluso con actividades de baja intensidad. Desde los trabajos de Claude Bernard se conoce que una lesión o enfermedad puede ocasionar hiperglucemia bien a través de un aumento de la producción hepática de glucosa, bien por una reducción de la captación de glucosa por los tejidos periféricos, o más frecuentemente por una combinación de ambos mecanismos. Suele encontrarse relación entre la gravedad de la enfermedad y el grado de estímulo de producción de glucosa. No obstante, existen varios condicionantes que deben tenerse en cuenta para comprender el metabolismo de la glucosa en procesos como la EPOC y su asociación.

Trastornos ventilatorios, hipoxemia e hiperglucemia en la EPOC

Estudios de hace más de dos décadas llamaban la atención sobre la asociación entre hiperglucemia y función pulmonar⁵, siendo en algunos de ellos considerada la reducción de la función pulmonar como complicación de la DM⁶⁻⁸. Esta relación se replantea tras la publicación de estudios prospectivos de cohortes, como el realizado con varones suecos (*The men born in 1914*) en el que se describió una relación temporal precedente inversamente proporcional entre desarrollo de trastornos ventilatorios (reducción de capacidad vital [VC] y volumen espiratorio máximo en el primer segundo [FEV₁]) y riesgo de futura DM en varones de mediana edad⁹, que vino a corroborar la hipótesis ya defendida en estudios previos transversales¹⁰. También se dispone de un estudio prospectivo de cohortes en mujeres norteamericanas (*The nurses' health study*) que concluye que la EPOC es un factor de riesgo para el desarrollo de DM tipo 2, que persiste tras un ajuste multivariable de potenciales factores confundentes tales como: edad, raza, índice de masa corporal (IMC), historia familiar de DM, menopausia, terapia hormonal sustitutiva, ejercicio físico, hábito tabáquico, consumo de alcohol y hábitos dietéticos¹¹. En este último estudio se cifró el riesgo relativo global de desarrollo de DM tipo 2 en mujeres con EPOC en 1,8 (1,1-2,8; 95% IC), no encontrándose asociación en mujeres asmáticas.

Correspondencia: F.J. Sánchez-Lora.
UGC de Medicina Interna. Hospital General Básico de Antequera.
Avda. Poeta Muñoz Rojas, s/n.
29200 Antequera, Málaga.

Correo electrónico: javiersanchezlora@yahoo.es

En pacientes con EPOC y gasometría arterial basal normal puede aparecer hipoxemia incluso durante las actividades diarias de baja intensidad. En sujetos sanos con exposición crónica a grandes altitudes se comprueba una producción duplicada de glucosa respecto a localizaciones a nivel del mar, comprobándose sin embargo que la concentración de glucosa plasmática es menor en las grandes altitudes, sugiriendo una facilitación de la captación periférica de glucosa¹². Estudios *in vitro* en músculo humano han mostrado que la hipoxia estimula el transporte de glucosa, incluso en músculo humano insulín-resistente¹³. Sin embargo, la hipoxemia que desarrollan algunos pacientes con EPOC parece tener un efecto opuesto a la facilitación de captación tisular de glucosa originada en sujetos sanos, registrándose unos valores de glucemia 2 horas después de realizar la prueba de sobrecarga oral de glucosa significativamente mayores en pacientes que recibían oxigenoterapia crónica, sin registrarse diferencias valorables en los niveles de hormonas contrainsulares (glucagón, cortisol, adrenalina y hormona del crecimiento [GH]) entre los grupos sin y con hipoxemia¹⁴. En los sujetos diabéticos se describe que esta hipoxemia podría explicarse, además de por el progresivo deterioro de la función pulmonar común en los pacientes con EPOC, por una mayor reducción en la capacidad vital forzada (FVC) que en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁)⁸, sugiriendo un trastorno ventilatorio restrictivo explicado tanto por un aumento del estímulo proinflamatorio asociado a la hiperglucemia como por la esclerosis de arterias bronquiales asociada a la arteriosclerosis generalizada de la DM, y por la elevación diafragmática asociada al frecuente sobrepeso observado en sujetos diabéticos, que ocasionaría un volumen de cierre aumentado y una reducida FVC en ausencia de obstrucción bronquial detectable¹⁵. Con independencia de que en determinados casos primen unos u otros componentes de este origen multicausal de la alteración del metabolismo de la glucosa en pacientes con EPOC, los cambios transitorios (de menos de 24 horas) en la saturación arterial de oxígeno no modifican significativamente dicho metabolismo¹⁴.

El síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño se caracteriza por un trastorno ventilatorio que ocasiona hipoxemia transitoria repetidamente, y puede presentarse concomitantemente en los pacientes con EPOC, empeorando la función pulmonar y aumentando la predisposición a la hiperglucemia. Se ha incluido, además, como uno de los procesos que se asocian a la resistencia insulínica, pudiendo formar parte del puzzle del síndrome metabólico¹⁶. La evaluación de su presencia como comorbilidad en la EPOC y su seguimiento se recomienda en la guía de práctica clínica GOLD (componente 1)¹⁷.

