



Universitat de Lleida

Profunditzant en l'impacte negatiu de la diabetis mellitus tipus 1 i tipus 2 en la funció pulmonar i respiració nocturna

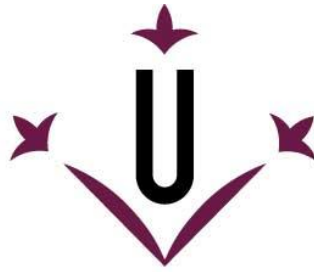
Chadia Mizab Mellah

<http://hdl.handle.net/10803/690163>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat de Lleida

TESI DOCTORAL

Profunditzant en l'impacte negatiu de la diabetis mellitus
tipus 1 i tipus 2 en la funció pulmonar i respiració nocturna

CHADIA MIZAB MELLAH

Memòria presentada per optar al grau de Doctor per la Universitat de Lleida

Programa de Doctorat en Salut

Directors

Dr. ALBERT LECUBE TORELLÓ

Dr. FERRAN RIUS RIU

Dra. LILIANA GUTIÉRREZ CARRASQUILLA

Tutor

Dr. REINALD PAMPLONA GRAS

2023

El més bonic del mar és allò que no hem navegat.
El més bonic dels nostres fills encara no ha crescut.
El més bonic dels nostres dies no ho hem viscut, encara.
I allò de més bonic que tinc per dir-te encara no t'ho he dit.

Nazim Hikmet

AGRAÏMENTS

Són tantes les persones que segurament estaran llegint aquestes línies a qui voldria agrair haver fet possible aquesta tesi, que començaré dient gràcies a tots.

Començar primer per la meva família, que sense dubte, sense ells no estaria aquí. Gràcies als meus pares i als meus germans, que han estat sempre amb mi. Sobretot, gràcies a la meva germana, per ser el meu model a seguir i per tot allò que m'ha arribat a donar i pel que m'ha animat durant aquests anys. També a la meva parella, que m'ha fet costat i m'ha ajudat a continuar. Als meus fills, que sense ser-ne conscients, em donen l'alegria per avançar i continuar endavant.

Un especial agraïment al Dr. Albert Lecube, director d'aquesta tesi i cap del servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, on vaig fer la meva residència. Gràcies pels ànims i tota l'ajuda per poder iniciar i acabar aquesta tesi. Sense dubte, ell ha sigut la persona més imprescindible per fer aquesta tesi.

Al meu codirector de tesi, el Dr. Ferran Rius. Gràcies per tota la dedicació i ajuda durant la meva residència que, sense ell, sense dubte hauria estat diferent. Gràcies per estar allà sempre que l'he necessitat. Gràcies també al meu tutor de tesi, el Dr. Reinald Pamplona, per estar disponible quan era necessari.

A tot el servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, que durant la residència i també posteriorment, han ajudat a la meva formació, tant personal com professional, i han aportat tot a aquesta tesi. A la Marta Sánchez, una germana durant la residència, que m'ha acompanyat també després des de la llunyania. Gràcies a Enric Sánchez, que m'ha ajudat molt en els articles d'aquesta tesi.

A tot el servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus, sobretot al Dr. Josep Maria Manzanares, que m'ha animat i ajudat a continuar amb la

meva tesi i poder-la per fi acabar.

Un especial agraïment a la Liliana Gutiérrez, que ha estat sempre al meu costat. Des del principi, a Lleida, des de la llunyania i, finalment, amb mi a l'Hospital de Reus. Gràcies per tota la seva col·laboració que, sense dubte, ha marcat gran part d'aquesta tesi. I gràcies per convertir-se en una persona important en la meva vida.

Finalment, gràcies a tots els pacients que han ajudat a poder realitzar aquesta tesi. Gràcies pel seu temps i col·laboració.

ABREVIATURES

Ac GAD: anticòs antidescarboxilasa de l'àcid glutàmic
Ac IA-2: anticòs contra la tirosina fosfatasa
Ac ZnT8: anticòs contra el transportador de zinc 8
ACV: accident cerebrovascular
ADA: Associació Americana de Diabetis
AGE: productes finals de glicosilació avançada
AIT: accident isquèmic transitori
ARNm: àcid ribonucleic missatger
CAD: Cetoacidosi diabètica
CD3: conglomerat de diferenciació 3
Cols.: col·laboradors
CPAP: pressió positiva contínua en les vies respiratòries
CPT: capacitat pulmonar total
CTLA4: antigen limfocitari T citotòxic 4
CV: capacitat vital
CVF: capacitat vital forçada
DLCO: capacitat de difusió pulmonar del monòxid de carboni
DM: diabetis mellitus
DMG: diabetis mellitus gestacional
DQOL: Diabetes Quality of Life
ESE: escala de somnolència d'Epworth
FEF 25-75: flux expiratori forçat entre el 25 % i el 75 % de la CVF
FEP: flux expiratori màxim o pic
FG: filtratge glomerular
GIP: pèptid insulinoatròpic dependent de glucosa
GLP-1: pèptid similar al glucagó 1
GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

HbA_{1c}: glicohemoglobina
HOXD8: caixa homeòtica Homo sapiens D8
HTA: hipertensió arterial
ICAM: molècula d'adhesió intercel·lular
IDDM: diabetis mellitus insulíndependent
IL-6: interleucina 6
IMC: índex de massa corporal
IRBLleida: Institut de Recerca Biomèdica de Lleida
ISCI: infusió subcutània contínua d'insulina
MCG: monitorització contínua de glucosa
MCV: malaltia cardiovascular
MHC: complex principal d'histocompatibilitat
mMRC: escala de dispnea modificada del *Medical Research Council*
MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica
MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial
ND: nefropatia diabètica
NOS: òxid nítric-sintasa
NREM: moviment ocular no ràpid
ODIM: Grup de Recerca en Obesitat, Diabetis i Metabolisme
OMS: Organització Mundial de la Salut
PCR: proteïna C reactiva
PSQI: índex de qualitat del son de Pittsburgh
RD: retinopatia diabètica
REM: moviment ocular ràpid
RI: resistència a la insulina
SAHOS: síndrome d'apnea-hipopnea obstructiva del son
SAOS: síndrome de l'apnea obstructiva del son
SARS-CoV-2: coronavirus de la síndrome respiratòria aguda greu tipus 2

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SGLT: cotransportador sodi-glucosa

SGRQ: cuestionari Respiratori de Saint George

SOG: sobrecarga oral de glucosa

STROBE: *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

TNF- α : factor de necrosi tumoral alfa

VEF₁: volum expiratori forçat en el primer segon

VP: volum pulmonar

VR: volum residual

VS.: versus

ÍNDEX

AGRAÏMENTS	III
ABREVIATURES.....	VI
ÍNDEX	X
RESUM.....	XIV
RESUMEN	XVI
SUMMARY.....	XVIII
INTRODUCCIÓ	1
1. DIABETIS MELLITUS	2
1.1. La diabetis com a problema de salut pública	3
1.2. Criteris diagnòstics	4
1.3. Subtipus de diabetis	5
2. DIABETIS MELLITUS TIPUS 1.....	8
2.1. Epidemiologia.....	8
2.2. Fisiopatologia	9
3. DIABETIS MELLITUS TIPUS 2.....	10
3.1. Epidemiologia.....	10
3.2. Fisiopatologia	11
4. COMPLICACIONS CLÀSSIQUES DE LA DM	14
4.1. Complicacions oculars.....	15
4.2. Malaltia renal diabètica i nefropatia diabètica (ND).....	17
4.3. Neuropatia diabètica.....	18
4.4. Malaltia cardiovascular	19
5. DIABETIS I SARS-CoV-2	23
	XI

6. COMPLICACIONS NO CLÀSSIQUES DE LA DM	24
7. DISFUNCIÓ PULMONAR COM A COMPLICACIÓ DE LA DM	24
7.1. Evidència poblacional de l'efecte de la DM sobre la funció pulmonar.....	26
7.2. Repercussió clínica de la DM tipus 2 en la funció pulmonar	30
7.3. Duració de la DM i funció pulmonar	32
7.4. Mecanismes fisiopatològics implicats en la disfunció pulmonar en la DM	32
8. DIABETIS MELLITUS I ALTERACIÓ DE LA RESPIRACIÓ DURANT EL SON	42
8.1. Fisiologia normal del son.....	42
8.2. Trastorns del son.....	42
8.3. DM i trastorns del son.....	44
9. LA TECNOLOGIA EN EL TRACTAMENT DE LA DM TIPUS 1.....	50
JUSTIFICACIÓ.....	52
HIPÒTESIS.....	55
OBJECTIUS.....	57
METODOLOGIA	59
RESULTATS	68
Estudi 1.....	69
Estudi 2.....	90
Estudi 3.....	109
Estudi 4.....	124
DISCUSSIÓ GENERAL	136
CONCLUSIONS.....	147
PERSPECTIVES DE FUTUR	149

BIBLIOGRAFIA..... 151

RESUM

En aquesta Tesi Doctoral hem aprofundit en l'impacte negatiu de la diabetis sobre la funció pulmonar, amb especial interès pel que passa en la DM tipus 1:

(I) Avaluació de la funció pulmonar: estudi transversal de casos (75 pacients amb DM tipus 1) i controls. Mostrem com els pacients amb DM tipus 1 presenten amb major freqüència un patró respiratori restrictiu així com una reducció significativa de la capacitat vital forçada (CVF), del volum expiratori forçat en el primer segon (VEF₁) i del flux expiratori màxim (FEP). La dosi d'insulina basal va ser l'única variable associada de manera independent amb la disfunció pulmonar.

(II) Estudi de la sensació dispneica en DM tipus 2: estudi transversal amb 592 subjectes (353 amb DM i 239 controls). Mitjançant l'escala de dispnea modificada del *Medical Research Council* (mMRC) mostrem com els pacients amb DM tipus 2 presenten major sensació dispneica que els controls sans, el que es relaciona amb el control metabòlic i la presència de nefropatia. Amb el qüestionari Respiratori de Saint George (SGRQ) no es confirmen aquests resultats.

(III) Anàlisi de la sensació dispneica en DM tipus 1 de llarga evolució: estudi transversal de casos (48 pacients amb DM tipus 1 amb més de 10 anys d'evolució) i 96 controls. En aquesta ocasió, els qüestionaris mMRC i SGRQ no confirmen l'augment de la sensació dispneica en la DM tipus 1. Per contra, observem una sorprenent menor puntuació en el SGRQ en els pacients amb DM tipus 1 envers el grup control, el que obre una nova porta de recerca per tal d'explorar més a fons aquest camp.

(IV) Canvis en la qualitat del son després d'iniciar un sistema de nansa tancada híbrida: estudi prospectiu en 81 pacients amb DM tipus 1 que inicien tractament amb aquests sistemes. La qualitat del son s'avalua mitjançant l'índex de qualitat del son de Pittsburgh (PSQI) a l'inici i als 6 mesos de seguiment. En els 51 pacients (63%) amb una mala qualitat del son basal, aquesta millora de manera significativa ($7,3 \pm 2,4$ vs. $6,3 \pm 3,1$, $p = 0,003$) al final del seguiment.

RESUMEN

En esta Tesis Doctoral hemos profundizado en el impacto negativo de la diabetes sobre la función pulmonar, con especial interés en lo que sucede en la DM tipo 1:

(I) Evaluación de la función pulmonar: estudio transversal de casos (75 pacientes con DM tipo 1) y controles. Mostramos que los pacientes con DM tipo 1 presentan con mayor frecuencia un patrón respiratorio restrictivo, así como una reducción significativa de la capacidad vital forzada (CVF), del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y del flujo espiratorio máximo (FEP). La dosis de insulina basal fue la única variable asociada de manera independiente con la disfunción pulmonar.

(II) Estudio de la sensación disneica en DM tipo 2: estudio transversal con 592 sujetos (353 con DM y 239 controles). Con la escala de disnea modificada del *Medical Research Council* (mMRC) mostramos como los pacientes con DM tipo 2 presentan mayor sensación disneica que los controles sanos, que se relaciona con el control metabólico y la presencia de nefropatía. Con el cuestionario Respiratorio de Saint George (SGRQ) no se confirman estos resultados.

(III) Análisis de la sensación disneica en DM tipo 1 de larga evolución: estudio transversal de casos (48 pacientes con DM tipo 1 con más de 10 años de evolución) y 96 controles. En esta ocasión, el cuestionario mMRC y el SGRQ no confirman el aumento de la sensación disneica en la DM tipo 1. Por el contrario, observamos una sorprendente menor puntuación en el SGRQ en los pacientes con DM tipo 1 enfrente el grupo control, hecho que abre una nueva puerta de investigación para explorar más a fondo este campo.

(IV) Cambios en la calidad del sueño después de iniciar un sistema híbrido de asa cerrada: estudio prospectivo en 81 pacientes con DM tipo 1 que inician tratamiento con este sistema. La calidad del sueño se evalúa mediante el índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI) al inicio y a los 6 meses de seguimiento. En los 51 pacientes (63 %) con una mala calidad de sueño basal, esta mejora de forma significativa ($7,3 \pm 2,4$ vs. $6,3 \pm 3,1$, $p = 0,003$) al final del seguimiento.

SUMMARY

In this Doctoral Thesis, we delved into the negative impact of diabetes on lung function, with special interest in what happens in type 1 diabetes.

(I) Assessment of pulmonary function: cross-sectional study of cases (75 patients with type 1 diabetes) and controls. We showed how patients with type 1 diabetes presented a restrictive breathing pattern more frequently, as well as a significant reduction in forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and peak expiratory flow (PEF). Basal insulin dose was the only variable independently associated with pulmonary dysfunction.

(II) Study of dyspneic sensation in type 2 diabetes: cross-sectional study with 592 subjects (353 with diabetes and 239 controls). Using the modified Medical Research Council (mMRC) dyspnoea scale, we showed how patients with type 2 diabetes had a greater sensation of dyspnoea than healthy controls, which was related to metabolic control and the presence of nephropathy. The Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) did not confirm these results.

(III) Assessment of dyspnoeic sensation in with long-term type 1 diabetes: cross-sectional study of cases (48 patients with type 1 diabetes with more than 10 years of evolution) and 96 controls. On this occasion, the mMRC and SGRQ questionnaires did not confirm the increased dyspnoeic sensation in type 1 diabetes. On the other hand, we observed a surprisingly lower score in the SGQR in patients with type 1 diabetes compared to the control group, which may open a new line of research in order to further explore this field.

(IV) Changes in sleep quality after starting a closed-loop hybrid system: a prospective study in 81 patients with type 1 diabetes who started treatment with this system. Sleep quality was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) at baseline and at 6-month follow-up. In the 51 patients (63 %) with poor baseline sleep quality, there was a significant improvement (7.3 ± 2.4 vs. 6.3 ± 3.1 , $p = 0.003$) at the end of follow-up.

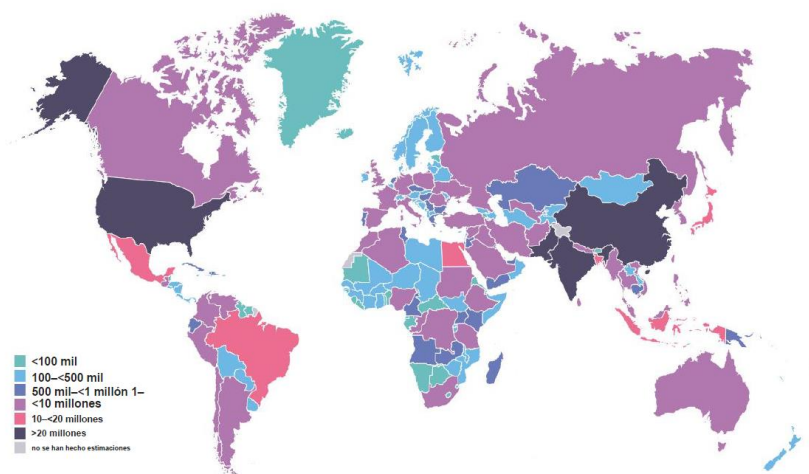
INTRODUCCIÓ

1. DIABETIS MELLITUS

La diabetis mellitus (DM) és una malaltia crònica que produeix canvis fisiopatològics en múltiples òrgans i sistemes. Es produeix per un metabolisme anormal dels carbohidrats, que acaba provocant un augment de la glucèmia. Aquesta hiperglucèmia mantinguda resulta del defecte en la secreció d'insulina i/o en l'acció d'aquesta. La DM és una malaltia heterogènia en què la presentació clínica i la progressió poden variar considerablement (1). Es produeix per diversos mecanismes; entre ells trobem la predisposició i les anomalies genètiques, els processos epigenètics, la resistència a la insulina, les causes autoimmunes, les malalties concurrents, la inflamació i els factors ambientals (2).

S'estima que 537 milions d'adults entre 20 i 79 anys pateixen diabetis a tot el món. Això representa el 10,5 % de tots els adults en aquest grup d'edat (**Figura 1**). Es preveu que per al 2030, la prevalença haurà augmentat a 643 milions i, per al 2045, a 783 milions en el mateix grup d'edat. Això comporta un augment d'un 46 % en la prevalença de pacients amb diabetis, mentre que la població mundial creixerà només un 20 % (3).

Figura 1. Número total estimat d'adults (20-79 anys) amb diabetis en 2021. Diabetes Atlas de la FID. Desena edició, 2021 (3)



Les estimacions per al 2045 mostren una prevalença creixent de diabetis amb l'edat, sent més baixa entre els adults de 20 a 24 anys, i més gran en persones de més de 60 anys (3).

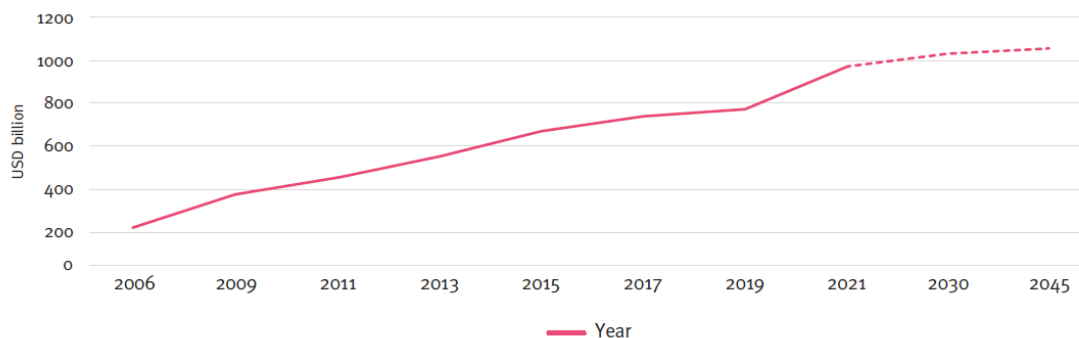
1.1. La diabetis com a problema de salut pública

La diabetis es considera una de les principals causes de morbimortalitat a escala mundial. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) la considera la setena causa de mortalitat (4).

Entre el 2000 i el 2016 les taxes de mortalitat per diabetis en pacients de menys de 70 anys van augmentar en un 5 %. En els països de renda alta, aquesta taxa de mortalitat va disminuir entre el 2000 i el 2010, però amb un repunt posterior. Per contra, en els països de renda baixa o mitja, aquesta taxa ha augmentat en tot el període (5).

La diabetis implica una càrrega econòmica important per a cada país. L'augment de la despesa sanitària mundial ha estat considerable, passant de 232.000 milions de dòlars americans en el 2007 a 966.000 milions el 2021 per a adults de 20 a 79 anys. Això representa un augment del 316 % en 15 anys, i s'espera que la despesa augmenti en 1,03 bilions de dòlars el 2030 i en 1,05 bilions de dòlars el 2045 (és a dir, un augment del 66,4 % i del 9,1 % respectivament) (**Figura 2**) (3).

Figura 2. Despesa total en salut relacionada amb la diabetis per adults (20-79 anys) del 2006 al 2045. Diabetes Atlas de la FID. Desena edició, 2021 (3)



Si s'analitza per països, el que té una despesa en salut relacionada amb la DM més alta són els Estats Units (amb una despesa de 379.500 milions) seguit de la Xina i el Brasil, quedant Espanya en la novena posició (**Taula 1**).

Taula 1. Països amb major despesa sanitària total (en dòlars) a causa de la diabetis en pacients de 20-79 anys el 2021. Adaptada de Diabetes Atlas de la FID. Desena edició, 2021 (3)

<i>Rang</i>	<i>País</i>	<i>Despesa sanitària en diabetis (en dòlars) en adults (20-79 anys)</i>
1	EUA	379,5
2	Xina	165,3
3	Brasil	42,9
4	Alemanya	41,3
5	Japó	35,6
6	Regne Unit	23,4
7	França	22,7
8	Mèxic	19,9
9	Espanya	15,5
10	Itàlia	14,7

1.2. Criteris diagnòstics

Els criteris diagnòstics per definir la DM, els van establir l'Associació Americana de Diabetis (ADA) i l'OMS (1,2):

Aquests criteris es classifiquen segons si la hiperglucèmia és simptomàtica o asimptomàtica. Els símptomes característics són polidípsia, poliúria, polifàgia, pèrdua de pes i visió borrosa (1).

1. Hiperglucèmia simptomàtica: s'estableix el diagnòstic de DM quan hi ha un valor aleatori de glucosa en sang de ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) (1).

2. Hiperglucèmia asimptomàtica: s'estableix el diagnòstic de DM quan hi ha dos dels criteris següents (o una repetició del mateix criteri en dos dies diferents): (1)
- i. Valors de glucèmia basal de ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L), després d'un dejú d'almenys 8 hores.
 - ii. Glucosa plasmàtica de ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) dues hores després d'una sobrecàrrega oral de glucosa (SOG) de 75 g.
 - iii. Hemoglobina glicada (HbA_{1c}) $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol).

1.3. Subtipus de diabetis

D'acord amb l'ADA i l'OMS, la DM es classifica en diferents subtipus: (1,2) **(Taula 2)**.

Taula 2. Classificació de la diabetis mellitus. Adaptada de l'OMS, 2020 (2)

Diabetis mellitus tipus 1
Diabetis mellitus tipus 2
Formes híbrides de diabetis Diabetis autoimmune latent de l'adult. Diabetis <i>ketosis prone</i>
Altres tipus específics de diabetis Diabetis monogènica Defectes monogènics en la funció de la cèl·lula beta. Defectes monogènics en l'acció de la insulina. Malalties del pàncrees exocrí Malalties endocrinològiques Diabetis induïda per fàrmacs Diabetis produïda per infeccions Formes poc comunes de diabetis immunes Altres síndromes genètiques associades a diabetis Diabetis no classificada
Hiperglucèmia detectada en l'embaràs Diabetis mellitus en l'embaràs Diabetis gestacional

i. Diabetis mellitus tipus 1

Es caracteritza per la destrucció autoimmune de les cèl·lules beta pancreàtiques, que desencadenen una deficiència absoluta d'insulina. La forma de presentació típica de la DM tipus 1 és amb clínica insulinopènica, que es caracteritza per poliúria, polidípsia, polifàgia i astènia. En el 25 % dels casos en adults, la presentació és en forma de cetoacidosi diabètica (CAD), però aquesta presentació és més habitual en nens (1).

ii. Diabetis mellitus tipus 2

És el tipus de DM més comú en adults; representa > 90 % de totes les persones amb diabetis. Es tracta d'una malaltia crònica que provoca múltiples efectes a nivells diferents de l'organisme. La DM tipus 2 és una malaltia heterogènia en què es pot observar una secreció defectuosa d'insulina, juntament amb una resistència a l'acció d'aquesta.

Es diagnostica generalment en analítiques de rutina, en estat asimptomàtic o paucisimptomàtic. És freqüent que es diagnostiqui de forma tardana, després d'anys d'hiperglucèmia asimptomàtica, per la qual cosa, moltes vegades, ja hi ha complicacions en el moment del diagnòstic (1).

iii. Diabetis mellitus gestacional (DMG):

És la diabetis que apareix durant l'embaràs (normalment en el segon o tercer trimestre). La diabetis no estava present abans de la gestació i habitualment es resol després del part. Per al diagnòstic es recomana fer una SOG entre la setmana 24 i 28 d'embaràs (abans si són gestants d'alt risc) (3).

Les pacients amb DMG tenen un risc més elevat de presentar posteriorment DM tipus 2. En una revisió sistemàtica que va incloure 30 estudis amb 2.626.905 dones embarassades es va observar un risc ajustat de 17,92 vegades més de desenvolupar DM tipus 2 en les gestants amb DMG, amb un risc més alt durant els 3-6 anys posteriors al part (1).

iv. Formes específiques de diabetis:

Troben, per exemple, les síndromes de diabetis monogènica (com la diabetis neonatal i la diabetis d'inici en la maduresa dels joves), les malalties del pàncrees exocrí (com la fibrosi quística i la pancreatitis), i la diabetis induïda per fàrmacs o substàncies químiques (2).

La diabetis monogènica es produeix per l'alteració d'un gen, a diferència de la DM tipus 1 i tipus 2 on hi ha afectació de múltiples gens. És molt menys comú i representa l'1,5-2 % de tots els casos de DM, encara que l'error en el diagnòstic pot subestimar-ne la prevalença. El diagnòstic d'aquest tipus de diabetis i la distinció entre els subtipus coneguts, és molt important perquè implica diferències en el maneig clínic i a l'hora de predir el risc de possibles complicacions (3).

2. DIABETIS MELLITUS TIPUS 1

La DM tipus 1 es caracteritza per la destrucció de causa autoimmune de la cèl·lula beta pancreàtica, produint un dèficit parcial o absolut d'insulina, fet que es tradueix en una hiperglucèmia mantinguda amb la necessitat de tractament crònic amb insulina. Pot iniciar-se a qualsevol edat, però és més freqüent que es diagnostiqui en nens i adolescents (3).

El dèficit d'insulina produeix uns símptomes típics que determinen el diagnòstic d'aquesta patologia: polidípsia, poliúria, polifàgia i pèrdua de pes. Aquests símptomes, però, no sempre estan presents, la qual cosa pot endarrerir-ne la detecció (3).

2.1. Epidemiologia

La prevalença i la incidència de la DM tipus 1 són diferents en cada país. La prevalença en tot el món oscil·la entre 0,8 i 4,6/1.000 habitants. S'estima que 1.211.900 nens i adolescents menors de 20 anys tenen DM tipus 1 en tot el món (3). La incidència també varia per grups d'edat i de sexe. El grup de més incidència és el comprès entre els 10 i els 14 anys (6).

Hi ha algunes regions amb incidències més altes que d'altres, amb augment de la incidència particularment en les regions d'Àfrica, Orient Mitjà i Àfrica del Nord (7). Segons

el grup *EURODIAB*, la incidència a Europa també ha anat augmentant en les últimes dècades, amb un augment anual mitjà del 3,5 % (6).

2.2. Fisiopatologia

La DM tipus 1 és una malaltia crònica autoimmunitària, que es caracteritza per la destrucció selectiva de les cèl·lules beta pancreàtiques, amb la mort de més del 80 % d'aquestes cèl·lules en el moment del diagnòstic. Té un origen multifactorial, amb l'autoimmunitat com a la causa principal i els factors ambientals com a probables responsables de l'inici o de l'expressió de la malaltia. Aquesta condició es pot produir en qualsevol edat, però és més freqüent que s'iniciï en nens i adults joves, sent la malaltia crònica més freqüent en la infància (3).

És una malaltia poligènica, amb una expressió clínica associada també a la influència dels factors ambientals. S'han descrit un gran nombre de gens de susceptibilitat i també de resistència. Els gens descrits són: (i) complex principal d'histocompatibilitat (MHC) de classe II: *insulin-dependent diabetes mellitus 1 (IDDM1)*; (ii) insulina: *insulin-dependent diabetes mellitus 2 (IDDM2)*; (iii) gens relacionats amb la síntesi de proteïnes de funció immune: *insulin-dependent diabetes mellitus 4 (IDDM4)*, *intercellular adhesion molecule (ICAM)*, *cluster of differentiation 3 (CD3)*, *insulin-dependent diabetes mellitus 7 (IDDM7)*, *homo sapiens homeobox D8 (HOXD8)*, *insulin-dependent diabetes mellitus 12 (IDDM12)* i *cytotoxic T-lymphocyte Antigen 4 (CTLA4)* i (iv) altres gens que no tenen relació directa amb les funcions immunes i/o amb les cèl·lules β .

Els anticossos que es relacionen més sovint amb aquesta patologia són els anticossos contra l'enzim descarboxilasa de l'àcid glutàmic (Ac GAD), els anticossos contra la tirosina fosfatasa (Ac IA-2), els anticossos antiinsulina i els anticossos contra el transportador de zinc 8 (Ac ZnT8), essent els dos primers els més importants (4).

La taxa de destrucció de cèl·lules beta és més ràpida en alguns individus, i més lenta en altres. La forma ràpidament progressiva s'observa habitualment en nens, i són aquests els que presenten la CAD com a primera manifestació de la malaltia amb major freqüència. Un estudi recent va avaluar la prevalença de CAD en el moment del diagnòstic de la DM tipus 1 en 13 països de tres continents diferents. Aquesta prevalença va variar considerablement entre els diferents països, existint certa evidència d'estar associada a factors socioeconòmics de cada país (8).

3. DIABETIS MELLITUS TIPUS 2

La DM tipus 2 és una malaltia crònica, que representa el 90-95 % de tota la diabetis en tot el món. És un problema de salut global, ja que és una de les principals causes de morbimortalitat a escala mundial. La DM tipus 2 és més freqüent en adults, però també es pot observar en nens i adolescents (2).

La DM tipus 2 pot tenir una clínica similar a la de la DM tipus 1, però, en general, els símptomes són molt menys evidents i, inicialment, poden estar completament absents, per la qual cosa el moment exacte d'inici sol ser difícil de determinar.

Sol formar part de la síndrome metabòlica, que es caracteritza per la combinació d'altres afectacions com la hipertensió arterial (HTA), la dislipèmia i l'obesitat central.

3.1. Epidemiologia

És una malaltia amb una incidència elevada, que ha anat augmentant a causa dels ràpids canvis culturals, econòmics i socials, de l'envelliment de la població, de l'augment de la urbanització, dels canvis dietètics, de l'obesitat i de la reducció de l'activitat física (4). A més, els resultats del diagnòstic precoç, el tractament més efectiu i la supervivència més alta de la població han contribuït també a l'augment de la prevalença (3).

L'augment de l'obesitat i el sedentarisme contribueixen a l'augment exponencial de la prevalença de la DM tipus 2 de forma independent. S'estima que, per cada kg d'augment de pes, la prevalença de diabetis augmenta un 9 %. La inactivitat física s'associa amb més resistència a la insulina i un control glucèmic més deficient, independentment del pes corporal (9). Assajos clínics controlats i aleatoritzats en tres continents han demostrat clarament que el manteniment d'una pèrdua de pes mitjançant la dieta i l'activitat física redueix la incidència de DM tipus 2 en persones d'alt risc en un 40-60 % durant 3-4 anys (10).

3.2. Fisiopatologia

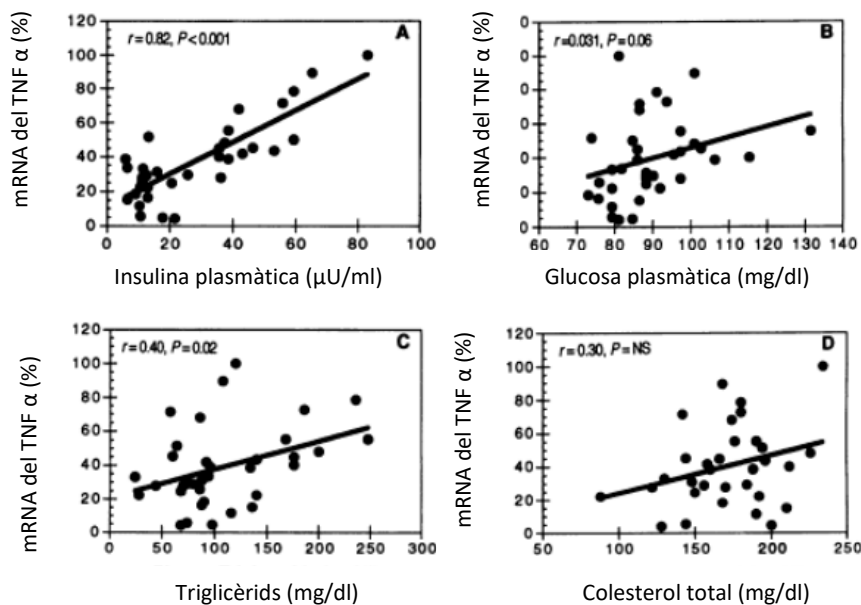
La DM tipus 2 té una patogènia multifactorial i poligènica, en què els factors genètics contribueixen a l'augment del risc d'aquesta malaltia. S'ha objectivat més de 500 senyals genètics diferents a partir d'estudis d'associació de tot el genoma, inclosos més de 300 descrits el 2020 en una de les metaanàlisis més grans, que va incloure 1,4 milions de participants (amb participants europeus, afroamericans, hispans, sud-asiàtics i asiàtics orientals) (11).

Es considera que la DM tipus 2 és el resultat d'una secreció defectuosa d'insulina (causada en part per influències genètiques), combinada amb diversos graus de resistència a la insulina (atribuïts a factors predominantment ambientals) i un procés de glucotoxicitat (cercle viciós en què l'augment de la glucosa redueix la secreció d'insulina i empitjora encara més l'estat metabòlic).

S'han proposat diversos mecanismes que expliquen la resistència a la insulina, com l'augment dels àcids grassos no esterificats, les citocines inflammatòries i la disfunció mitocondrial, que produeixen glucotoxicitat, lipotoxicitat i formació d'amiloide, que acaben provocant la disfunció de les cèl·lules beta (12).

Se sap que la combinació d'uns nivells excessius d'àcids grassos i glucosa condueixen a la disminució de la secreció d'insulina, l'alteració de l'expressió del gen de la insulina i, finalment, la mort de les cèl·lules beta per apoptosi. Les vies descrites per les quals els àcids grassos inhibeixen l'expressió gènica de la insulina són la via de la quinasa regulada extracel·lularment (*ERK1/2*), el sensor metabòlic de la quinasa Per-Arnt-Sim (*PASK*) i l'eix de la via de la proteïna desplegada (*ATF6*) (13). La resistència a la insulina també es relaciona amb substàncies alliberades pels adipòcits, com la leptina i el factor de necrosi tumoral alfa (TNF α) (14) (**Figura 3**).

Figura 3. Correlació entre l'expressió del mRNA del TNF α i els paràmetres metabòlics: insulina plasmàtica (A), glucosa plasmàtica (B), triglicèrids (C) i colesterol total (D). Adaptada de Hotamisligil i cols., 1995 (14)

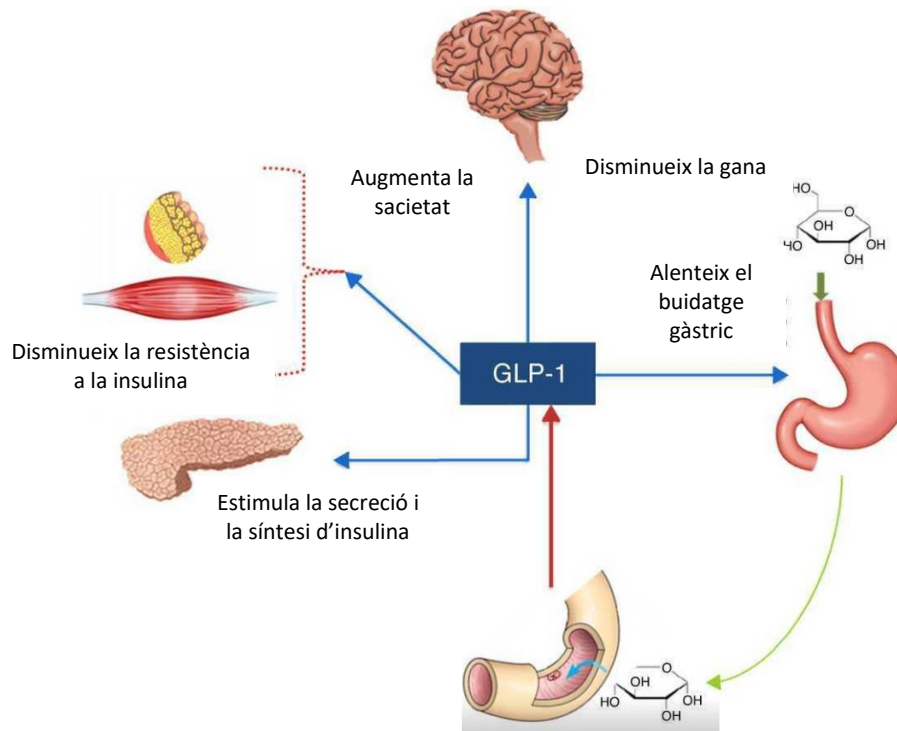


En el sistema nerviós central la resistència a la insulina produeix la disminució de la producció de pèptids anorexígens, estimulant la ingesta i afavorint l'obesitat. A més, al fetge, es produeix un augment de la gluconeogènesi relacionat amb la inhibició de la cascada de senyalització de la insulina i amb l'augment de la secreció de glucagó en el

període postprandial (15).

També juguen un paper essencial les incretines, que són hormones gastrointestinals que estimulen la secreció d'insulina i disminueixen la secreció de glucagó en resposta a la ingesta d'aliments, que tenen, per tant, un paper important en la regulació de la glucèmia postprandial (16,17) (**Figura 4**). Entre les incretines hi trobem el pèptid 1 similar al glucagó (GLP1) i el pèptid insulinotrópic dependent de glucosa (GIP). L'efecte d'aquestes incretines en els pacients amb DM tipus 2 està disminuït, tant per alteracions en la secreció com alteracions en la seva funció (18).