Sistema inmune, metabolismo de la glucosa y resistencia a la insulina en la EPOC

Si bien se han barajado múltiples hipótesis para explicar la asociación entre la EPOC y la hiperglucemia,

tales como los trastornos ventilatorios y la hipoxemia que se han analizado, o como que la función pulmonar reducida y el riesgo de diabetes sean ambas determinadas parcialmente por el crecimiento a edades tempranas (el peso y la talla bajos al nacer se han asociado a función pulmonar reducida y a diabetes en adultos, respectivamente)^{18,19}; son los estudios sobre fenómenos y marcadores inflamatorios locales y circulantes, sobre resistencia insulínica y sobre la actividad endocrina del tejido adiposo los que están aportando mayores evidencias de interrelaciones entre procesos nosológicos aparentemente independientes de la patogenia de la EPOC, tales como la DM, el síndrome metabólico, la consunción muscular, la osteoporosis, la arteriosclerosis y las complicaciones cardiovasculares^{20,21}.

La DM ha sido asociada con marcadores de inflamación sistémica y con un riesgo aumentado de desarrollo de otras enfermedades en las que la inflamación desempeña un papel destacado, tales como la enfermedad cardiovascular²². El actual modelo de patogénesis de la EPOC se centra en la respuesta inflamatoria al humo del tabaco en la mayoría de los sujetos, sin contemplar la hiperglucemia o la DM como factores de riesgo²⁰. Sin embargo, una variedad de mediadores inflamatorios (interleucina-1 [IL-1], IL-6, factor de necrosis tumoral-alfa [TNF- α], proteína C reactiva [PCR], entre otros) han sido implicados tanto en la patogénesis de la EPOC²³, de la DM²⁴ y de la resistencia insulínica, fenómeno que desempeña un primordial papel en la fisiopatología de la DM²⁵. Por estas razones, el papel de las citocinas circulantes en la patogénesis de la DM y la resistencia insulínica ha despertado un interés creciente. En enfermedades crónicas existe generalmente una resistencia insulínica en el metabolismo hepático de la glucosa y fundamentalmente en tejidos periféricos (músculo estriado). Sin embargo, diversos estudios en EPOC han obtenido resultados dispares, que pueden traducir el empleo de metodología diferente para la evaluación de la tolerancia a la glucosa y diferencias en los IMC y grados de hipoxemia de los sujetos^{14,26,27}.

El tejido adiposo secreta numerosas citocinas (adipocitocinas) con marcada influencia sobre el metabolismo lipídico y de la glucosa. Éstas incluyen al TNF- α y a su antagonista específica del tejido adiposo llamada adiponectina²⁸. Se postula que el TNF- α sea un mediador protagonista en el proceso diabético, actuando a través de su receptor y activando al factor nuclear de transcripción $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), que conduce a la producción de citocinas, a la suprarregulación de moléculas de adhesión e incremento del estrés oxidativo (fig. 1)²⁹. De hecho, este último efecto, junto con el TNF- α pueden proporcionar una vía de estimulación que interfiera con el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Esta vía puede ser antagonizada por la adiponectina, que reduce la activación del NF- $\kappa\beta$. Esta concepción se apoya en diversas observaciones experimentales y clínicas: la expresión del TNF- α aumenta en pacientes con ganancia de peso y resistencia insulínica, y su inhibición en ratones obesos con resistencia insulínica mejora la sensibilidad a la misma³⁰; los valores de la PCR aumentan en la obesidad y se asocian

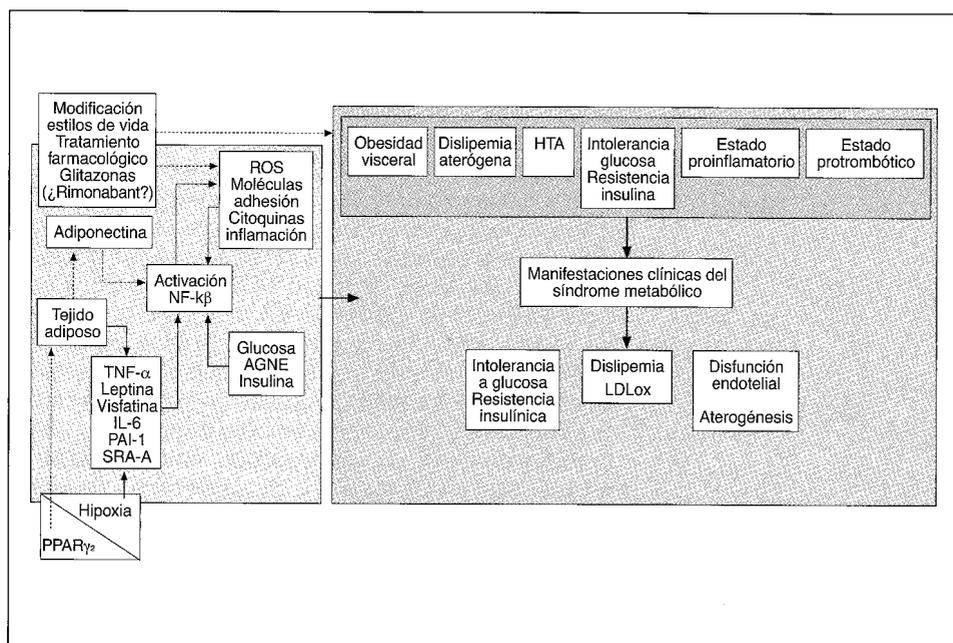


Fig. 1. Las interrelaciones entre el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y otras adipocitocinas en el síndrome metabólico, y posibles vías de actuación terapéutica.

Modificación de Sonnenberg GE, et al²⁹.

SRA-A: sistema renina-angiotensina-aldosterona; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1, IL-6: interleucina-6, PPAR γ_2 : receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas, NF- $\kappa\beta$: factor nuclear de transcripción $\kappa\beta$; ROS: especies reactivas de oxígeno; AGNE: ácidos grasos no esterificados; LDLox: lipoproteínas de baja densidad oxidadas; estímulo (+): flecha continua; estímulo (-): flecha discontinua; HTA: hipertensión arterial; IL: interleucina.

a resistencia insulínica³¹, los niveles de adiponectina son bajos en la obesidad y se asocian con resistencia insulínica e hiperinsulinemia³². En el campo terapéutico, el grupo farmacológico de las tiazolidinonas (glitazonas) se liga con efecto agonista a los receptores gamma activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ_2), que pertenecen a la superfamilia de receptores hormonales nucleares, ejerciendo acciones de control en la génesis del estrés celular y la inflamación (inhiben la producción de citoquinas como el TNF- α), acciones en el metabolismo lipídico (control de la β -oxidación y transporte de los ácidos grasos, diferenciación de los adipocitos), acciones de control en la aterosclerosis y en la proliferación celular, y acciones de homeostasis glucémica (mejoría de la acción insulínica -entre otras acciones por la inhibición de secreción de TNF- α y leptina- y la reducción de captación de ácidos grasos libres en el músculo esquelético)³³, apoyando estas experiencias la vía patogénica inflamatoria común que une a la EPOC y la DM (fig. 2). La producción de citoquinas por los macrófagos está aumentada por la hipoxemia in vitro³⁴, por lo que la correlación inversa entre saturación arterial de oxígeno y TNF- α debe ser resultado de la hipoxemia. No se dispone, sin embargo, de datos causales suficientes como para asumir que la inhibición del TNF- α sería beneficiosa para la EPOC; además, la experiencia de los efectos de su inhibición sobre la agravación de patologías tales como la insuficiencia cardíaca hace aconsejable disponer de mayor información antes de realizar ensayos en tal sentido.

El síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño se incluye dentro de los componentes que caracterizan al síndrome de insulínorresistencia¹⁶, constituyéndose en un posible nexo de unión entre trastorno ventilatorio/hipoxemia y fenómenos inflamatorios, pudiendo explicar en parte la predisposición a la hiperglucemia.

Tratamiento de la EPOC e hiperglucemia

Todos los pacientes con EPOC se benefician de programas de entrenamiento físico, mejorando tanto la tolerancia al ejercicio como los síntomas de disnea y fatiga. También se aconseja ofrecer recomendaciones dietéticas¹⁷. Es razonable, pues, pensar que en tanto se adhieran a una dieta completa y equilibrada y sigan un programa de actividad física, mejore el grado de resistencia insulínica y se reduzca la predisposición a la hiperglucemia.

Respecto al tratamiento farmacológico específico de la EPOC, disponemos de evidencias sobre los riesgos de efectos clínicos significativos tales como desarrollo de DM y osteoporosis asociados al empleo a largo plazo de glucocorticoides sistémicos³⁵. Con el empleo transitorio de dosis altas de glucocorticoides sistémicos se aprecia un riesgo 5,48 veces mayor de hiperglucemia³⁶. El patrón típico de la hiperglucemia inducida por glucocorticoides es fundamentalmente una agravación de la hiperglucemia postprandial, a la que contribuye la inhibición de la captación de glucosa inducida por insulina a nivel de tejidos periféricos, el aumento de apetito y peso, y el sedentarismo durante la exacerbación de la EPOC³⁷.

Los esteroides inhalados no suponen un riesgo añadido de DM³⁸, ni modifican los valores séricos de cortisol^{39,40}. Tampoco existe evidencia sólida de que otros fármacos como los agonistas- β_2 o teofilina influyan en el desarrollo de hiperglucemia con significación clínica.