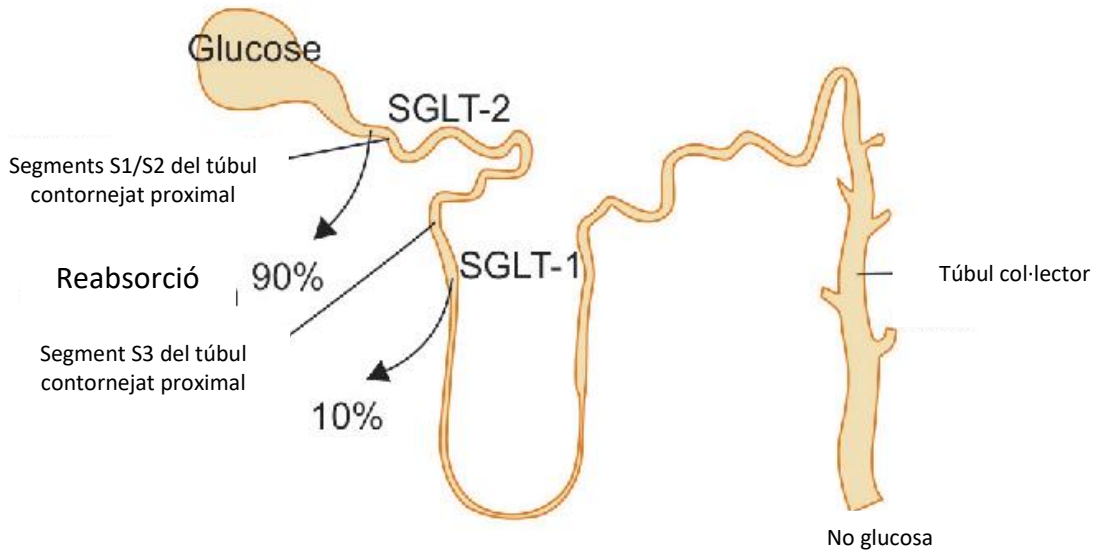
Figura 4. Efecte incretina. Adaptada de López i cols., 2016 (17)



De forma paral·lela, en el ronyó dels individus amb hiperglucèmia crònica apareix una sobreexpressió del cotransportador sodi-glucosa o SGLT (de l'anglès *sodium-glucose*

linked transporter) (**Figura 5**), principalment el tipus 2, que produeix un augment de la reabsorció de glucosa en el túbul contornejat proximal, contribuint a empitjorar la hiperglucèmia (19,20).

Figura 5. Reabsorció renal de glucosa. Adaptada de Andrianesis i cols., 2016 (16)



4. COMPLICACIONS CLÀSSIQUES DE LA DM

Es calcula que la diabetis s'associa amb l'11,3 % de les morts en l'àmbit mundial per totes les causes possibles entre els 20 i els 79 anys. Gairebé la meitat d'aquestes morts es produeixen en persones de menys de 60 anys (3).

La DM causa complicacions microvasculars i macrovasculars. Les complicacions microvasculars afecten una sèrie d'òrgans diana i inclouen la nefropatia, la retinopatia i la neuropatia diabètiques. Les complicacions macrovasculars comporten un augment del risc de cardiopatia isquèmica, ictus i malaltia arterial perifèrica. L'augment del risc d'aparició d'aquestes patologies respecte a la població general fa que la DM s'hagi arribat a considerar un equivalent de malaltia cardiovascular (MCV). Per tot això, els pacients

amb diabetis requereixen una avaluació continuada per detectar aquestes complicacions (3).

El desenvolupament de complicacions es pot endarrerir amb el control de la hiperglucèmia, la HTA i la dislipèmia. De la mateixa manera, un cop presents aquestes complicacions es pot alentar la seva progressió amb la mateixa estratègia.

En un estudi de cohort retrospectiu de pacients amb diabetis a Ontario, Canadà, es van comparar els canvis en les taxes anuals ajustades per edat i sexe i el nombre de pacients que van patir un infart agut de miocardi (IAM) i accident cerebrovascular (ACV) en pacients amb diabetis i sense. Es va observar més reducció de la taxa de pacients ingressats per IAM i ACV en pacients amb diabetis (IAM: -15,1 % vs. -9,1 %, $p < 0,0001$; ACV: -24,2 % vs. 19,4 %, $p < 0,0001$), juntament amb més reducció en les taxes de letalitat relacionades amb l'IAM i l'ACV (-44,1 % vs. -33,2 %, $p = 0,1$; -17,1 % vs. -16,6 %, $p = 0,9$, respectivament). Però, tot i la disminució de la taxa d'incidència de la MCV en aquests pacients, la càrrega absoluta d'aquestes complicacions augmenta a causa de l'augment de la incidència de DM (21).

4.1. Complicacions oculars

La DM és la principal causa de ceguesa en adults d'edat activa, sent la probabilitat de pèrdua visual 25 vegades més alta en persones amb diabetis que en persones sense la malaltia (3,22).

Dins les complicacions oculars podem trobar:

i. Retinopatia diabètica (RD):

És la complicació microvascular més comuna de la DM. S'afecten tots els petits vasos de la retina, amb augment de la permeabilitat vascular, aparició d'hemorràgies oculars i

exsudats lipídics i, finalment, desenvolupament de nous vasos a la retina i a la superfície vítria posterior (23). Es classifica en RD proliferativa i no proliferativa. Aquesta darrera pot ser lleu, moderada o greu. La RD no proliferativa lleu i moderada pot no progressar i no amenaçar la visió, a diferència de la RD no proliferativa greu, en què hi ha un augment del nombre d'hemorràgies i microaneurismes a la retina (24,25).

En molts països, la RD és una de les principals causes de la ceguesa en la població d'edat activa. Això no passa, però, en els països desenvolupats on es fa un cribratge sistemàtic (3).

El 2019 es va fer una revisió sistemàtica, observant-se que la incidència anual de la RD variava entre el 2,2 i el 12,7 %, i que la progressió anual cap a la RD que compromet la visió oscil·lava entre el 3,4 i el 12,3 %. Aquesta incidència augmenta amb els anys d'evolució de la DM, juntament amb un control deficient d'aquesta, i la presència d'HTA (3).

La prevalença de RD en qualsevol estadi és del 35 % (mentre que la RD proliferativa és del 7 %) (26). En pacients que fa més de 20 anys del diagnòstic de la malaltia, aquesta prevalença és del 95 % en DM tipus 1 i del 60 % en DM tipus 2 (22).

ii. Edema macular diabètic:

És independent de l'aparició de la RD. Es produeix sobretot relacionat amb la resistència a la insulina, i es caracteritza per l'engruiximent de la retina o la presència d'exsudats durs en el diàmetre de la màcula. És la causa més comuna de pèrdua visual moderada o greu en pacients diabètics (23).

iii. Altres: cataracta i glaucoma

Trobem altres afectacions a nivell ocular, com les cataractes i el glaucoma, que encara

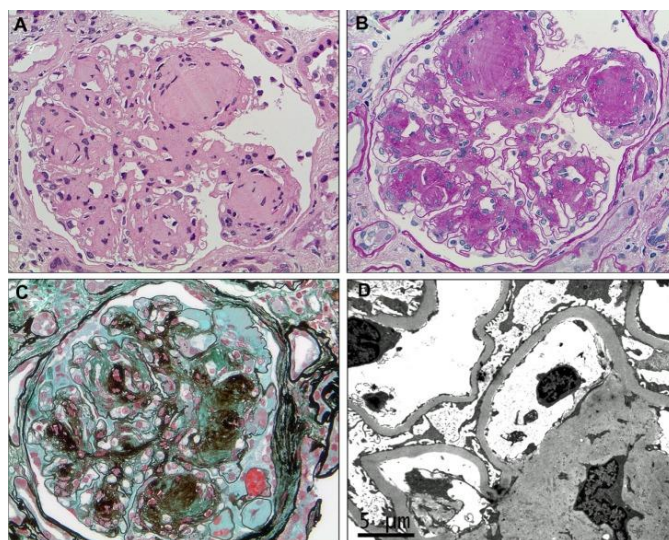
que no són exclusives de la diabetis, són més freqüents i apareixen de forma més precoç que en la població general (23).

4.2. Malaltia renal diabètica i nefropatia diabètica (ND)

La hiperglucèmia indueix hiperfiltració i canvis morfològics als ronyons que finalment provoquen la pèrdua d'albumina a l'orina, danys als podòcits i pèrdua de superfície de filtració (**Figura 6**). El terme ND es va definir històricament per la presència d'albuminúria acompanyada de retinopatia. La microalbuminúria es considerava un signe precoç de glomerulopatia diabètica, però actualment es coneix que hi ha diverses formes de malaltia renal en la diabetis, incloent-hi les lesions glomerulars no clàssiques i la malaltia tubulointersticial (27).

No tots els pacients amb diabetis desenvolupen ND i, en els que la desenvolupen, la progressió és variable. Els principals factors de risc modificables relacionats són la HTA, el control glucèmic i la dislipèmia. D'altra banda, els principals factors de risc no modificables són l'edat, la raça i la susceptibilitat genètica (27).

Figura 6. Característiques histològiques de la ND. Lim i cols., 2014 (27)



L'epidèmia de diabetis ha fet que la ND sigui la causa més freqüent de malaltia renal terminal en la majoria dels països (27). Segons *la Societat Espanyola de Nefrologia*, en el 2020 la DM es va mantenir com a la primera causa de malaltia renal, amb més del 26 % dels casos, mantenint-se la prevalença en aquests pacients en el 16-17 % (28).

Es pot classificar la gravetat de la malaltia renal crònica en diferents estadis segons el filtratge glomerular (FG) i l'albuminúria (KDIGO, 2012) (29,30) (**Taula 3**).

Taula 3. Estratificació de la malaltia renal crònica: adaptada de KDIGO, 2022 (30)

Pronòstic de la MRC segons el FG i l'albuminúria: KDIGO 2012				Categories per albuminúria, descripció i interval		
				A1	A2	A3
Categories per FG, descripció i interval (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o alt	≥ 90	Normal o augment lleu < 30 mg/g < 3 mg/mmol	Augment moderat 30-300 mg/d 3-30 mg/mmol	Augment greu > 300mg/g > 30 mg/mmol
	G2	Lleument disminuït	60-89			
	G3a	Descens lleu-moderat	45-59			
	G3b	Descens moderat-greu	30-44			
	G4	Descens greu	15-29			
	G5	Fallida renal	< 15			

4.3. Neuropatia diabètica

La neuropatia diabètica és la causa més comuna d'amputació no traumàtica. Es descriu alguna amputació de membres inferiors en un 1 % de totes les persones amb diabetis (3).

La neuropatia diabètica és la presència de signes i/o símptomes que afecten el nervi perifèric en els pacients amb DM després de descartar la presència d'altres etiologies. Pot ser asimptomàtica fins al 50 % dels casos, i pot aparèixer en qualsevol moment de l'evolució de la DM, per tant, no sempre és una complicació tardana. La incidència de neuropatia al llarg de la vida és de 45 % en els pacients amb DM tipus 2 i del 54-59 % en els tipus 1 (31,32).

La neuropatia afavoreix el desenvolupament d'altres complicacions tardanes com la ulceració del peu i alteracions osteoarticulars com la neuroartropatia de Charcot (32). Els tipus més freqüents de neuropatia són la polineuropatia sensitivomotora distal simètrica (que és la presentació més comuna) i la neuropatia diabètica autonòmica (que pot afectar principalment el sistema cardiovascular, gastrointestinal o urogenital, amb clínica molt diversa) (31).

El diagnòstic de la polineuropatia sensitivomotora distal simètrica és fonamentalment clínic, mitjançant l'anamnesi i l'exploració física. Els símptomes sensitius són els més precoços, mentre que l'afectació motora és poc freqüent i sol ocórrer en les fases avançades de la malaltia (32).

El control intensiu de la glucèmia és eficaç per a la prevenció tant primària com secundària de la neuropatia en pacients amb DM tipus 1. En els pacients amb DM tipus 2, en canvi, la neuropatia diabètica està més relacionada amb la síndrome metabòlica que amb el control glucèmic, per la qual cosa, en aquests pacients, el control intensiu de la glucèmia és menys eficaç per a la prevenció d'aquesta complicació (32).

4.4. Malaltia cardiovascular

La DM s'associa a diverses manifestacions de MCV, que són la causa principal de morbimortalitat en aquests pacients. El risc relatiu d'aquestes MCV varia entre 1,6 i 2,6, i

és més alt en pacients més joves i en les dones. Aquest augment del risc cardiovascular es va començar a descriure en estudis com els *de Framingham* i el *Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)* (33,34).

El risc atribuïble de la MCV a la hiperglucèmia està menys definit que en el cas de les complicacions microvasculars (35). Aquest risc augmenta amb el tabaquisme i el sedentarisme. La DM també s'associa normalment a altres factors de risc metabòlic subjacents, com ara la HTA, la dislipèmia i l'obesitat abdominal, que també s'associen a aquestes complicacions (36).

Les MCV més freqüents associades a la DM són la cardiopatia coronària, la malaltia cerebrovascular, l'arteriopatia perifèrica i la insuficiència cardíaca congestiva (**Taula 4**) (37). En conjunt, representen entre un terç i la meitat de totes les morts de persones amb DM (38).

Taula 4. Associació i impacte de la diabetis en les MCV. Adaptada de l'Atlas de la Diabetis de la FID, 9 edició 2019 (37)

CONSEQÜÈNCIA	IMPACTE	SISTEMES DE DADES/ESTUDI	REFERÈNCIA
PREVALENÇA DE MALALTIES CARDIOVASCULARS	Qualsevol MCV: 32		
	Cardiopatia coronària: 21 %	57 estudis transversals	<i>Einarson i cols., 2018 (39)</i>
	Infart de miocardi: 10 %		
	Apoplexia: 7,6 %		
CARDIOPATIA CORONÀRIA	Augment del risc del 160 %	102 estudis prospectius	
CARDIOPATIA ISQUÈMICA	Augment del risc del 127 %	102 estudis prospectius	
ACCIDENT CEREBROVASCULAR HEMORRÀGIC	Augment del risc del 56 %	102 estudis prospectius	<i>Emerging Risk Factors Collaboration, 2010 (40)</i>
MORT PER MALALTIA CARDIOVASCULAR	Augment del risc del 132 %	97 estudis prospectius	<i>Emerging Risk Factors Collaboration, 2011 (41)</i>
ANYS DE VIDA PERDUTS	5,8 anys en homes de 50 anys	97 estudis prospectius	
	6,4 anys en dones de 50 anys		

4.4.1. Cardiopatia coronària

Es distingeix: l'angina de pit estable i inestable, l'infart de miocardi i la mort sobtada cardíaca.

La relació entre la DM i el risc coronari va quedar demostrada en l'estudi de *Haffner i cols.*, publicat el 1998, on es van comparar la mortalitat per causa coronària en 1059 pacients amb DM tipus 2 i 1.373 persones sanes. Es va observar que, després de 7 anys de seguiment, els pacients amb DM tipus 2 i els que havien tingut un infart de miocardi previ tenien una mortalitat semblant, per la qual cosa es va dir que la DM s'havia de definir com

a equivalent de risc cardiovascular (42). També s'ha descrit que la diabetis augmentava les taxes de mortalitat coronària, conferint un pitjor pronòstic després d'un episodi coronari agut (42,43). Actualment, les guies consideren que el risc cardiovascular del pacient amb DM és alt o molt alt (44,45), i quan hi ha la coexistència de MCV es classifica com a risc extrem, davant l'excés de risc de mortalitat en els pacients amb diabetis després d'una síndrome coronària aguda (46).

4.4.2. Insuficiència cardíaca

Els pacients amb DM tenen una major incidència d'insuficiència cardíaca i, a més, quan la insuficiència cardíaca es presenta en un pacient amb DM, també té un pitjor pronòstic. Es creu que es produeix per causes multifactorials, probablement a conseqüència de la malaltia coronària associada a la diabetis i també per un efecte directe de la diabetis (47).

4.4.3. Malaltia cerebrovascular

La diabetis també és un factor de risc per l'ACV i l'accident isquèmic transitori (AIT) i, de la mateixa manera, s'associa a un pitjor pronòstic posterior. L'augment del risc s'observa en totes les edats, independentment de la raça, però és especialment marcat en pacients de menys de 65 anys; en aquest grup de pacients pot arribar a ser 5 vegades més alt (48).

En el cas de l'ictus isquèmic, el pitjor pronòstic es relaciona amb la hiperglucèmia crònica i l'excés de producció de lactat cerebral, que dificulta la recuperació del teixit en penombra i provoca una mida final de l'infart major (49). D'altra banda, en l'ictus hemorràgic la presència de DM es relaciona amb l'expansió de l'hematoma i de l'edema perilesional (50,51).

4.4.4. Malaltia arterial perifèrica

La malaltia arterial perifèrica és l'ateroesclerosi de les artèries de les extremitats inferiors.

Té una incidència més gran en pacients amb DM, amb una progressió més ràpida. Els pacients amb DM tenen un risc 2,72 vegades més de tenir malaltia arterial perifèrica que els pacients sense DM. El segon factor més important és el tabaquisme, amb un augment d'1,88 del risc (52). Els mecanismes pels quals la DM augmenta el risc d'aquesta complicació són similars als que es produeixen a la malaltia de les artèries coronàries o a les caròtides. És a dir, es produeixen alteracions en la paret dels vasos causades per la inflamació i la disfunció de les cèl·lules endotelials, per les anomalies en les cèl·lules sanguínies i també per factors que afecten l'hemostàsia (52).

La malaltia arterial perifèrica en la diabetis es caracteritza per una afectació de múltiples segments distals, amb estenosis i oclusions llargues i calcificades, formació de circulació col·lateral insuficient. És més greu a la zona crural i a la zona distal de les extremitats inferiors (53). El símptoma més comú és la claudicació intermitent, que es caracteritza per rampes, dolor o molèsties a la musculatura de les cames, cuixes o natges, que apareixen amb l'esforç i milloren amb el repòs (54).

5. DIABETIS I SARS-CoV-2

A escala mundial, la pandèmia del SARS-CoV-2 (de l'anglès *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) ha creat una pressió enorme sobre els sistemes d'atenció sanitària. Els estudis inicials van suggerir que les persones amb diabetis tenien un risc més alt de desenvolupar complicacions greus per la infecció per SARS-CoV-2, com són la síndrome de dificultat respiratòria aguda (SDRA), la pneumònia i la insuficiència respiratòria. En un dels primers estudis, realitzat a l'Hospital de Wuhan, es van analitzar, de forma retrospectiva, els pacients que van ingressar entre el 25 de desembre del 2019 i el 26 de gener del 2020. Es va observar un augment de la freqüència de SDRA en els pacients amb DM (13,9 %; IC del 95 %, 3,6-24,2 %; $p = 0,002$) (55). Altres estudis van mostrar també que les persones amb diabetis tenien més risc d'hospitalització, necessitat

de ventilació mecànica i altres mesures de suport vital i de mort (56,57,58). Analitzant per països, es va veure que les infeccions i morts d'infecció per SARS-CoV-2 eren més freqüents en els països que tenien una alta prevalença de diabetis, per raons que encara no estan clares (3). Posteriorment, la quantitat d'estudis dedicats a aquest tema ha anat creixent exponencialment, i s'ha aconseguit examinar millor l'associació entre la diabetis i les complicacions de les infeccions per SARS-CoV-2.