Consecuencias de la hiperglucemia en la EPOC

La hiperglucemia descontrolada se ha asociado a una desfavorable evolución de patologías agudas graves tales como la neumonía⁴¹, el infarto agudo de miocardio⁴²,

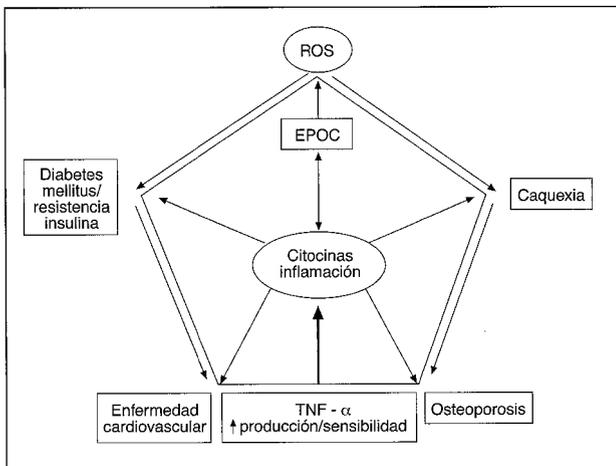


Figura 2: El papel central del factor de necrosis nuclear alfa (TNF α) en la comorbilidad asociada con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que se va reconociendo como enfermedad inflamatoria sistémica. Modificada de Sevenoaks MJ, et al²¹. ROS: especies reactivas de oxígeno.

el ictus⁴³, la cirugía mayor⁴⁴ o los politraumatismos⁴⁵. A su vez, la hiperglucemia puede condicionar una actividad proinflamatoria⁴⁶ y un potencial incremento en la proliferación de microorganismos patógenos en el tejido broncopulmonar⁴⁷.

En un extenso estudio en Estados Unidos de más de 47.000 altas hospitalarias en mayores de 25 años, entre 1979 y 2001, se comprobó que la diabetes se asociaba más frecuentemente como comorbilidad en las altas de pacientes con EPOC, y con una mayor mortalidad intrahospitalaria en ellos⁴⁸.

Las mayores descompensaciones hiperglucémicas ocurren durante las exacerbaciones agudas de la EPOC, coincidiendo con el empleo de glucocorticoides sistémicos⁴⁹. En varios estudios se ha demostrado, también en los pacientes hospitalizados por exacerbaciones de su EPOC, que la hiperglucemia se asocia con evolución desfavorable, respecto a resultados tales como mayor prolongación del período de hospitalización y mayor frecuencia de aislamientos en cultivos de esputo de bacterias gramnegativas^{4,50}.

Varios estudios demuestran los efectos beneficiosos de un control intensivo de la glucemia con infusión de insulina en procesos críticos^{51,52}, apostándose por un nuevo paradigma en el que, debido al descubrimiento de los efectos pleiotrópicos de la insulina, existe una relación entre glucosa e insulina no sólo a través de sus acciones metabólicas, sino también de sus efectos opuestos sobre los mecanismos inflamatorios⁵³. Queda por demostrar prospectivamente si el control estricto de la glucemia puede mejorar los resultados en la exacerbación aguda de la EPOC.

A más largo plazo, destaca la descripción en el estudio longitudinal *The Copenhagen City Heart Study* de asociación entre nuevos casos de diabetes y alteración funcional pulmonar, donde tras un ajuste de posibles factores confundentes los sujetos diagnosticados *de novo* como diabéticos perdían anualmente 29 ml de FVC y 25 ml de FEV₁⁵⁴.

EPOC y síndrome metabólico

La prevalencia del síndrome metabólico en la población general mayor de 20 años de Estados Unidos se estima en un 20-25%⁵⁵. En Europa, la prevalencia se ha cifrado próxima al 15%⁵⁶. En España los escasos datos de que disponemos varían según las regiones geográficas de donde proceda la población, sus edades, el sexo, el origen étnico y los criterios diagnósticos que se hayan empleado, oscilando desde un 14% hasta un 38,5% en la población de la Comunidad Canaria de entre 45 y 74 años⁵⁷. El síndrome metabólico posee como elementos definitorios en la actualidad a la obesidad abdominal, la dislipemia aterogénica, la hipertensión arterial, la resistencia insulínica/intolerancia a la glucosa, un estado proinflamatorio y protrombótico, encontrándose la resistencia insulínica en la raíz del desarrollo de los componentes del síndrome¹⁶.

Los pacientes con EPOC poseen un riesgo 2-3 veces mayor de sufrir enfermedades cardiovasculares⁵⁸, al que se añade el que comporta el diagnóstico de síndrome metabólico. En un reciente y reducido estudio de casos y controles en población canadiense que seguía un programa de rehabilitación cardiopulmonar se cifró una prevalencia del síndrome metabólico en el 47% de los pacientes con EPOC frente al 21% de los controles, siguiendo los criterios del NCEP/ATP-III⁵⁹. Esta cifra de prevalencia era muy superior (75%) en el subgrupo de la EPOC con biotipo *blue bloater*. Si bien los datos de este estudio pudieran estar influidos por cierto sesgo de selección, lo relevante del mismo es la llamada de atención que supone conocer que existe asociación entre ambos procesos, y que sería posible mejorar ambos mediante un cambio significativo en los estilos de vida (evitar hábitos nocivos, abandonar la dieta aterogénica, reducir el sobrepeso y modificar los hábitos de vida sedentarios) dentro de un programa efectivo de rehabilitación pulmonar.

Es prometedora la vía de investigación iniciada sobre las relaciones entre el metabolismo y el tabaquismo, a través del sistema endocannabinoide. En estudios recientes con pacientes obesos y factores de riesgo de desarrollo de DM y enfermedades cardiovasculares, rimonabant (bloqueador del receptor cannabinoide tipo 1 -CB₁-) ha demostrado capacidad para aumentar la tolerancia a la glucosa, los valores de colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) y adiponectina, y capacidad para reducir el perímetro abdominal, la resistencia insulínica, los triglicéridos, y los casos con criterios de síndrome metabólico^{60,61}. Además, aumenta por dos las probabilidades de éxito de abandono del hábito tabáquico sin la ganancia de peso que suele asociarse.

En definitiva, el interés que tiene la detección del síndrome metabólico en los pacientes con EPOC reside en la identificación de sujetos con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares y de desarrollo de DM.

La mayoría de los datos revisados en relación a la asociación entre EPOC e hiperglucemia pueden verse reflejados en los resultados del estudio EPIDEPOC, que engloba a más de 10.000 pacientes mayores de 39 años diagnosticados de EPOC en situación clínica estable y seguidos en Atención Primaria, que resaltan que los

casos con criterios de DM tienen significativamente mayor edad, IMC, gravedad de enfermedad, número de fármacos (incluidos corticoides orales e inhalados), número de consultas en niveles asistenciales urgentes y programados, y menor calidad de vida³.

Estrategias terapéuticas para prevenir y tratar la hiperglucemia en la EPOC

Todos los pacientes con EPOC se benefician de programas de entrenamiento físico, mejorando tanto la tolerancia al ejercicio como los síntomas de disnea y fatiga, y de recomendaciones dietéticas¹⁷. Es razonable pensar que en tanto se adhieran a una dieta equilibrada y sigan un programa de actividad física, mejore el grado de resistencia insulínica y se reduzca la predisposición a la hiperglucemia.

Respecto al tratamiento farmacológico específico de la EPOC, es importante optimizar el tratamiento de forma integral (vacunación, broncodilatador) para reducir al máximo el número de exacerbaciones, asegurar una suficiente saturación arterial de oxígeno y evitar la prolongación innecesaria de los glucocorticoides por vía oral o parenteral en dosis altas, por sus efectos sistémicos perniciosos y su futilidad para controlar la actividad inflamatoria crónica en la EPOC.

El tratamiento para la hiperglucemia inducida por glucocorticoides debería dirigirse hacia el control de los picos hiperglucémicos postprandiales, empleando desde los inhibidores de la α -glucosidasa o las glinidas, hasta la insulina de acción rápida, según el grado de necesidad³⁷.

Debe realizarse una valoración integral de las comorbilidades presentes en el paciente con EPOC y de la medicación empleada que pueda influir en el metabolismo de la glucosa (tratamiento hormonal sustitutivo, etc.), y aumentar la predisposición a desarrollar hiperglucemia (componentes del síndrome metabólico).

EPOC, estado nutricional y tolerancia al ejercicio

En varios estudios se ha demostrado la capacidad predictora de mortalidad en la EPOC de valores reducidos del IMC (inferior a 20 kg/m²) y la pérdida de masa magra corporal^{62,63}, específicamente, la pérdida de masa magra afecta negativamente a las funciones respiratoria y muscular esquelética, a la capacidad de ejercicio y al estado de salud.

En muchos pacientes con EPOC, más habitual en el biotipo enfisematoso⁶⁴, al igual que en otras situaciones de caquexia, se ha constatado un gasto energético de reposo aumentado que podría explicar el balance energético negativo, pese a que suele ser adecuada la ingesta nutricional, y que estaría ligado a la inflamación sistémica⁶⁵ y a posibles susceptibilidades genéticas⁶⁶. El TNF- α podría desempeñar una función principal en la consunción muscular y la pérdida de peso del paciente con EPOC a través de tres posibles mecanismos: por estimulación directa de la pérdida de pro-

teínas en las células musculares esqueléticas, por estimulación de la apoptosis sobre las células musculares, y por la intervención de las especies de oxígeno reactivas (ROS) (O₂⁻, H₂O₂, OH, ONOO⁻) que, además de poder ocasionar un efecto directo sobre la disfunción muscular en una patología donde existe un aumento del estrés oxidativo, pueden también conducir a modificaciones en la interacción entre TNF- α /NF- κ B⁶⁷.