Cal dir que, per a la realització d'aquesta tesi, la pandèmia ha tingut un efecte important, sobretot a l'hora de la recopilació de les dades dels pacients, per això hem cregut necessari una breu descripció d'aquest tema. Tot i això, les infeccions per SARS-CoV-2 no han tingut cap influència en els resultats dels estudis.

6. COMPLICACIONS NO CLÀSSIQUES DE LA DM

En les últimes dècades s'han anat descrivint altres complicacions "no clàssiques" relacionades amb la DM. Entre aquestes complicacions trobem la depressió, el deteriorament cognitiu, la malaltia periodontal, la hipoacúsia, l'alteració de la respiració durant el son i la disfunció pulmonar (59,60,61,62,63).

En aquesta Tesi Doctoral ens centrarem en la disfunció pulmonar en els pacients amb DM, tant tipus 1 com tipus 2, i en l'alteració de la respiració durant el son.

7. DISFUNCÍO PULMONAR COM A COMPLICACÍO DE LA DM

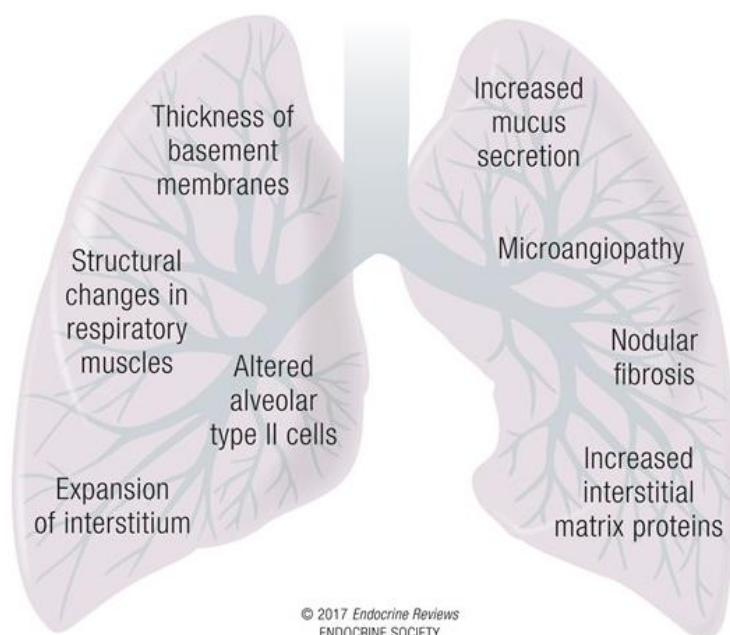
Les alteracions metabòliques degudes a la deficiència o resistència a la insulina, juntament amb la hiperglucèmia, causen estrès oxidatiu sistèmic i inflamació, que produeixen efectes en l'àmbit cardiovascular i en altres òrgans i sistemes, cada cop més estudiats. Encara que el pulmó no es considera una diana clàssica de les complicacions de la DM, és un òrgan compost per una gran quantitat de fibres de col·lagen i elastina, i dotat

d'una immensa xarxa al·veol·capil·lar (prop de 140 m²), que el converteix en l'òrgan microvascular més gran de l'organisme (64,65). Per tant, el pulmó també és un òrgan altament susceptible i potencial objectiu de la hiperglucèmia crònica, però gràcies a la gran reserva funcional que li dona l'extensa ret microvascular alveolar, la clínica de disfunció pulmonar no se sol produir inicialment.

Els mecanismes implicats no es coneixen prou bé. S'ha suggerit que podrien estar relacionats amb la disminució de la força muscular associada a la resistència a la insulina, la glicosilació no enzimàtica de proteïnes del teixit connectiu com l'elastina o el col·lagen, la presència d'un estat inflamatori crònic de baix grau i la mateixa resistència a la insulina (66,67,68).

Una de les teories que pot explicar l'efecte a escala pulmonar comença per la presència d'hiperreactivitat plaquetària induïda per l'alteració de la senyalització de l'òxid nítric-sintasa (NOS), juntament amb una disminució de la biodisponibilitat de l'òxid nítric, que provoquen una lesió endotelial sistèmica i afecten també el pulmó i en causen la fibrosi (69). Tot això produeix, finalment, un engruïment de l'epiteli alveolar i de la làmina basal dels capil·lars pulmonars, un augment de la fibrosi i un emfisema centrelobulillar (70,71) **(Figura 7)**. Aquests canvis provoquen una disminució de la capacitat de difusió pulmonar del monòxid de carboni (DLCO), a causa d'una reducció de la conductància en la membrana, que acaba induint l'aparició d'un patró restrictiu. Aquest patró és diferent del que es produeix a causa del tabaquisme (72).

Figura 7. Alteracions histològiques en el pulmó dels pacients amb DM tipus 2. Lecube i cols., 2017 (68)



Malgrat el coneixement de tot el que hem descrit, actualment no es realitza cap seguiment rutinari de la disfunció pulmonar, en contrast amb les complicacions clàssiques de la DM. Això fa que la disfunció pulmonar es diagnostiqui de forma tardana, atesa l'escassa simptomatologia inicial.

7.1. Evidència poblacional de l'efecte de la DM sobre la funció pulmonar

Disposem de diversos estudis que demostren la relació de l'efecte deleteri de la DM tipus 2 i el pulmó, d'entre ells destaquem (68) **(Taula 5)**: el *Cardiovascular Health Study* (73), el *Rancho Bernardo Study* (74), el *Fremantle Diabetes Study* (75), el *Framingham Heart Study* (33), el *British Women's Heart and Health Study* (76), el *Normative Aging Study* (77), el *Copenhagen City Heart Study* (78), l'*Atherosclerosis Risk in Communities Study* (79) i l'*Strong Heart Study* (80). En canvi, els estudis en DM tipus 1 són escassos i els resultats

contradictoris.

Aprofundint en els resultats d'aquests estudis, destaquem el *Cardiovascular Health Study*, que va ser un dels primers treballs publicats sobre el tema. S'hi va determinar els valors de referència espiromètrics per a una població sana d'entre 65 i 85 anys, i s'hi va observar que els pacients amb DM presentaven un VEF₁ (volum expiratori forçat en el primer segon) reduït (73). Posteriorment, el 1996, *Barret-Connor i cols.* van descriure en l'*Estudi Rancho Bernardo*, que els valors de VEF₁ i la capacitat vital forçada (CVF) eren més baixos de forma independent en els homes amb DM tipus 2 de més de 10 anys d'evolució, relació que no es va veure en les dones (74).

En l'estudi de *Fremantle* es va avaluar un total de 495 pacients amb DM tipus 2 als quals se'ls va fer una espirometria, i es va repetir una segona espirometria a 125 d'aquests pacients 7 anys després. En aquests pacients es va avaluar la CVF, el VEF₁, la capacitat vital (VC) i el flux expiratori màxim o pic (FEP). Es va observar que aquests paràmetres estaven disminuïts en > 10 % en tota la cohort en iniciar l'estudi. Posteriorment, es van reduir en 68, 71, 84 ml/any i 17 l/min per al CVF, el VEF₁, el VC i el FEP respectivament, i es va detectar que hi havia una relació amb el control metabòlic de la DM (determinada mitjançant l'HbA_{1c} i la glucèmia basal) (75).

A l'estudi de *Framingham* es va avaluar la funció pulmonar en un total de 3.254 pacients mitjançant espirometria. Es va objectivar una funció pulmonar disminuïda en els pacients amb DM, amb un VEF₁ 139 ml més baix i una proporció VEF₁/CVF 1,5 % més alta (33).

Cal destacar també, un estudi de cohorts publicat el 2010, en què es van incloure pacients d'una gran àrea d'atenció mèdica del nord de Califòrnia. Es va observar que els pacients amb DM tenien un risc més gran de malaltia pulmonar, com ara asma, malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), fibrosi i pneumònia. Aquestes diferències continuaven sent

significatives en ajustar els resultats per edat, sexe, raça, tabaquisme, alcoholisme, índex de massa corporal (IMC) i nivell educatiu. El risc de pneumònia i MPOC augmentaven significativament amb nivells d'HbA_{1c} més alts (81).

En una metaanàlisi realitzada el 2010, que va seleccionar 40 estudis que incloïen més de 3.000 pacients amb DM i més de 27.000 controls, es va veure que en tots els estudis els pacients amb DM presentaven un VEF₁ i una CVF inferior, però amb uns resultats heterogenis: -5,1 (IC del 95 %, -6,4-3,7; p < 0,001) i -6,3 (IC del 95 %, -8,0-4,7; p < 0,001) respectivament, i un VEF₁/CVF 0,1 % (IC del 95 %, -0,8-1,0; p = 0,78). L'heterogeneïtat dels resultats no s'explicava per l'IMC, el tabaquisme, la durada de la diabetis ni per l'HbA_{1c} (82).

Més recentment, en l'estudi *Sweet Breath*, un estudi d'intervenció prospectiu, es va avaluar l'efecte de la millora del control glucèmic sobre la funció pulmonar en 60 pacients amb DM tipus 2 amb VEF₁ ≤ 90 % (83). D'aquests, 35 pacients van respondre a la intensificació del tractament, amb un descens d'almenys mig punt en l'HbA_{1c}. En aquestes persones es va demostrar una millora en els paràmetres ventilatoris entre la mesura inicial i la del final de l'estudi. Concretament, es va veure un augment de la CVF (de 78,5 ± 12,6 % a 83,3 ± 14,7 %, p = 0,029), del VEF₁ (de 75,6 ± 15,3 % a 80,9 ± 15,4 %, p = 0,010) i també del FEP (de 80,4 ± 21,6 % a 89,2 ± 21,0 %, p = 0,007). En canvi, no es va observar aquestes millores en els pacients que no van respondre a la intensificació del tractament de la DM (83).

D'altra banda, també podem trobar alguns estudis en pacients amb DM tipus 1, però amb resultats més variables. En un estudi del 1996 es va analitzar la relació entre la disfunció pulmonar amb la nefropatia diabètica incipient i el control metabòlic. Es van analitzar un total de 39 pacients amb DM tipus 1 i funció renal normal (18 d'ells amb microalbuminúria positiva), que es van comparar amb 44 controls. Se'ls va realitzar espirometries i

pletismografies pulmonars, i es va poder veure una reducció dels paràmetres de funció pulmonar [capacitat pulmonar total (CPT), VEF₁ i DLCO] en els pacients amb DM tipus 1 comparats amb els controls, sobretot en els que tenien una microalbuminúria patològica. A més a més, en el mateix grup, es va observar una relació estreta de la funció pulmonar i el control metabòlic a llarg termini (84).

Posteriorment, el 2008, es va fer un estudi de 20 pacients amb DM tipus 1 sense malaltia pulmonar coneguda, que presentaven una associació significativa entre la disfunció del sistema nerviós autònom (mesurat per la variabilitat de la freqüència cardíaca) amb una DLCO més reduïda (85).

Més endavant, es va reafirmar l'associació entre la DM tipus 1 amb la reducció de la DLCO en un estudi publicat el 2016. En aquest es va incloure 24 pacients amb DM tipus 1 i 24 persones sanes i es va realitzar una espirometria basal i durant l'exercici físic a tots. Es va objectivar una DLCO més baixa en el grup de pacients amb DM tipus 1 de llarga evolució (9,6-28 anys), en canvi, no hi havia diferències en els pacients amb DM d'evolució més curta (86). També, en un estudi a Pomerània (Polònia), es va valorar la influència de la DM tipus 1 en la funció pulmonar i la capacitat d'exercici físic. Aquest estudi va incloure 73 pacients amb DM tipus 1 i 292 controls sense DM. Es va comparar la funció pulmonar amb el rendiment en l'exercici físic, estratificant els pacients per edat, sexe, IMC i tabaquisme. Es va observar que els pacients amb DM tipus 1 presentaven una CPT, volum residual (VR) i CVF més reduïts que les persones del grup control, amb una DLCO i un consum d'oxigen durant l'exercici també més reduït (87).

Taula 5. Estudis transversals que avaluen la relació entre la DM tipus 2 i l'alteració de la funció pulmonar. Adaptada de Lecube i cols., 2017 (68)

<i>DM tipus 2 vs. no DM</i>						
<i>Autor</i>	<i>Any</i>	<i>Mostra</i>	<i>N</i>	<i>VEF₁</i>	<i>CVF</i>	<i>DLC O</i>
Barret-Connor i Frette (74)	1996	Rancho Bernardo Study	1.239	↓ ¹	↓ ¹	—
Davis i cols. (75)	2000	Fremantle Diabetes Study	495	↓	↓	—
Lange i cols. (78)	2002	Copenhagen City Heart Study	10.062	↓	↓	—
Walter i cols. (33)	2003	Framingham Heart Study	3.254	↓	↓	—
Lawlor i cols. (88)	2004	British Women's Heart and Health Study	3.911	↓	↓	—
Litonjua i cols. (77)	2005	Normative Aging Study	704	↓ ²	↓ ²	—
Chance i cols. (89)	2008	Pacients amb DM2 i no fumadors	114	↔	↓	↓ ³
Yeh i cols. (79)	2008	Atherosclerosis Risk in Communities Study	11.262	↓	↓	—
Oda i cols. (90)	2009	Homes i dones japonesos	2.608	—	↓	—
Oda i Kawai (91)	2009	Homes japonesos	1.353	—	↓	—
Yeh i cols. (80)	2011	Strong Heart Study	2.396	↓	↓	—
Klein i cols. (92)	2012	Estudi d'entorn clínic	4.164	↓	↓	↓
Huang i cols. (93)	2014	Estudi d'entorn clínic	584	↓	↓	—
Klein i cols. (94)	2016	Hispanic Community Health Study/Study of Latinos	14.455	↓	↓	—

¹ L'associació només es va observar en pacients amb DM de més de 10 anys d'evolució.

² VEF₁ i CVF més baixos en fumadors, però no en els no fumadors.

³ Disminució de la DLCO només durant l'exercici i no en repòs.

↓: descens, ↔: no canvis, —: no es disposa d'informació. Vs.: versus

7.2. Repercussió clínica de la DM tipus 2 en la funció pulmonar

La limitació del flux aeri és una dada rellevant perquè és un predictor independent de la mortalitat, tant en població general com en els pacients amb DM tipus 2. Aquesta relació es va observar inicialment en el *Fremantle Diabetes study*, en el qual es va objectivar que

una disminució del 10 % del VEF₁ s'associava amb un augment del 12 % en la mortalitat global (75). Aquesta troballa es va confirmar en els resultats obtinguts en el *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*, que va demostrar una associació entre el FEP i la mortalitat en els pacients amb diabetis (95).

Tot i la relació de la DM amb l'empitjorament de la funció respiratòria, hi ha pocs estudis que avaluin la relació directa entre el control glucèmic d'aquests pacients amb l'evolució de la patologia respiratòria. D'altra banda, hi ha també poca evidència sobre si aquest empitjorament de la funció pulmonar té una rellevància clínica real.

Per valorar la repercussió clínica s'ha suggerit la utilització de qüestionaris de dispnea específics. Destaquem l'escala de dispnea modificada del *Medical Research Council* (mMRC) i el qüestionari Respiratori de Saint George (SGRQ).

L'mMRC és un qüestionari que valora quantitativament la percepció de dispnea durant les activitats diàries. És una escala del 0 a 4 que classifica, per tant, la dispnea en 5 graus (sent el primer grau indicatiu d'absència de dificultat respiratòria) (96).

D'altra banda, l'SGRQ és un qüestionari que serveix per mesurar el deteriorament de la salut i el benestar percebut en els pacients amb patologia pulmonar. Està compost de 50 ítems en forma de 76 preguntes, amb una puntuació total del 0 al 100. Els 50 ítems s'agrupen per valorar la dispnea en 3 dimensions diferents: símptomes, activitat i impacte. En la primera dimensió es valora la freqüència i gravetat dels símptomes respiratoris, en la segona, la limitació de les activitats a causa de la dispnea i, en la tercera, es valora el funcionament psicològic i social. En aquest cas la puntuació 0 indica l'absència d'afectació de la qualitat de vida per causa respiratòria i la puntuació 100 indica la puntuació màxima de deteriorament de qualitat de vida per causa respiratòria (97).

7.3. Duració de la DM i funció pulmonar

Es coneix que les alteracions en la funció respiratòria precedeixen al diagnòstic de la diabetis. En el *Fremantle Diabetes Study*, la disminució en els paràmetres de funció pulmonar es va descriure 3 anys abans del diagnòstic de la diabetis (75). Resultats similars es van observar en l'*Strong Heart Study*, on es va observar, en americans nadius, que el deteriorament de la funció pulmonar apareixia abans del desenvolupament de la síndrome metabòlica o de la DM tipus 2. Es va informar que, durant els 4 anys de seguiment, hi havia un augment del 2 % de la incidència de DM tipus 2 per cada disminució de l'1 % en els valors de la CVF (80). La relació entre el deteriorament de la funció pulmonar i el diagnòstic de DM també es va confirmar en el *Copenhagen City Heart Study*, i en el *National Health and Nutrition Examination* (78,98).

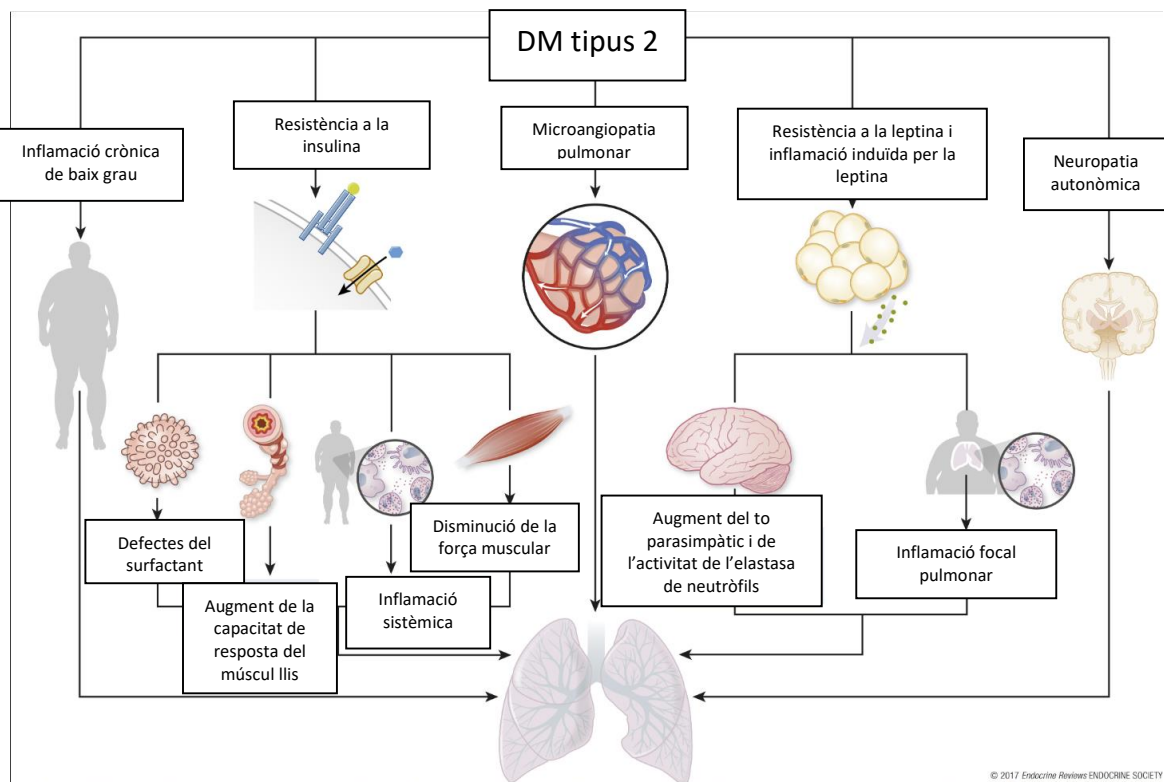
D'altra banda, la duració de la DM s'ha relacionat també directament amb el desenvolupament de la disfunció pulmonar. En el *Fremantle Diabetes Study* es va demostrar que la duració de la DM, i no el control glucèmic, es relacionava amb la reducció dels paràmetres de funció pulmonar, principalment el VEF₁ i el FEP (75). També l'*Atherosclerosis Risk in Communities Study* va mostrar que la disminució del VEF₁ només s'observava en els pacients amb una DM de més de 10 anys d'evolució (79).