Unos marcadores sencillos y útiles como cribado para evaluar el estado nutricional nos lo proporcionan el IMC y las variaciones de peso. Los criterios para indicar una intervención nutricional se basan en la existencia de uno o más de las siguientes circunstancias: IMC inferior a 21 kg/m², pérdida de peso involuntaria de más de un 10% del peso corporal en los últimos 6 meses, o de más del 5% en el último mes, o reducción de masa magra en varones inferior a 16 kg/m² o en mujeres inferior a 15 kg/m²⁶⁸.

La valoración del estado nutricional y la necesidad eventual de soporte terapéutico se considera en las actuales guías de práctica clínica un componente esencial en el manejo del paciente con EPOC^{17,69}, considerándose incluso objetivos de intervención, a pesar de no contar con el respaldo de la evidencia científica⁷⁰.

EPOC y otros trastornos endocrinometabólicos

Dado que la intolerancia al ejercicio y la fatiga son síntomas principales en la EPOC, y que se constata en grupos de pacientes una consunción selectiva de masa magra corporal conservándose la masa grasa, se presume la existencia de trastornos subyacentes en el metabolismo energético o intermediario que expliquen estas alteraciones.

En una revisión de la escasa literatura al respecto⁷¹, no exenta de información contradictoria^{14,72,73}, se resume que si bien los niveles circulantes de GH y de factor de crecimiento *insulin-like* (IGF-I) en pacientes con EPOC estables tienden a ser bajos (en consonancia con el hecho conocido de una supresión del eje de la GH en enfermedades crónicas), son inapreciables los beneficios funcionales derivados del empleo de GH en grupos reducidos de pacientes. Respecto del eje hormonal tiroideo, no se dispone de suficientes estudios para valorar la prevalencia de disfunción, ni el papel que desempeña en la caquexia pulmonar, aunque en la literatura revisada tampoco se han descrito alteraciones valorables en los pacientes con EPOC, excepto en un subgrupo con hipoxemia severa que presentaba una reducción de un 20% en la secreción de tiroxina libre.

Han sido más numerosos los estudios que han investigado la influencia de suplementos hormonales esteroideos anabólicos en la EPOC, partiendo de la idea que una corrección de los niveles bajos de las hormonas sexuales anabolizantes contribuiría a corregir la pérdida de masa magra y la osteopenia encontradas con frecuencia en estos pacientes. Entre los factores sugeridos como responsables del mayor hipogonadismo (niveles bajos de testosterona) en la EPOC

destacan la hipoxemia, el empleo crónico de glucocorticoides, la respuesta inflamatoria sistémica (TNF- α , leptina). Los resultados de los estudios con suplementos esteroideos anabólicos en pacientes con EPOC no han demostrado mejoría en la resistencia al ejercicio⁷⁴. Tampoco se ha demostrado una negativa influencia del hipogonadismo en la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con EPOC, por lo que no debe recomendarse su empleo rutinariamente⁷⁵.

Sin duda, el trastorno endocrino más frecuentemente apreciado en los pacientes con EPOC grave es el hipercortisolismo exógeno derivado del empleo prolongado de dosis altas de glucocorticoides, que se asocia con complicaciones osteomusculares, infecciosas y cardiovasculares⁷⁶.

Es bien conocido el riesgo de osteoporosis con el uso de glucocorticoides sistémicos, pero los pacientes con EPOC presentan un riesgo aumentado incluso sin su empleo. Se describen promedios de diferencias en la densidad mineral ósea en los pacientes con EPOC respecto a controles de un 10%, que equivale a un incremento de 2,6 veces el riesgo de presentar fracturas⁷⁷. En algunos estudios la presencia de fracturas vertebrales oscila desde un 11% hasta un 50% de pacientes con EPOC^{77,78}, asociándose la osteopenia con un incremento del TNF- α circulante⁷⁹. No son bien conocidos, sin embargo, los efectos a largo plazo de dosis mayores a 1.000 μ g diarios de fluticasona, o dosis equivalentes de otros esteroides inhalados, en pacientes jóvenes asmáticos o con EPOC y en ancianos sobre la densidad mineral ósea o fracturas vertebrales⁸⁰.