7.4. Mecanismes fisiopatològics implicats en la disfunció pulmonar en la DM

És cert que no es coneixen les causes exactes per què la diabetis exerceix un impacte negatiu sobre la funció pulmonar, però s'ha suggerit la implicació de diversos mecanismes fisiopatològics que, un cop més, s'han estudiat més en la DM tipus 2. Aquests mecanismes són: la resistència a la insulina (RI), la resistència a la leptina, la inflamació induïda per la leptina, la inflamació crònica de baix grau, el dany vascular i la microangiopatia pulmonars, la neuropatia autonòmica, la glicosilació no enzimàtica de les proteïnes del teixit connectiu pulmonar i el dèficit en les concentracions de GLP1 (68) (**Figura 8**). També s'ha relacionat l'administració d'insulina inhalada amb petites reduccions dels

paràmetres de funció pulmonar, però amb un efecte no progressiu i reversible un cop retirat el tractament (99). Els mecanismes pels quals la insulina inhalada produeix disfunció pulmonar no estan clars, però estudis en animals han descrit la formació d'agregats amiloides en la interfície aire-líquid que produeix una reducció significativa del flux pulmonar, i l'activació de la caspasa-9 (que indica disfunció mitocondrial), que acaba produint finalment un deteriorament de la funció pulmonar (100).

Figura 8. Mecanismes fisiopatogènics implicats en la disfunció pulmonar en la DM tipus 2. Adaptada de Lecube i cols., 2017 (68)

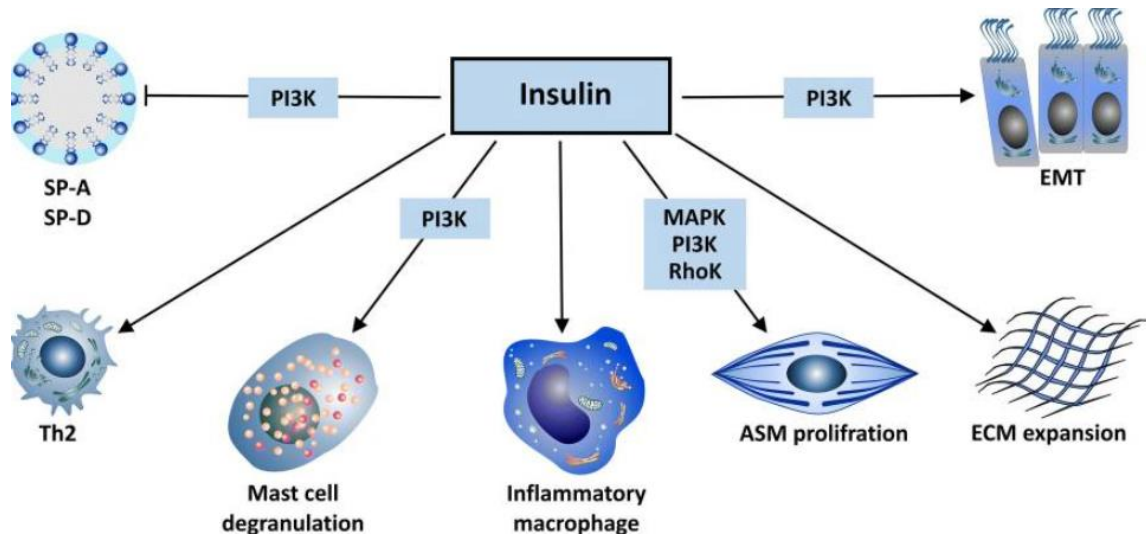


7.4.1. Resistència a la insulina

La RI és un dels mecanismes fisiopatològics principals implicats en les anomalies que es produeixen a escala pulmonar (63,101) (**Figura 9**). S'han proposat diversos mecanismes que vinculen el deteriorament de la funció pulmonar amb la RI. S'han relacionat

principalment amb la força muscular, la inflamació i les alteracions en la capa del surfactant pulmonar. Cal recordar que hi ha receptors d'insulina en les cèl·lules epitelials alveolars tipus II.

Figura 9. Representació esquemàtica dels efectes de la insulina en el pulmó. Adaptada de Kolahian i cols., 2019 (63)



La insulina: **(i)** inhibeix de la producció de la proteïna surfactant A i D a través de la via de la fosfoinositida-3-cinasa; **(ii)** inhibeix de la proliferació de les cèl·lules T auxiliars tipus 1 i augment cap a una resposta de les cèl·lules T auxiliars tipus 2; **(iii)** promou la supervivència dels mastòcits, desgranulació i alliberació d'histamina a través de la via Pi3L i l'activació dels macròfags inflamatoris pulmonars; **(iv)** indueix la proliferació i la contracció de les cèl·lules del múscul llis de les vies respiratòries a través de les vies de la proteïna cinasa activada per mitogen, Rho cinasa i PI3K; **(v)** fa augmentar el dipòsit de matriu extracel·lular en el pulmó i promou la transició epitelial-mesenquimatoso i la fibrosi mitjançant la via PI3K/proteïna cinasa β -catenina.

S'han realitzat diversos estudis que han analitzat l'associació entre la RI i la disminució dels paràmetres de funció pulmonar (88,77,102,103). La primera vegada que es va avaluar va ser en el *Normative Aging Study*, en què es va valorar dades transversals de 922 homes sense DM. Es va observar que els participants que presentaven uns nivells d'insulina en el percentil més alt presentaven una CVF més reduïda. Després d'ajustar pels possibles factors de confusió, es va veure també que la insulina en dejú i l'índex de RI s'associaven

també al VEF₁ (104). En un segon estudi, el *British Women's Heart and Health Study*, s'hi va obtenir uns resultats similars quan es va analitzar un total de 3.185 dones sense diabetis d'entre 60 i 79 anys. En aquest estudi es va demostrar una relació lineal inversa entre la RI i els paràmetres de funció pulmonar, com són el VEF₁ i la CVF (88).

D'altra banda, hi ha també diverses publicacions que han valorat la relació entre els marcadors inflamatoris, la RI i els paràmetres respiratoris. Un estudi realitzat a Corea del Sud, va estudiar 9.581 homes no fumadors i sense malaltia pulmonar o cardíaca coneguda, i se'ls va valorar la concentració sèrica de proteïna C reactiva (PCR) d'alta sensibilitat, la glucèmia basal, el perfil lipídic i la RI mesurada mitjançant l'*homeostasis model assessment index for insulin resistance* (HOMA-IR) i es van relacionar amb els paràmetres de funció pulmonar. Es va observar que els pacients amb paràmetres respiratoris disminuïts presentaven uns nivells de PCR d'alta sensibilitat i un HOMA-IR elevats; a més aquests dos paràmetres eren predictors independents d'una capacitat pulmonar baixa (105).

i. Disminució de la força muscular

La massa muscular i la capacitat muscular funcional són dos factors importants en la funció pulmonar i s'ha informat que estan disminuïts en els pacients amb DM (106). A més, aquests pacients també presenten uns nivells plasmàtics més baixos de carnitina (que és un compost que s'emmagatzema en el múscul esquelètic). Els nivells de carnitina es correlacionen positivament amb la CVF, el VEF₁, el VEF₁/CVF i la força dels músculs inspiratoris (107).

La disminució de la força muscular es produeix per una reducció de la capacitat mitocondrial en el múscul esquelètic que provoca una desregulació del metabolisme dels àcids grassos i la seva acumulació intramiocel·lular, que causa el deteriorament de la força muscular (108,109). Així s'explica que la disminució de la força muscular, mesurada per

dinamometria, pugui ser un marcador de desenvolupament de RI (104).

ii. Alteració en la capa del surfactant pulmonar

La capa del surfactant pulmonar redueix la tensió superficial en la interfície aire-líquid, i és essencial per mantenir el diàmetre de les vies respiratòries i la superfície d'intercanvi gasós. El surfactant pulmonar està compost per fosfolípids i quatre proteïnes úniques (A, B, C i D), sent la A i la D les proteïnes de major capacitat tensioactiva. El surfactant es produeix en les cèl·lules epitelials alveolars tipus II utilitzant com a substrat la glucosa. Els receptors d'insulina que es troben en aquest nivell en regulen la síntesi (110). D'aquesta manera, quan hi ha RI es creu que hi ha una reducció de la producció de surfactant pulmonar. Es coneix que, en condicions normals, aquestes proteïnes se secreten a l'espai alveolar, estant en concentracions molt baixes en la circulació perifèrica. Si hi ha una lesió pulmonar i es destrueix la barrera alveolocapil·lar, el pas d'aquestes proteïnes a la circulació és més elevat. Això permet que la determinació d'aquestes proteïnes en la circulació sigui útil per monitorar de manera no invasiva la lesió epitelial pulmonar o la inflamació pulmonar (111,112,113).

Trobem alguns estudis que han intentat relacionar l'alteració de la capa de surfactant pulmonar amb la RI i la consegüent alteració de la funció pulmonar. Aquest efecte es creu que és similar tant en pacients amb DM tipus 1 com en pacients amb DM tipus 2 (72). Diversos estudis han proposat la utilització de la determinació d'aquestes proteïnes del surfactant com a biomarcador de la lesió pulmonar. En l'estudi realitzat per *Fernández i cols.*, publicat el 2008, es va analitzar la concentració de proteïna A en 164 pacients no fumadors. Es va observar que la concentració d'aquesta proteïna era significativament més alta en els pacients amb intolerància a la glucosa i amb DM tipus 2 que en pacients amb normoglicèmia, sobretot en els que tenien sobrepès (114). Un estudi posterior del mateix autor, va valorar aquesta relació amb la proteïna D. Es va veure una concentració inferior d'aquesta proteïna en pacients amb obesitat i DM tipus 2. La proteïna D

s'associava negativament amb la glucosa sèrica en dejú i després d'una SOG, suggerint que és necessària una acció normal de la insulina perquè augmenti aquesta proteïna després d'un estímul inflamatori. En aquest estudi no es va trobar cap relació significativa entre la concentració de la proteïna D i les proves de funció pulmonar (115). A diferència d'aquest, tenim un estudi posterior, publicat el 2017, que va incloure 49 pacients amb obesitat i DM tipus 2 i 98 pacients sense diabetis, en què sí que es va veure un augment de la proteïna D (però no de la proteïna A) en els pacients amb DM tipus 2. Aquests resultats indiquen que la determinació de la proteïna D pot ser útil com a marcador de lesió pulmonar en aquests pacients (116). Les discrepàncies entre els dos estudis estan probablement relacionades amb diferències clíniques dels pacients inclosos, de manera que l'heterogeneïtat dels pacients valorats fa que els estudis siguin poc comparables.

7.4.2. Inflamació crònica de baix grau

La inflamació crònica de baix grau és inherent a la fisiopatologia de la DM tipus 2 (117). És lògic pensar, per tant, que el mal control crònic d'aquesta patologia pot alterar la regulació de les vies inflamatòries involucrades en el deteriorament de la funció pulmonar (118,119). Diversos estudis han evidenciat l'associació inversa entre els paràmetres de funció pulmonar amb alguns marcadors inflamatoris, com la interleucina 6 (IL-6), el TNF- α , la PCR d'alta sensibilitat, el fibrinogen i la ferritina (120,121).

Alguns estudis transversals indiquen que la inflamació sistèmica pot estar relacionada amb alteracions precoces de la funció pulmonar. En 1.131 participants sense malaltia pulmonar coneguda, es va observar una forta associació inversa entre els nivells de la PCR i el VEF₁. Aquest resultat suggereix que la inflamació subclínica sistèmica està relacionada amb la disminució de la funció pulmonar dins de l'interval normal (122). En un estudi posterior, realitzat a Colòmbia, es va veure que, en un total de 495 pacients amb DM tipus 2, els que presentaven una HbA_{1c} > 7 % (n = 352), tenien una CVF i un VEF₁ més reduït que els pacients que presentaven un control glucèmic millor. Aquesta diferència, tot i que

sempre dins dels límits de la normalitat, s'incrementava a mesura que augmentaven els nivells de l'HbA_{1c}, especialment en la CVF, i s'acompanyava d'uns nivells dels marcadors inflamatoris més elevats, especialment de la PCR (120). Posteriorment, *Lecube i cols.*, van trobar una associació inversa entre els nivells circulants del receptor soluble del TNF- α i els volums pulmonars, en 31 dones amb obesitat mòrbida i sense malaltia pulmonar coneguda, i suggerien que aquest podria ser un factor patogènic precoç en la disfunció pulmonar (121).

7.4.3. Resistència a la leptina i inflamació induïda per la leptina

La leptina és una citocina proinflamatòria secretada principalment en el teixit adipós. Té un paper important en el control del metabolisme energètic, entre altres efectes pliotròpics en diferents sistemes fisiològics. La leptina és una de les adipocines responsables de l'estat inflamatori de l'obesitat que predisposa a presentar síndrome metabòlica, malalties cardiovasculars i, també, malalties autoimmunitàries (123).

En el pulmó, la leptina es produeix en les cèl·lules alveolars, en les cèl·lules epitelials bronquials i en els macròfags alveolars. S'han identificat receptors funcionals de la leptina en les cèl·lules epitelials bronquials, en les alveolars i en les del múscul llis bronquial (124,125). Es desconeix del tot la funció que té la leptina en el pulmó, però es creu que pot tenir un paper destacat en la regulació de la maduració de les cèl·lules del pulmó fetal (126) i, posteriorment, un paper en la regulació del diàmetre de les vies respiratòries i, per tant, de la patogènia de les malalties respiratòries (127).

L'efecte de la leptina sobre les vies respiratòries es produeix mitjançant una acció inflamatòria que indueix una lesió epitelial focal, la desaparició de les vies respiratòries petites i el desenvolupament d'un emfisema centrelobel·lar. També hi pot contribuir la presència de resistència a la leptina, que provoca un augment del to parasimpàtic i, finalment, la broncoconstricció de la via aèria (128). La resistència a la leptina també s'ha

relacionat amb un desequilibri entre l'antitripsina alfa-1 i l'activitat de l'elastasa dels neutròfils. Aquest desequilibri porta a un augment de l'activitat de l'elastasa dels neutròfils, que causa la degradació d'algunes proteïnes del teixit pulmonar i, com a conseqüència, trastorns pulmonars (129). Tant la inflamació com la resistència a la leptina són trastorns comuns en la DM tipus 2 (128).

En estudis transversals, la leptina s'ha relacionat amb el deteriorament de la funció pulmonar. En una enquesta, la *Third National Health, Nutrition, and Examination Survey*, en què van participar 2.808 pacients sense obesitat, es va observar que els nivells de leptina estaven relacionats de forma inversa amb el VEF₁, independentment d'altres factors de risc, i també amb marcadors inflamatoris com la PCR, els leucòcits i el fibrinogen (130). En el *Jackson Heart Study*, es van obtenir resultats similars. En aquest estudi s'hi van incloure 4.679 participants afroamericans i també s'hi va poder veure una associació inversa entre la leptina sèrica amb el VEF₁ i amb la CVF, especialment en els individus amb obesitat (131). Així i tot, encara no existeixen estudis que ens permetin assegurar que hi ha una associació entre la leptina sèrica i la funció pulmonar en els pacients amb DM tipus 2.

7.4.4. Dany microvascular i microangiopatia pulmonar

La xarxa alveolocapil·lar pulmonar constitueix el llit microvascular més gran del cos humà. Per aquest motiu, el pulmó també és susceptible a la microangiopatia associada a la DM. Tot i que l'afectació histològica és similar a la que es produeix en la microcirculació del ronyó o la retina, els símptomes que es produeixen a escala pulmonar s'observen més tardanament per les grans reserves funcionals que té aquest òrgan (132).

La pèrdua de reserva microvascular pulmonar es pot quantificar de forma no invasiva a partir de la DLCO i la seva relació amb la ventilació alveolar. Alguns estudis han demostrat una reducció del volum pulmonar (VP) i de la DLCO de fins al 50 % en pacients sense

dispnea en repòs, amb disminucions crítiques de la DLCO pulmonar en pacients amb DM tipus 2 (133,134,93). També s'ha correlacionat la reducció de la DLCO amb el grau de RD i la taxa d'excreció de proteïnes a l'orina en 24 hores, fet que suggereix que els processos relacionats amb la microangiopatia de la DM també estan relacionats amb el dany pulmonar (135,136).

Els estudis clínics en aquest camp s'han realitzat en poblacions relativament petites, però els resultats són consistents, mostrant una DLCO disminuïda en els pacients amb DM (93,134,137,138).

7.4.5. Neuropatia autonòmica

La neuropatia està involucrada en el desenvolupament dels trastorns respiratoris del son i la disfunció pulmonar de fins a un 30 % de les persones amb DM tipus 1 i DM tipus 2 (139,140,141). S'ha vist que en els pacients amb neuropatia autonòmica es produeixen anomalies en el to broncomotor i també en la resposta de les vies respiratòries a diferents estímuls, que indiquen un control defectuós dels mecanismes que regulen el calibre bronquial (140).

Els pacients amb neuropatia autonòmica presenten canvis en el patró respiratori, amb unes necessitats ventilatòries més elevades durant l'exercici. Això suggereix una alteració del control de la respiració en condicions d'estrès (140). També s'ha observat que, a més dels músculs respiratoris, la neuropatia afecta la mobilitat toràcica (142).

7.4.6. Glicosilació no enzimàtica de proteïnes pulmonars

El pulmó és un òrgan ric en fibres de col·lagen, elastina i fibronectina. La proteïna que té el paper més important és el col·lagen que, en glicosilar-se, produeix una reducció de la taxa de recanvi fisiològic secundari a un increment de la resistència a la degradació per la

col·lagenasa i la pepsina. Aquest fet augmenta la rigidesa del parènquima pulmonar i dels cartílags de la paret toràcica, i produeix el patró restrictiu que es descriu en els pacients amb DM (143,144,145,146). A més, les cèl·lules epitelials alveolars tipus II expressen específicament l'àcid ribonucleic missatger (ARNm) dels receptors per als productes finals de glicosilació avançada (AGE) (147). Per tant, la unió dels AGE amb els seus receptors activa cascades fisiopatològiques que condueixen a la disfunció de les cèl·lules endotelials pulmonars, l'aparició d'efectes proinflamatoris i l'apoptosi cel·lular (148,149).

7.4.7. Dèficit en les concentracions del pèptid similar al glucagó tipus 1

Sabem que el GLP-1 és una hormona peptídica, de la família de les incretines, que es produeix en múltiples òrgans i que té diferents accions depenent de la localització dels seus receptors. En el pulmó, aquests receptors es troben en els vasos sanguinis i en els pneumòcits tipus II. En aquesta segona ubicació, sembla que estan implicats en la regulació de la fracció lipídica dels agents tensioactius mitjançant l'estimulació de la secreció de la fosfatidilcolina, que és el principal component lipídic del surfactant pulmonar (150,151,152,153,154).

Els pacients amb DM tipus 2 presenten una alteració en la concentració i el metabolisme del GLP-1 i, per això, se suggereix que aquest fet pot contribuir a l'augment de la resistència de les vies respiratòries que trobem en aquests pacients. En uns estudis en rates, l'administració de liraglutida (un agonista del receptor de GLP-1) millorava la producció del surfactant pulmonar (155,156). Posteriorment, en l'estudi LIRALUNG, es va obtenir la primera evidència clínica que el tractament amb GLP-1, en pacients amb diabetis, podia tenir un impacte positiu en la funció pulmonar. En aquests pacients es va observar un augment de la CVF, tot i que no es van evidenciar canvis en el VEF₁ (157).

8. DIABETIS MELLITUS I ALTERACIÓ DE LA RESPIRACIÓ DURANT EL SON

8.1. Fisiologia normal del son

El son és un procés actiu i dinàmic, compost per fases característiques que es repeteixen durant la nit. Trobem dues fases diferents: moviment ocular no ràpid (NREM) i moviment ocular ràpid (REM), cadascuna regulada per diferents centres neurals. Una nit típica consta de 4 a 6 cicles repetits de NREM i REM, cadascun d'una durada aproximada de 90 a 110 minuts. Aquesta organització és la que es coneix com a "arquitectura del son". La repetició de fases és necessària per a una correcta restauració de les funcions cerebrals i, també, per a la modulació d'una gran diversitat de sistemes metabòlics, endocrins i cardiovasculars (158).

En el son NREM, normalment es produeix una disminució en la taxa metabòlica, en l'activitat del sistema nerviós simpàtic, en la pressió arterial i en la freqüència cardíaca, i un augment en l'activitat vagal cardíaca. Aquesta fisiologia del son es pot alterar en persones amb síndrome d'apnea-hipopnea obstructiva del son (SAHOS) i/o diabetis; d'altra banda, aquesta alteració de l'arquitectura normal del son repercuteix en l'homeòstasi de la glucosa (159,160).

8.2. Trastorns del son

La Classificació Internacional dels Trastorns del Son en la seva tercera actualització distingeix set grans categories: insomni, trastorns respiratoris del dormir, trastorns centrals amb hipersòmnia, trastorns del ritme circadiari (cicle son-vigília), parasòmnies, trastorns de moviments durant el son i altres trastorns del dormir (161).

Els trastorns respiratoris relacionats amb el son es caracteritzen per una respiració anormal durant aquest període. Trobem: síndrome de l'apnea central del son, síndrome de l'apnea obstructiva del son (SAOS), trastorns d'hipoventilació relacionats amb el son i trastorns d'hipòxia relacionada amb el son. El trastorn més freqüent és el SAOS, que es

produeix per episodis recurrents d'obstrucció de la via aèria superior, que comporta una hipòxia i una hipercàpnia intermitents, seguida d'una reoxigenació i d'uns despertars transitoris. La SAOS produeix un augment de l'estrès oxidatiu, de la inflamació crònica i de la morbimortalitat de causa cardiovascular (162,163). En pacients amb DM tipus 2, la prevalença de SAOS pot arribar a ser del 40-86 %, enfront del 2-4 % en la població general i, per això, la repercussió clínica pot ser molt important en aquests pacients (162).

8.2.1. Avaluació de l'efecte dels trastorns del son

Per a l'avaluació dels trastorns del son és molt important una història clínica i un examen físic complet. Juntament amb la història clínica (on es valora la presència de roncs, incomodat de les cames...), es pot utilitzar qüestionaris del son específics. Algunes vegades són necessàries proves addicionals, com ara la polisomnografia.

Els qüestionaris del son són un bon instrument, tant per avaluar el risc d'apnea del son, com per valorar la presència d'anomalies nocturnes i les conseqüències d'aquestes. Existeixen diferents qüestionaris disponibles, entre els quals destaquem l'*escala de somnolència d'Epworth (ESE)* i l'*índex de qualitat del son de Pittsburgh (PSQI)*.

L'ESE és un qüestionari de 8 preguntes, amb puntuacions entre 0 i 3, que valora des de nul·la a elevada la probabilitat de quedar-se adormit en diferents situacions sedentàries de la vida diària. La puntuació màxima és de 24 punts, que representa el grau més gran de somnolència possible. Es considera somnolència diürna alta quan la puntuació és superior a 10 (164). La somnolència subjectiva mesurada amb aquesta escala sembla que té una correlació moderada amb la tendència objectiva del son (com la prova de latència múltiple del son i la prova de manteniment de la vigília, amb una correlació de -0,4 i -0,3, respectivament), però la correlació amb la quantificació de la gravetat de l'apnea obstructiva del son és dèbil (165).

El *PSQI* calcula la qualitat i les alteracions del son de l'últim mes mitjançant un qüestionari de 19 ítems que generen puntuacions de 7 components diferents del son: qualitat subjectiva del son, latència del son, duració del son, eficiència habitual del son, trastorns del son, utilització de medicaments per dormir i disfunció diürna. Cada element es pondera en una escala de 0 a 3, obtenint-se una puntuació global amb la suma dels set components (166). Les puntuacions més altes indiquen una qualitat subjectiva del son pitjor. Identifiquen els pacients que dormen malament quan el resultat és superior a 5, amb una sensibilitat del 89,6 % i una especificitat del 86,5 % (166).

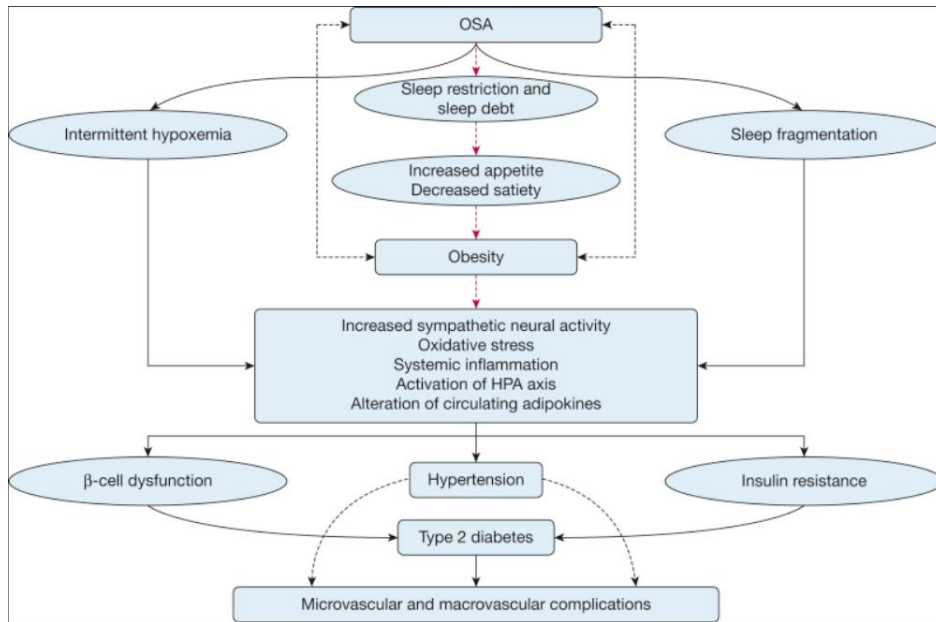
8.3. DM i trastorns del son

La diabetis pot ser una causa i una conseqüència dels trastorns respiratoris del son, per la qual cosa s'ha de considerar que estem tractant una relació que és bidireccional (68).

8.3.1. Fisiopatologia

Les alteracions en la qualitat i/o arquitectura del son s'han relacionat amb les alteracions del metabolisme hidrocarbonat. Trobem diferents estudis que han demostrat que els subjectes sans presenten alteracions en la sensibilitat a la insulina i en el metabolisme hidrocarbonat, quan s'exposen a una hipòxia sostinguda o intermitent i a la restricció i la fragmentació del son (167,168,169,170). Els mecanismes que s'hi ha implicat són: l'activació del sistema nerviós simpàtic, els canvis en l'activitat de l'eix hipotalàmic-pituïtari-suprarenal, la formació d'espècies reactives d'oxigen, l'augment de les citocines proinflamàtores (IL-6 i TNF- α) i de les adipocines (leptina, adiponectina i resistina) i la hiperactivació simpàtica (171,172) (**Figura 10**).

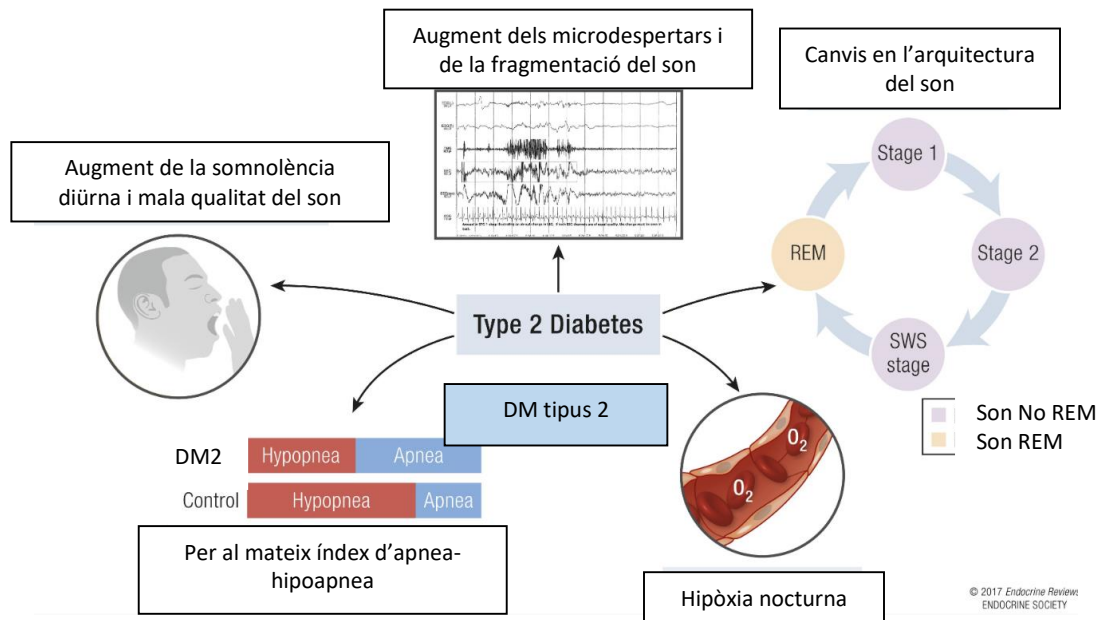
Figura 10. Vies que vinculen la SAOS amb la DM. Adaptada de Reutrakul i cols., 2017 (172)



OSA: apnea obstructiva del son; HPA: hipotalàmic-pituitari-adrenal

D'altra banda, cada vegada hi ha també més evidència de l'efecte negatiu de la diabetis sobre la respiració durant el son i, per tant, en la qualitat d'aquest (68) (**Figura 11**). Els mecanismes implicats són diversos. Entre ells hi ha la presència d'un patró alterat de la resposta ventilatòria a la hipercàpnia, que és inferior en pacients amb DM tipus 2, comparada amb la que hi ha en subjectes sans. La resposta ventilatòria a la hipòxia depèn de diferents factors que estan afectats en la DM: la retroacció dels quimiorceptors, l'activitat dels centres respiratoris en la medul·la espinal, la conducció neuronal aferent i eferent, i la funció dels músculs respiratoris (173,174). La DM tipus 2 s'ha mostrat com a un factor de risc independent per a l'aparició d'hipòxia nocturna greu (175).

Figura 11. Efecte nociu de la DM tipus 2 sobre la respiració i arquitectura del son. Adaptada de Lecube i cols., 2017 (68)



SWS: son d'ona lenta (de l'anglès *slow wave sleep*); REM: moviment ocular ràpid (de l'anglès *rapid eye movement*)

8.3.2. Estudis epidemiològics

Disposem de diversos estudis epidemiològics que mostren la correlació negativa entre la qualitat i la duració del son amb la incidència de DM tipus 2 (176) (**Taula 6**). D'altra banda, existeixen també estudis poblacionals que avaluen l'impacte de la DM tipus 2 sobre la respiració durant el son, però hi ha relativament pocs estudis dirigits a valorar si aquestes alteracions estan relacionades també amb canvis en la somnolència diürna i en la qualitat de vida (177). Els pocs estudis que existeixen se centren en pacients amb DM tipus 2 i encara són més escassos en pacients amb DM tipus 1.

Cal destacar l'article publicat el 2011 per *Luyster i cols.*, en què es va valorar per primera vegada l'impacte de la falta de son en la qualitat de vida en els pacients amb DM tipus 2. En aquest estudi es van obtenir respostes al qüestionari *PSQI* en un total de 300 persones

amb DM tipus 2 i es va valorar també la seva qualitat de vida amb el qüestionari *Diabetes Quality of Life (DQOL)*. Segons el *PSQI*, més de la meitat dels pacients presentaven una qualitat del son dolenta. A més, la puntuació al *PSQI*, predeia una puntuació de qualitat de vida en el *DQOL* pitjor (178).

També considerem important un estudi realitzat per *Lecube i cols.*, que va incloure 1.093 pacients d'origen caucàsic entre el gener de 2010 i el desembre de 2014 (177). Es va avaluar el grau de somnolència mitjançant l'*ESE* a un total de 413 pacients amb DM tipus 2 aparellats amb 413 controls sans, i el *PSQI* en 135 pacients amb DM tipus 2 aparellats amb 45 controls sans. Es va observar una puntuació global de l'*ESE* major en els pacients amb DM tipus 2 ($7,4 \pm 4,5$ vs. $6,5 \pm 4,3$; $p = 0,003$), amb una puntuació de > 10 punts en el 23,9 % dels pacients amb DM tipus 2 vs. el 16,9 % en la població control. Aquesta puntuació era superior en aquells pacients amb $HbA_{1c} \geq 7\%$. D'altra banda, la puntuació en el *PSQI* va ser significativament major també en els pacients amb DM tipus 2 [7,0 (1,0-8,0) vs. 4 (0,0-12,0), $p < 0,001$], classificant gairebé 2 de cada 3 pacients com a mal dormidors (puntuació global *PSQI* > 5 : 67,4 % vs. 37,7 %, $p < 0,001$), amb una puntuació més alta en aquells pacients amb glucèmia basal més elevada, però sense relació amb els nivells de HbA_{1c} , suggerint que les alteracions del son es produeixen per les fluctuacions de la glucosa a curt termini més que pel control metabòlic crònic (177).

Entre els estudis realitzats en pacients amb DM tipus 1 podem trobar el realitzat per *Zhu i cols.*, en què descriuen la hipoglucèmia nocturna com una de les causes més importants d'empitjorament de la qualitat objectiva i subjectiva del son (179).

En una metaanàlisi que va incloure 22 estudis publicats fins al 2015, es va observar que els pacients amb DM tipus 1 presentaven una qualitat del son més dolenta, que estava relacionada amb el mal control glucèmic, i una prevalença més alta d'apnea obstructiva del son (180).

També cal destacar una revisió que va incloure 24 articles de 2000 a 2020, tot i que van obtenir resultats no tan clars en aquest aspecte. Es va trobar que la majoria d'articles no van detectar diferències entre la qualitat del son autoinformat en els pacients amb DM tipus 1 per comparació a les persones dels grups de control. Tanmateix, els estudis que van utilitzar mesures més objectives (actígraf i polisomnografia), sí que van observar una reducció del temps de son i una pitjor qualitat d'aquest en els pacients amb DM tipus 1, que s'associava a un mal control metabòlic (181).

Taula 6. Estudis epidemiològics que mostren l'associació entre la qualitat i/o duració del son i la DM. Adaptada de Knutson L i cols., 2016 (176)

Font	Disseny de l'estudi	Mostra	Resultats
Ayas i cols. (182)	Prospectiu (10 anys de seguiment)	<i>Nurses Health Study</i> : infermeres casades d'entre 30-55 anys; 1976.	Increment en la incidència de diabetis associada amb una duració del son ≤ 6 h comparant amb 7-8 h [RR ≤ 5 h, 1,29; IC 95 % (1,05-1,58)]; [RR 6 h, 1,16; IC 95 % (1,02-1,32)]; però l'associació es perd en ajustar per IMC [(RR ≤ 5 h, 1,18; IC 95 % (0,96-1,44)]; [RR 6h, 1,10; IC 95 % (0,97-1,25)]
Kawakami i cols. (183)	Prospectiu (8 anys de seguiment)	2.649 homes japonesos; 1984.	La incidència de diabetis es va associar amb una freqüència alta de dificultat per iniciar el son [HR 2,98; IC 95 % (1,36-6,53)] o dificultat per mantenir el son: HR 2,23; IC 95 % (1,08-4,61).
Nilsson i cols. (184)	Prospectiu (7-22 anys de seguiment).	Homes suecs, 35-51 anys; 1974-1984.	Major incidència de diabetis entre els homes amb dificultat per agafar el son o amb utilització de fàrmacs per dormir: OR 1,52; IC 95 % (1,05-2,20).
Mallon i cols. (185)	Prospectiu (12 anys de seguiment).	1.187 homes i dones de Suècia	Major incidència de diabetis entre els homes amb dificultat per mantenir el son [RR 4,8; IC 95 % 1,9-12,5]) o amb una duració del son de ≤ 5 h [RR 2,8; IC 95 % (1,1-7,3)]. No s'observen associacions significatives entre el son i el risc de diabetis entre les dones.
Bjorkelund i cols. (186)	Prospectiu (32 anys de seguiment).	600 dones sueques; 1968-1969.	No hi ha associació entre la incidència de diabetis i els problemes del son informats, la utilització de medicaments pel son o la duració del son a l'inici de l'estudi.
Meisinger i cols. (187)	Prospectiu (7,5 anys de seguiment)	8.269 homes i dones sense diabetis, d'Alemanya, edat de 25-74 anys.	Augment significatiu de la incidència de DM tipus 2 en els pacients amb dificultats per mantenir el son a l'inici de l'estudi [HR del model més ajustat per a homes 1,60; IC 95 % (1,05-2,45)]; [HR per a dones 1,98; IC 95 % (1,20-3,29)].
Yaggi i cols. (188)	Prospectiu (15-17 anys de seguiment)	<i>Massachusetts Male Aging Study</i> , de 40-70 anys; 1987-1989.	La duració del son ≤ 6 h/nit es va associar amb el doble de risc de desenvolupar diabetis [RR ≤ 5 h 1,95 IC 95 % (0,95-4,01)]; [RR 6 h; 1,95 IC 95 % (1,06-3,58)] en relació amb 7 h/ nit de son.
Gislason i Kronholm (189)	Transversal	3.000 homes suecs; 1984-1985	Una major proporció d'homes amb diabetis va informar de dificultat per mantenir el son (21,9 % vs. 7,5 %), dificultat per iniciar el son (21,1 % vs. 6,9 %) i somnolència diürna excessiva (12,2 % vs. 5,8 %) en comparació amb la resta d'homes.
Hyypä i kronholm (190)	Transversal	877 subjectes amb diabetis o sense, Finlàndia. Edat 45-64 anys.	No hi ha diferència entre els pacients amb diabetis o sense en l'hora d'anar a dormir, el temps de despertar, el temps total del son, les migdiades i el son nocturn.
Sridhar i Madhu (191)	Transversal	184 pacients amb diabetis de l'Índia i 99 subjectes sense diabetis amb somnolència diürna excessiva.	La dificultat per mantenir el son (12 % vs. 7 %), la dificultat per iniciar el son (21 % vs. 0 %) i la somnolència diürna excessiva (1,1 % vs. 0,8 %) van ser més comuns en els pacients amb diabetis.
Lamond i cols. (192)	Transversal	74 subjectes d'Austràlia amb diabetis.	La gravetat de la diabetis tipus 2 avaluada mitjançant un qüestionari es va associar amb un temps d'inici del son superior ($r = 0,29$; $p < 0,05$) i un augment de la fragmentació del son ($r = 0,24$; $p < 0,05$). Aquesta relació sembla que l'ocasionen principalment la nictúria i el dolor neuropàtic.