Conclusiones

Existe una creciente firmeza en la concepción de que varias entidades nosológicas se asocian por compartir mecanismos fisiopatológicos inflamatorios en los que el TNF- α desempeña un papel de mediador protagonista, de tal modo que los factores que influyan en su producción puedan ocasionar una cascada de eventos que hagan más probable el desarrollo de patologías. En la EPOC se puede magnificar este fenómeno por la liberación de ROS. Estas respuestas inflamatorias están íntimamente ligadas al desarrollo de hiperglucemia y resistencia insulínica, comprobándose en la práctica una asociación mayor de la esperada entre EPOC, hiperglucemia y síndrome metabólico. Los datos actuales de asociación entre EPOC y DM no permiten establecer claras hipótesis de causalidad entre ambos procesos. Son precisos, por tanto, estudios que permitan analizar la relación causal entre estas entidades, y que esclarezcan el probable nexo de unión patogénico entre ellas expresado en las manifestaciones inflamatorias locales-sistémicas y la resistencia insulínica.

Dada la tendencia actual a considerar la EPOC como enfermedad sistémica y la búsqueda de parámetros compuestos que puedan ser utilizados para valorar de manera más adecuada y global la gravedad de la enfermedad y la respuesta a intervenciones terapéuticas, sería oportuno incluir en toda evaluación integral del paciente con EPOC el despistaje de la intolerancia a

la glucosa y el diagnóstico de síndrome metabólico, habida cuenta de su asociación y de la influencia positiva que una terapia correcta y precoz ocasionaría en ambas entidades.

AGRADECIMIENTOS

A M.^a Mar Pérez Hidalgo, biblioteconomista del Hospital de Antequera, por su inestimable ayuda en la realización de la búsqueda bibliográfica.

BIBLIOGRAFÍA

- Mannino DM, Ford ES, Reed SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med.* 2003;114:758-62.
- De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina París J, Bellón Cano JM, Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P. Factores determinantes de la prescripción farmacológica en los pacientes con EPOC estable. Resultados de un estudio multicéntrico español (IDENTEPOC). *Arch Bronconeumol.* 2005;41:63-70.
- Carrasco Garrido P, de Miguel Díez J, Rejas Gutiérrez J, Centeno AM, Gobartt Vázquez E, Gil de Miguel A, et al. Negative impact of chronic obstructive pulmonary disease on the health-related quality of life of patients. Results of the EPIDEPOC study. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2006;4:31-40.
- Loukides S, Polyzogopoulos D. The effect of diabetes mellitus on the outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbated due to respiratory infections. *Respiration.* 1996;63:170-3.
- Asanuma Y, Fujiya S, Ide H, Agishi Y. Characteristics of pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1985;1:95-101.
- Sandler M. Is the lung a "target organ" in diabetes mellitus? *Arch Intern Med.* 1990;150:1385-8.
- Weynand B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration.* 1999;66:14-9.
- 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;167:911-6.
- Engström G, Janzon L. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study. *Diabetic Medicine.* 2002;19:167-70.
- Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Baseline ventilatory function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index: the Normative Aging Study. *Eur Respir J.* 1998;12:641-5.
- Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, Hu FB, Manson JE, Colditz GA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2004;27:2478-84.
- Brooks GA, Butterfield GE, Wolfe RR, Groves BM, Mazzeo RS, Sutton JR, et al. Increased dependence on blood glucose after acclimatization to 4,300 m. *J Appl Physiol.* 1991;70:919-27.
- Azevedo JL Jr, Carey JO, Pories WJ, Morris PG, Dohm GL. Hypoxia stimulates glucose transport in insulin-resistant human skeletal muscle. *Diabetes.* 1995;44:695-8.
- Hjalmarson A, Aasebo U, Birkeland K, Sager G, Jorde R. Impaired glucose tolerance in patients with chronic hypoxic pulmonary disease. *Diabetes Metab (Paris).* 1996;22:37-42.
- Funk GC, Doberer D, Petrov V, Block LH. Hyperglycemia, bronchial artery sclerosis, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:3.
- Ascaso JF, González-Santos P, Hernández Mijares A, Manjares A, Massana Marín L, Millán Núñez-Cortés J, et al. Foro-HDL. Diagnóstico de síndrome metabólico. Adecuación de los criterios diagnósticos en nuestro medio. *Clin Invest Arterioscl.* 2006;18:244-60.
- Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Disponible en: <http://www.goldcopd.com>. Consultado 20 junio 2006.
- Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ.* 1991;303:671-5.
- Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ.* 1996;312:406-10.
- Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000;343:269-80.
- Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity - a common inflammatory phenotype? *Respir Res.* 2006;7:70-9.
- Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis risk in communities study): a cohort study. *Lancet.* 1999;353:1649-52.
- Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2001;18 Supl34:S50-9.

24. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*. 1997;40:1286-92.
25. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin-resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11:212-7.
26. Jakobsson P, Jorfeldt L, von Schenk H. Fat metabolism and its response to infusion and glucose in patients with advanced chronic pulmonary disease. *Clin Physiol*. 1995;15:319-29.
27. Jakobsson P, Jorfeldt L, von Schenk H. Insulin resistance is not exhibited by advanced chronic pulmonary disease patients. *Clin Physiol*. 1995;15:547-55.
28. González Albarrán O. Etiopatogenia del síndrome metabólico. *Rev Clin Esp*. 2006;206Supl:S7-13.
29. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res*. 2004;12:180-6.
30. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996;271:665-8.
31. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:443-9.
32. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1930-5.
33. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2002;106:679-84.
34. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1179-84.
35. McEvoy CE, Niewoehner DE. Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD: a critical review. *Chest*. 1997;111:732-43.
36. Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, Walters EH, Walters JAE. Corticosteroides sistémicos para las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 (4). Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
37. Hirsch IB, Paauw DS. Diabetes management in special situations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26:631-43.
38. Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the risk of the corticosteroid-induced diabetes mellitus among the elderly. *J Gen Intern Med*. 2002;17:717-20.
39. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Trial of inhaled STRoids And long-acting beta 2 agonistas study group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:449-56.
40. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahadedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:74-81.
41. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care*. 2005;28:810-5.
42. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355:773-8.
43. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32:2426-32.
44. Hill Golden S, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1408-14.
45. Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admisión hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma. *J Trauma*. 2003;55:33-8.
46. Mohanty P, Hamouda W, Garg R, Aliada A, Ghanim H, Dandona P. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2970-3.
47. Phillips BJ, Redman J, Brennan A, Wood D, Holliman R, Baines D, et al. Glucose in bronchial aspirates increases the risk of respiratory MRSA in intubated patients. *Thorax*. 2005;60:761-4.
48. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino M. Comorbidity and mortality in COPD related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest*. 2005;128:2005-11.
49. Niewoehner D, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticosteroids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1941-7.
50. Baker EH, Janaway CH, Phillips BJ, Brennan AL, Baines DL, WOOD DM, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61:284-9.
51. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA*. 2003;290:2041-7.
52. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med*. 2003;31:359-66.
53. Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, Garg R, Aliada A. Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest*. 2005;115:2069-72.
54. Lange P, Groth S, Mortensen J, Applevard M, Nyboe J, Schnohr P, et al. Diabetes mellitus and ventilatory capacity: a five year follow-up study. *Eur Respir J*. 1990;3:288-92.
55. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome. Prevalence and associated risk factors findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163:427-36.
56. Hu G, Qiao A, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K, for the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relations to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164:1066-76.
57. Álvarez León EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:172-4.
58. 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;107:1514-9.
59. Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau AM, LeBlanc P, Jobin J, Poirier P. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehab*. 2005;25:226-32.
60. Le Foll B, Goldberg SR. Cannabinoid CB1 receptor antagonists as promising new medications for drug dependence. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;312:875-83.
61. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, RIOEurope Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*. 2005;365:1389-97.
62. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005-12.
63. Schols AMWJ. Nutritional and metabolic modulation in chronic obstructive pulmonary disease management. *Eur Respir J*. 2003;22Suppl46:S81-6.
64. Engelen MP, Schols AM, Lamers RJ, Wouters EF. Different patterns of chronic tissue wasting among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr*. 1999;18:275-80.
65. Baarends EM, Schols AM, Westerterp KR, Wouters EF. Total daily energy expenditure relative to resting energy expenditure in clinically stable patients with COPD. *Thorax*. 1997;52:780-5.
66. Broekhuizen R, Grimble RF, Howell WM, Shale DJ, Creutzberg EC, Wouters EF, Schols AM. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin 1-beta-511 single nucleotide polymorphism. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:1059-64.
67. Barreiro E, de la Puente B, Minguella J, Corominas JM, Serrano S, Husain SN, et al. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1116-24.
68. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AMC, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1151-6.
69. Celli BR, MacNee W, and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
70. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Suplementos nutricionales para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus 2006 (4). Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
71. Creutzberg EC, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;22Suppl46:S76-80.
72. Scalvini S, Volterrani M, Vitacca M, Clark AL, Solfrini R, Panzali AM, et al. Plasma hormone levels and haemodynamics in patients with chronic obstructive lung disease. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1996;51:380-6.
73. Mador MJ, Bozkanat E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2001;2:216-24.
74. Laghi F, Langbein WE, Antonescu-Turcu A, Jubran A, Bammert C, Tobin MJ. Respiratory and skeletal muscles in hypogonadal men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;171:598-605.
75. Laghi F, Antonescu-Turcu A, Collins E, Segal J, Tobin DE, Jubran A, et al. Hypogonadism in men with chronic obstructive pulmonary disease. Prevalence and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:728-33.
76. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;3:CD005374.
77. Sambrook PN, Eisman JA. Osteoporosis prevention and treatment. *Med J Aust*. 2000;172:226-9.
78. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:704-9.
79. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1286-93.
80. Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;1:CD003537.