IMC: índex de massa corporal, IC: interval de confiança; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; RR: quocient de risc relatiu; cols.: col·laboradors.

9. LA TECNOLOGIA EN EL TRACTAMENT DE LA DM TIPUS 1

Durant els últims anys s'ha anat desenvolupant noves tecnologies en el tractament de la diabetis, sobretot la DM tipus 1. L'evolució d'aquesta tecnologia ha demostrat la milloria del control glucèmic en persones amb diabetis. A més, aquests sistemes redueixen la freqüència i la gravetat de les hipoglucèmies (193).

Dels avenços tecnològics en aquest àmbit podem destacar:

1. **Sistemes de mesura de la glucèmia:** aquí podem trobar el monitoratge flaix (Freestyle Libre 1 i 2) i els sistemes de monitoratge continu de la glucosa (MCG). Són dispositius que donen lectures de la glucèmia cada pocs minuts. Es diferencien en la mida i la duració del dispositiu i, també, en com es realitza la connectivitat amb les plataformes de dades i les aplicacions de gestió de dades (194).

Cal destacar aquí el primer assaig de la *Juvenile Diabetes Research Foundation* en l'any 2009, que va valorar si el monitoratge conitnu de glucosa estava relacionat amb una disminució dels nivells d'HbA_{1c}. Va incloure 451 nens i adults amb DM tipus 1. En aquest estudi es va veure que, els pacients amb una HbA_{1c} > 7 % i més de 24 anys, aconseguien reduir els nivells de l'HbA_{1c} i el nombre d'hipoglucèmies, en un període de seguiment de 6 mesos (195). En estudis posteriors s'han obtingut resultats similars (196,197,198).

2. **Sistemes d'infusió subcutània contínua d'insulina (ISCI):** són dispositius que, com el seu nom indica, administren la insulina de forma contínua. Actualment inclouen una sèrie d'algoritmes amb l'objectiu d'adaptar-se a les necessitats de les persones amb diabetis. Dins d'aquets sistemes podem trobar els sistemes integrats bomba-sensor amb parada predictiva d'hipoglucèmia i els sistemes de nansa tancada híbrida (199).

Els sistemes de nansa tancada híbrida formen part del desenvolupament d'un sistema que permeti la infusió automàtica d'insulina. Estan formats per tres components: un sensor de glucosa, una bomba d'insulina i un algoritme matemàtic que determina la dosis d'insulina que s'ha d'administrar en cada moment. S'ha demostrat que la utilització d'aquests sistemes millora tant el control metabòlic d'aquests pacients com la seva qualitat de vida (200).

- 3. Plomes connectades:** són plomes d'insulina que permeten monitorar les dosis que s'han administrat i millorar el control glucèmic en reduir els oblitats en l'administració de la insulina (201).

Totes aquestes noves tecnologies es poden vincular amb dispositius, com són els telèfons mòbils i els rellotges intel·ligents, mitjançant la utilització de diferents sistemes de transmissió d'informació i aplicacions mòbils.

JUSTIFICACIÓ

La DM és una malaltia crònica que afecta múltiples òrgans. Els pacients que la pateixen presenten múltiples comorbiditats (per exemple, la retinopatia, la nefropatia, la neuropatia i la malaltia cardiovascular) que afecten la seva qualitat de vida i també la seva supervivència (132).

Tot i això, en les últimes dècades, s'han descrit altres òrgans i sistemes en què la hiperglucèmia crònica també exerceix efectes negatius. Entre aquestes "complicacions no clàssiques" trobem: el deteriorament cognitiu, la depressió, la malaltia periodontal i la hipoacúsia. Aquí també destaca l'alteració de la funció pulmonar i la respiració durant el son, que és el tema central dels estudis d'aquesta tesi (59,60,61,62,202,203,204,205).

El pulmó és un òrgan que s'ha mostrat susceptible als efectes negatius de la hiperglucèmia a causa de la seva gran microcirculació i gran riquesa en fibres de col·lagen i l'elastina (64,65,132). S'han realitzat múltiples estudis en població amb DM tipus 2 en què es demostra l'associació d'aquesta patologia amb el deteriorament de la funció pulmonar, observant-se un empitjorament d'alguns paràmetres, com el VEF₁ i la CVF (64,65,78,77,82,132,206). A més, en l'estudi *Fremantle* es va veure que una reducció de tan sols el 10 % del VEF₁ en una persona amb DM s'associava a un increment del 12 % en la mortalitat per qualsevol causa en un període de seguiment de només set anys (75,207). També s'ha de tenir present que, en el *Buffalo Health Study*, es va demostrar que el VEF₁ era un predictor independent de supervivència a llarg termini després de 29 anys de seguiment en la població general (208). Per altra banda, la DM tipus 2 exerceix un efecte deleteri en la respiració durant el son, amb un augment del percentatge d'episodis d'apnees obstructives, que produeixen una major hipòxia nocturna (68).

Per contra, no tenim evidència de si aquesta afectació pulmonar es tradueix en cap mena de simptomatologia en el dia a dia dels pacients ni tant sols si els fets descrits en la DM tipus 2 són també aplicables en els pacients amb DM tipus 1 (177). Tampoc sabem si els

avenços tecnològics en el tractament de la DM tipus 1 poden repercutir positivament en aquests aspectes, incloent-hi la qualitat del son (209,210,211).

HIPÒTESIS

Per tot el que s'ha exposat prèviament, les hipòtesis en què es basa el treball d'aquesta Tesi Doctoral queden recollides en els següents punts:

1. L'impacte negatiu sobre la funció pulmonar que produeix la DM tipus 2 hauria d'estar present també en la hiperglucèmia crònica causada per la DM tipus 1.
2. L'empitjorament dels valors espiromètrics que s'observa en els pacients amb DM tipus 2 hauria de traduir-se clínicament amb un increment de la sensació dispneica en aquests pacients. El mateix hauria de passar en els pacients amb DM tipus 1, si es confirma l'afectació de la funció pulmonar en aquest grup.
3. La millora del control metabòlic i la reducció de les hipoglucèmies, essencialment nocturnes, que s'aconsegueix amb la introducció dels sistemes de nansa tancada híbrida com a tractament de la DM tipus 1, hauria de tenir alguna repercussió en la qualitat del son d'aquests pacients.

OBJECTIUS

OBJECTIU GENERAL

Aprofundir en l'impacte negatiu de la DM (tipus 1 i tipus 2) en la funció pulmonar i la respiració durant el son.

OBJECTIUS ESPECÍFICS

1. Avaluar, mitjançant proves espiromètriques, la funció pulmonar en pacients amb DM tipus 1 i aprofundir en els principals mecanismes que influeixen en aquesta relació.
2. Avaluar, mitjançant qüestionaris validats, la sensació dispneica en pacients amb DM tipus 2 i comparar-los amb una població de control.
3. Avaluar, mitjançant qüestionaris validats, la sensació dispneica en pacients amb DM tipus 1 i comparar-los amb una població de control.
4. Valorar l'impacte sobre la qualitat del son de la implantació d'un sistema de nansa tancada híbrida en pacients amb DM tipus 1.

METODOLOGIA

1. Visió global de la recerca

El treball actual forma part d'una línia de recerca més extensa que duu a terme el Grup de Recerca en Obesitat, Diabetis i Metabolisme (ODIM) de l'Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLLeida). Durant més de deu anys, aquesta línia ha aportat evidències nombroses de l'impacte negatiu de la DM tipus 2 sobre la funció pulmonar i la respiració nocturna.

2. Quins interrogants quedaven encara oberts?

Els quatre treballs que conformen la tesi intenten donar resposta a diversos interrogants que encara queden oberts: **(i)** les alteracions espiromètriques descrites de manera consistent en la DM tipus 2, estan també presents en els pacients amb DM tipus 1?; **(ii)** la repercussió espiromètrica es tradueix també en una simptomatologia específica en forma de major sensació dispneica?; **(iii)** en els pacients amb DM tipus 1, la instauració d'un sistema de nansa tancada híbrida -que, entre altres efectes, permet reduir la incidència d'hipoglucèmies nocturnes- tindrà un impacte positiu sobre la qualitat del son?

3. Àmbit de la recerca

La recerca s'ha realitzat des dels serveis d'Endocrinologia i Nutrició de dos centres hospitalaris universitaris catalans, l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida i l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Aquest fet respon a la trajectòria laboral de la doctoranda en aquest darrers 5 anys.

4. Tipologia dels estudis

Dos dels estudis que es descriuen a continuació són multicèntrics, tres d'ells són estudis transversals (cas-control) de caràcter prospectiu i el darrer és un estudi prospectiu d'intervenció. En els estudis cas-control ens hem adaptat a les recomanacions de la iniciativa STROBE (de l'anglès *Strengthening the Reporting of Observational Studies in*

Epidemiology) (212).

En tots els estudis, la població de pacients amb DM tipus 2 i DM tipus 1 que s'han inclòs, es correspon amb la que habitualment s'atèn a les consultes externes dels dos centres on s'han realitzat. En la majoria de casos, els controls s'han escollits entre pacients que es controlaven per patologia no metabòlica (per exemple, patologia nodular adrenal no funcionant o patologia nodular de la tiroides no funcionant i sense compromís respiratori), entre els acompanyants presumptament sans presumptament sans, i en alguna ocasió, també entre els treballadors dels centres sanitaris.

5. Criteris d'inclusió

En els treballs que han inclòs pacients amb DM tipus 1, els criteris d'inclusió que s'han utilitzat són: **(i)** homes i dones amb voluntat de participar i que hagin signat el document de consentiment informat; **(ii)** d'origen caucàsic; **(iii)** amb una DM tipus 1 d'almenys 3 anys d'evolució; **(iv)** una edat entre 18 i 70 anys; **(v)** un índex de massa corporal < 30 kg/m²; **(vi)** sense història prèvia de malaltia pulmonar (per exemple, asma bronquial, malaltia pulmonar obstructiva crònica, emfisema, o tos crònica); **(vii)** amb capacitat per realitzar correctament les proves espiromètriques i/o d'entendre les preguntes dels diferents qüestionaris.

En l'estudi on es van incloure pacients amb DM2 es van exigir els mateixos criteris d'inclusió, tret de l'edat (amb un interval de 45-75 anys) i l'IMC (amb un límit superior de 40 kg/m²).

6. Criteris d'exclusió

En tots els casos s'han seguit els següents criteris d'exclusió: **(i)** presa de tractament amb corticoides o tractament broncodilatador; **(ii)** dones gestants o durant els 6 mesos posteriors al part; **(iii)** història d'insuficiència cardíaca; **(iv)** presència d'un goll

multinodular amb compromís de la via aèria; **(v)** patologia mecànica que dificulti de manera significativa la mobilitat; **(vi)** malaltia oncològica, i **(vii)** demència o sospita de deteriorament cognitiu.

7. Origen de les dades utilitzades

Les dades que hem utilitzat en la nostra recerca s'han aconseguit mitjançant l'entrevista amb el pacient i la revisió de la història clínica informatitzada de tots dos centres. A més a més, hem utilitzat els resultats aconseguits amb les exploracions pròpies de cada estudi.

8. Aspectes ètics i de protecció de dades

Els Comitès Ètics d'Investigació amb Medicaments dels dos hospitals participants, Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida (CEIC-1516, CEIC-2173 i CEIC-2536) i Hospital Universitari Sant Joan de Reus (CEIM-173/2019), van aprovar la recerca proposada. Tant els pacients com els controls, en el moment de convidar-los a participar en els diferents estudis, van ser informats des del primer moment dels objectius dels estudis i de les proves que s'havien de realitzar, van poder llegir els fulls d'Informació als Pacients, es van aclarir els possibles dubtes i, finalment, van signar el full de Consentiment Informat. Tots quatre estudis s'han dut a terme d'acord amb les directrius ètiques de la Declaració d'Hèlsinki.

9. Protecció de dades personals

Tota la informació relacionada amb l'estudi s'ha tractat sempre de manera confidencial i s'ha preservat el seu anonimats. En tot moment els directors i la doctoranda han estat compromesos amb el compliment del Reglament 2016/679 del Parlament Europeu i del Consell de 27 d'abril de 2016 de Protecció de Dades (RGPD). És a dir, les dades que es van recollir es van identificar mitjançant un codi que no inclou informació que permeti identificar la persona de la qual s'han obtingut.

10. Càlcul de la mida de la mostra

En el primer dels treballs realitzats (avaluació de la funció pulmonar en pacients amb DM tipus 1) vam seguir la fórmula: $n = [2(Z\alpha + Z\beta)^2 \times s^2] / d^2$, en la qual el nivell d'alfa es va situar en una $p < 0,05$ de dues cues ($Z\alpha$), i el nivell mínim de poder acceptable es va establir en 0,9 ($Z\beta$); com a desviació estàndard del VEF_1 vam utilitzar el 15,6 % del valor teòric, ja que és el que es va detectar en un estudi previ en pacients adults amb DM tipus 1 (84); vam considerar com clínicament significativa una variació del 10 % entre grups en el valor del VEF_1 (d, mida postulada de l'efecte). Per tant, $n = [2(1,96 + 1,28)^2 \times 15,6^2] / 10^2 = 62,2$.

En el segon dels estudis (avaluació de la sensació dispneica en pacients amb DM tipus 2) vam seguir la mateixa fórmula, en la qual vam utilitzar la desviació estàndard de la mMRC d'un altre estudi previ (213) i vam considerar com a clínicament significativa una diferència en la puntuació total del qüestionari entre grups de 0,25 punts sobre un màxim de 4 (d, mida postulada de l'efecte). Per tant, $n = [2(1,96 + 0,84)^2 \times 0,92^2] / 0,25^2 = 203$.

Tant el tercer (avaluació de la sensació dispneica en pacients amb DM tipus 1 de llarga evolució) com el quart estudis (impacte d'un sistema de nansa tancada en la qualitat de el son de pacients amb DM tipus 1) van ser plantejats com estudis pilot, condicionats per la manca d'informació disponible en aquests àmbits de la malaltia, així com per la disponibilitat d'accés a un nombre de pacients limitat.

11. Diagnòstic de DM tipus 1 i DM tipus 2

Per a tots els estudis, com ja s'especifica en el punt 1.2 de la Introducció, hem utilitzat els criteris diagnòstics establerts per l'ADA i l'OMS (1,2).

12. Sistema de nansa tancada híbrida com a tractament de la DM tipus 1

La utilització de la tecnologia ha representat un canvi de paradigma en la cura de la DM tipus 1. L'ús dels sistemes d'ISCI i del MCG s'ha demostrat que millora els resultats glucèmics (reducció de l'HbA_{1c}, augment del temps en un interval de glucèmia adequat i reducció del temps en hipoglucèmia) i psicosocials relacionats amb la diabetis comparats amb el tractament tradicional amb multidosi d'insulina i glucèmies capil·lars. Els sistemes de nansa tancada híbrida actuals han suposat un pas més cap al pàncrees artificial en imitar els sistemes biològics d'alliberament d'insulina en relació amb els nivells de glucosa. Compostos per un ISCI, un MCG i un algoritme de control, estan programats per minimitzar tant les altes com les baixes concentracions de glucosa i aconseguir un millor control glucèmic. El terme híbrid reflecteix la combinació d'administració d'insulina dirigida per l'algoritme i els suplementes d'insulina prandial iniciades per l'usuari. Fins ara, han mostrat ser capaços d'oferir un millor control de la glucosa i de reduir el risc d'hipoglucèmies. A més, eliminen les molèsties associades a la realització de les glucèmies capil·lars i redueixen la càrrega que comporta la malaltia sobre el pacient, ja que la majoria de decisions sobre el tractament insulínic les pren el sistema.

Els sistemes que hem utilitzat en el nostre darrer estudi han estat la infusora Tandem t:slim X2 (Novalab®, Air Liquide Healthcare España) amb sensor Dexcom G6 i tecnologia Control-IQ, i la infusora Rochech Accu-Chek Insight amb sensor Dexcom G6 i algorisme Diabeloop DBLG1 (Diabeloop®, França).

13. Qüestionaris utilitzats

i. L'Escala de Dispnea Modificada del Medical Research Council (mMRC)

Aquesta escala té com a objectiu aconseguir que el pacient gradui quantitativament la seva pròpia dispnea. És una escala que es recomana en l'àmbit clínic per la *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica* (SEPAR) per a l'avaluació de les malalties pulmonars obstructives. Es tracta d'una escala visual, senzilla i molt pràctica, però té com

a limitació que només se centra en una dimensió de la dispnea, que és la magnitud de la tasca realitzada (214). Aquest són els 5 graus que quantifica l'mMRC:

- i. Grau 0: Absència d'ofec excepte en fer exercici intens.
- ii. Grau 1: Sensació d'ofec en caminar molt ràpid o en pujar una pujada poc pronunciada.
- iii. Grau 2: Sensació d'ofec en caminar en pla al mateix pas que altres persones de la seva edat i necessitat de parar a descansar en fer-ho.
- iv. Grau 3: La sensació d'ofec obliga el pacient a parar abans dels 100 m o després de pocs minuts caminant en terreny pla.
- v. Grau 4: Sensació d'ofec en fer esforços del dia a dia com vestir-se o sortir de casa i necessitat de descansar en fer-los.

En la patologia respiratòria, una puntuació situada en els Graus 3 o 4 permet predir el risc d'una hospitalització per exacerbació de la MPOC (215). En la nostra població de pacients amb DM tipus 1 y tipus 2 sense patologia pulmonar hem utilitzat el Grau 2 o superiors com a punt de tall per considerar que el pacient presenta sensació dispneica.

ii. El Qüestionari Respiratori de Saint George (SGRQ)

Es tracta d'un qüestionari que omple el pacient, bastant més complex que l'mMRC, que consta de 76 ítems relatius a tres àrees: símptomes, activitat i impacte de la malaltia a la vida diària (216). L'SGRQ no avalua la dispnea directament però sí mitjançant determinats ítems de l'àrea de símptomes. Vam aconseguir la subllicència per al seu ús per part de BiblioPro; biblioteca virtual de referència científica internacional dels qüestionaris de resultats percebuts pels pacients en espanyol.

iii. L'Índex de Qualitat del Son de Pittsburgh (PSQI)

Aquest índex avalua la qualitat subjectiva del son durant el mes anterior (166). Es tracta

d'un qüestionari de 19 ítems agrupats en set puntuacions de components, cadascun ponderat per igual en una escala de 0 a 3, que tracta els aspectes principals del son (qualitat subjectiva del son, latència del son, durada del son, eficiència del son, trastorns del son, ús de medicaments per dormir i disfuncions diürnes). Els set components es sumen per obtenir una puntuació global de PSQI (rang: 0-21), en què les puntuacions més altes reflecteixen una pitjor qualitat subjectiva del son i una puntuació global de PSQI igual o superior a 5 identifica les persones que dormen malament.

14. Mesura de la funció respiratòria en la DM tipus 1

La prova realitzada va ser una espirometria forçada, realitzada amb un espiròmetre DatoSpir Micro C (Sibelmed; Barcelona, Espanya) sota les directrius proposades per la *European Respiratory Society* (217). Els diferents paràmetres espiromètrics es van mesurar com a percentatge dels valors predits, i van incloure el VEF_1 , la CVF, el FEP, el flux expiratori forçat entre el 25 % i el 75 % de la CVF (FEF₂₅₋₇₅) i la ràtio entre el VEF_1 i la CVF (VEF_1 / CVF). Abans de cada avaluació, es va ensenyar el procediment al subjecte i, posteriorment, se li va demanar que realitzés alguns esforços de pràctica. S'havia d'obtenir un mínim de tres mesures reproduïbles dels participants i es va triar per a l'anàlisi la que produïa la suma més alta de VEF_1 i CVF. D'acord amb la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), es va definir un defecte ventilatori no obstructiu per a una CVF < 80 % del valor previst, amb una relació $VEF_1 / CVF \geq 70$ % (218). Es va definir un VEF_1 anormal com un valor inferior al 80 % del previst. De la mateixa manera, un defecte ventilatori obstructiu es va definir per una ràtio $VEF_1 / CVF < 70$ % del valor previst.

15. Valoració i anàlisi de resultats

Hem utilitzat el paquet estadístic *SPSS.21* per a Windows, versió 27 (Armonk, NY, EUA), i les proves estadístiques habituals. Breument, la distribució normal de les variables s'ha avaluat mitjançant la prova de Shapiro-Wilk. Les dades s'expressen com a mitjana \pm desviació estàndard o mitjana (interval) segons segueixin o no una distribució normal. Les

comparacions entre els dos grups s'han realitzat mitjançant la prova U de Mann-Whitney per a variables quantitatives i la t de Student o la chi-quadrat de Pearson. La relació entre variables contínues es va avaluar mitjançant la prova de correlació de Spearman. S'han dissenyat models de regressió logística multivariable considerant com a variables de confusió aquelles clínicament rellevants i les que en l'estudi bivariat mostraven una relació significativa. Tots els valors de "p" han utilitzat una prova bilateral de significació estadística, amb un nivell de significació de $p < 0,05$. Quan ha estat necessari, hem disposat de l'ajut de la Unitat de Bioestadística i Epidemiologia de l'Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida).

16. Finançament

Part de la recerca (especialment els 2 primers estudis d'aquesta tesi) ha estat possible gràcies al finançament competitiu aconseguit en els darrers anys pel nostre Grup en les convocatòries de l'Instituto de Salud Carlos III (PI12/00803, PI15/00260 i PI18/00964) i el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (*European Regional Development Fund*, Fondos FEDER, "Una manera de hacer Europa"). Laboratoris Menarini Spain S.A. va col·laborar també amb una beca no competitiva al Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida durant el període 2016 a 2019.

17. Política de publicació seguida per la doctoranda

Des de l'inici del treball de Tesi Doctoral ha existit el compromís de procedir a la difusió dels resultats, seguint les vies normalment utilitzades amb aquesta finalitat. És a dir, primer es van presentar a congressos, tant nacionals com internacionals, amb clara preferència per la seva exposició oral i, posteriorment, s'ha remès per a la seva publicació en revistes amb un factor d'impacte alt.

RESULTATS

Estudi 1

EFFECTE DE LA INSULINA SUBCUTÀNIA EN ELS PARÀMETRES DE FUNCIÓ PULMONAR EN PACIENTS AMB DM TIPUS 1: ESTUDI DE CASOS I CONTROLS

Sánchez E*, **Mizab C***, Sauret A, Barbé F, Martí R, López-Cano C, Hernández M, Gutiérrez-Carrasquilla L, Carmona P, González J, Dalmases M, Hernández C, Simó R, Lecube A. Effect of Subcutaneous Insulin on Spirometric Maneuvers in Patients with Type 1 Diabetes: A Case-Control Study. J Clin Med. 2020 Apr 25;9(5):1249.

DOI: 10.3390/jcm9051249.

RESUM

El pulmó no és un òrgan que es descriu dins dels afectats per les complicacions cròniques “clàssiques” de la DM, però cada vegada hi ha més evidència que demostra que, a causa de la seva gran xarxa microvascular, és un òrgan que també és susceptible al desenvolupament de complicacions relacionades amb la DM (64,65). Durant les últimes dècades s’han realitzat múltiples estudis que descriuen els efectes que produeix la microangiopatia diabètica sobre la funció pulmonar, però aquests estudis se centren bàsicament en la DM tipus 2.

Disposem d’escassos estudis dels efectes de la DM tipus 1 sobre la funció pulmonar. Els pocs que hi ha, a més, han inclòs pocs pacients i, la majoria, són en nens i adolescents. Aquests estudis presenten resultats més variables que en la DM tipus 2 i, a vegades, no concloents, però es creu que els efectes sobre el pulmó són similars als que es produeixen en els pacients amb DM tipus 2. Els canvis microangiopàtics i la glicosilació no enzimàtica dels teixits són una causa compartida en la DM tipus 1 i la DM tipus 2, que produeixen un patró restrictiu. També s’ha associat amb la resistència a la insulina i la inflamació de baix grau, afavorides per l’augment de la prevalença de l’obesitat en la DM tipus 1 respecte a la població general (66,67,68). A més, s’ha demostrat que hi ha petites reduccions dels paràmetres de la funció pulmonar quan s’administra insulina inhalada, però amb un efecte no progressiu i que desapareix quan se suspèn el tractament (99). Tot i això, no disposem d’estudis que avaluin si la teràpia amb insulina subcutània és un factor que produeix, de forma independent, una reducció dels paràmetres de funció pulmonar descrita en aquests pacients. Per tant, l’objectiu del present estudi va ser estudiar la funció pulmonar i avaluar l’efecte de la teràpia amb insulina subcutània en els pacients amb DM tipus 1.

Es va dissenyar un estudi de casos i controls, examinant un total de 236 pacients amb DM tipus 1 que assistien a les consultes ambulatories d’endocrinologia en el període comprés

entre juny de 2016 i juny del 2019. Els criteris d'inclusió van ser: DM tipus 1 amb almenys tres anys d'evolució, edat entre 18 i 70 anys, un IMC < 30 kg/m² i absència d'antecedents mèdics de MPOC o asma. Finalment, es van incloure un total de 75 pacients amb DM tipus 1, en tractament tant amb múltiples dosis d'insulina com amb ISCI. Posteriorment, es van reclutar 75 persones sanes com a controls, que eren empleats del centre i familiars dels pacients amb diabetis.

Les principals característiques clíniques de la població d'estudi es mostren en la **Taula 7**.

Taula 7. Principals característiques clíniques i metabòliques dels casos i dels controls inclosos en l'estudi

	DM tipus 1	No DM tipus 1	Interval de confiança (IC 95 %)	p
<i>n</i>	75	75	-	-
<i>Edat (anys)</i>	40,7 ± 12,6	40,2 ± 12,4	-0,5 (-4,6 a 3,5)	0,790
<i>Dones, n (%)</i>	53 (71)	53 (71)	-	1,000
<i>IMC (kg/m²)</i>	24,6 ± 3,7	24,3 ± 3,6	-0,2 (-1,4 a 0,9)	0,632
<i>Perímetre de la cintura (cm)</i>	86,6 ± 12,5	89,5 ± 17,7	2,8 (-2,1 a 7,8)	0,262
<i>Perímetre del coll (cm)</i>	35,6 ± 3,4	36,0 ± 4,5	0,4 (-2,3 a 3,3)	0,742
<i>Teixit adipós visceral (cm²)</i>	94,6 ± 78,6	102,0 ± 88,6	7,3 (-9,6 a 34,4)	0,591
<i>Massa magra corporal</i>	46,8 ± 7,5	47,9 ± 6,1	1,1 (-1,0 a 3,4)	0,293
<i>Ex-fumador, n (%)</i>	13 (17)	10 (13)	-	0,820
<i>Fumador actual, n (%)</i>	11 (15)	12 (16)	-	0,908
<i>Glucosa en dejú (mmol/L)</i>	8,8 ± 3,5	5,9 ± 0,7	-2,9 (-4,0 a -1,9)	< 0,001
<i>HbA_{1c} (%)</i>	7,6 ± 1,1	5,1 ± 0,4	-2,4 (-2,7 a 2,1)	< 0,001
<i>HbA_{1c} (mmol/mol)</i>	59,8 ± 12,4	33,0 ± 4,3	-26,7 (-29,7 a 23,7)	< 0,001
<i>HbA_{1c} ≥ 7, n (%)</i>	52 (69,3)	-	-	-

IMC: índex de massa corporal; HbA_{1c}: hemoglobina glicada; DM: diabetis

A aquesta cohort se li va extreure una analítica general, amb determinació de la glucosa plasmàtica en dejú i l'HbA_{1c}, i es va recollir els antecedents de tabaquisme i d'altres variables clíniques com són: l'edat, el sexe, l'IMC, el temps d'evolució de la DM i la presència de complicacions de DM com la RD i ND. Es va avaluar la funció pulmonar mitjançant espirometria forçada, realitzant tres mesures consecutives i seleccionant la

mesura que va aconseguir valors més elevats de CVF i VEF₁. No es va fer la prova broncodilatadora en l'avaluació de la funció pulmonar. Es va definir, segons les guies del *GOLD*, un patró espiromètric restrictiu amb un CVF < 80 % del valor teòric i una relació VEF₁/CVF ≥ 70 %, i un patró respiratori obstructiu amb un VEF₁/CVF < 70 % (218). També es va definir una VEF₁ anormal quan era inferior al 80 % del valor teòric.

Els paràmetres de funció pulmonar de la població d'estudi es mostren en la **Taula 8**. Es va observar que els pacients amb DM tipus 1 presentaven una CVF més reduïda (95,0 ± 11,9 vs. 99,7 ± 11,0 % del teòric, p = 0,017), un VEF₁ reduït (95,2 ± 12,8 vs. 100,2 ± 10,5 % del teòric, p = 0,015) i un FEP també més reduït (91,7 ± 10,9 vs. 102,9 ± 16,4 % del previst, p = 0,030) comparat amb el grup control. En el grup de pacients amb DM tipus 1 es va veure una prevalença més alta de patró restrictiu (38,9 % vs. 8,7 %, p < 0,001) i un VEF₁ anormal en pacients amb RD (44,4 % vs. 9,4 %, p < 0,001) i en els pacients amb ND (21,6 % vs. 9,6 %, p = 0,045) comparat amb els subjectes sense aquestes complicacions. No es va observar diferències en la prevalença d'un patró ventilatori obstructiu entre els dos grups.

Taula 8. Paràmetres de funció pulmonar en la població d'estudi (casos i controls)

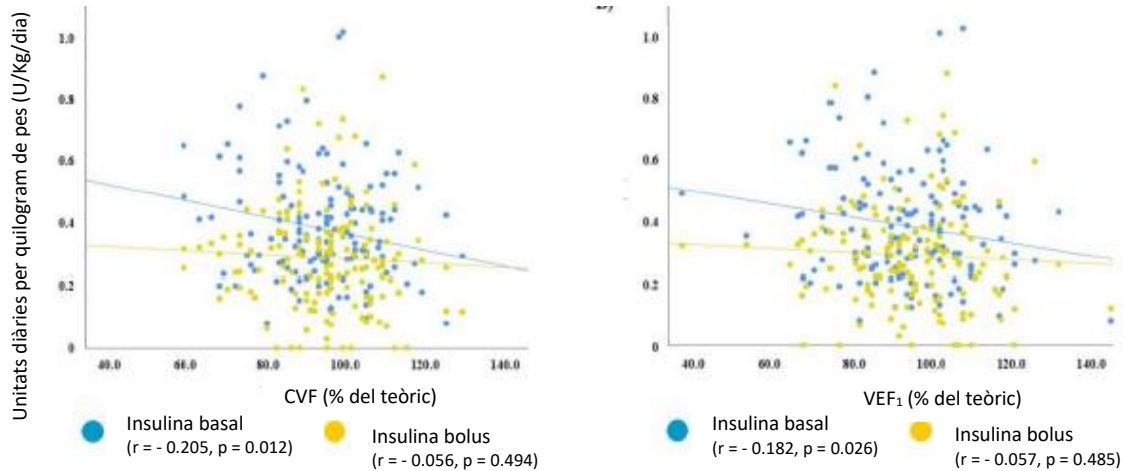
	DM tipus 1	No DM tipus 1	Interval de confiança (IC 95 %)	p
CVF (% del teòric)	95 ± 11,9	99,7 ± 11,0	-4,7 (-8,3 a -1,8)	0,017
VEF ₁ (% del teòric)	95,2 ± 12,8	100,2 ± 10,5	-6,0 (-9,5 a -2,1)	0,015
VEF ₁ /CVF	91,7 ± 11,0	85,1 ± 6,1	6,6 (2,9 a 8,7)	< 0,001
FEP (% del teòric)	91,7 ± 10,9	102,9 ± 16,4	-11,2 (-16,2 a -6,5)	0,030
FEP 25-75 (% del teòric)	87,1 ± 24,1	92,4 ± 23,0	-5,3 (-12,6 a 0,4)	0,288
Patró espiromètric restrictiu	8 (10,7)	0 (0)	-	0,006
VEF ₁ < 80 %, n (%)	8 (10,7)	2 (2,7)	-	0,044
Patró obstructiu, n (%)	1 (1,3)	2 (2,7)	-	0,559

CVF: capacitat vital forçada; VEF₁: volum expiratori en el primer segon; FEP: flux expiratori màxim; DM: diabetis.

Quant a la dosi d'insulina basal (UI/kg/dia) es va observar que es correlacionava de forma

negativa amb la CVF ($r = -0,205$, $p = 0,012$) i el VEF_1 ($r = -0,182$, $p = 0,026$). No es va objectivar aquesta correlació quan es va analitzar la dosi d'insulina en bolus, ni quan s'analitzaven la resta de paràmetres expiratoris (**Figura 12**) (**Taula 9**).

Figura 12. Gràfic que mostra la correlació lineal entre CVF i VEF_1 i les unitats d'insulina basal (punts blaus) i bolus (punts grocs)/Kg de pes. **(A)** CVF (% del teòric), **(B)** VEF_1 (% del teòric)



CVF: capacitat vital forçada; VEF_1 : volum expiratori forçat en el primer segon

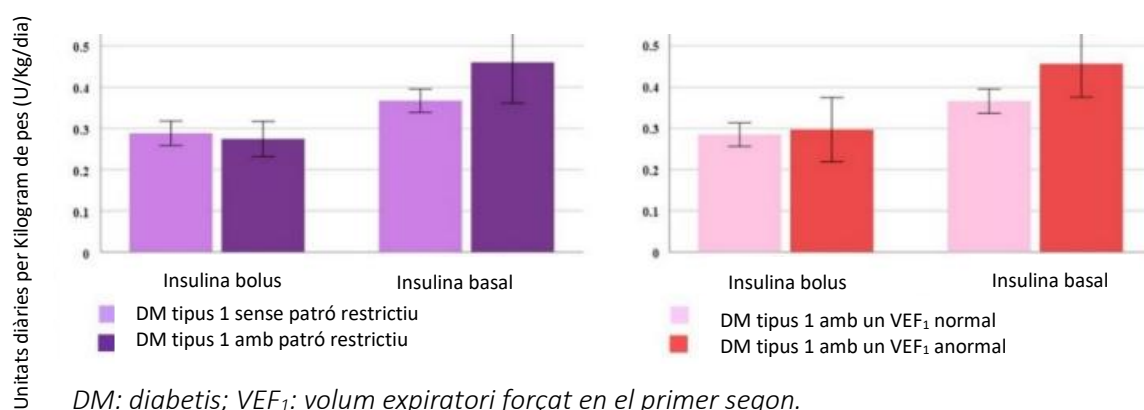
Taula 9. Relació entre els paràmetres de funció pulmonar amb paràmetres clínics en pacients amb DM tipus 1

	CVF (% del teòric)		VEF_1 (% del teòric)		FEP (% del teòric)		FEP 25-75 (% del teòric)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Edat (anys)	-0,042	0,608	-0,003	0,973	-0,076	0,354	-0,084	0,304
HbA _{1c} (%)	-0,001	0,9890	-0,034	0,683	-0,118	0,150	-0,035	0,670
IMC (kg/m ²)	-0,098	0,231	0,019	0,819	0,169	0,039	0,154	0,061
Perímetre de cintura (cm)	-0,311	0,130	-0,144	0,493	-0,177	0,397	0,051	0,808
Teixit adipós visceral (cm ²)	-0,093	0,166	-0,049	0,466	0,036	0,596	0,051	0,952
Dosi total d'insulina (U/kg/dia)	-0,157	0,055	-0,144	0,080	-0,067	0,413	-0,014	0,864
Insulina basal (U/kg/dia)	-0,205	0,012	-0,182	0,026	-0,086	0,297	-0,023	0,778
Insulina bolus (U/kg/dia)	-0,056	0,494	-0,057	0,485	-0,024	0,766	-0,004	0,959

CVF: capacitat vital forçada; VEF_1 : volum expiratori forçat en el primer segon; FEP: flux expiratori màxim; HbA_{1c}: hemoglobina glicada; IMC: índex de massa corporal.

També vam veure que els pacients que presentaven un patró restrictiu i els que tenien un $VEF_1 < 80\%$ rebien una dosi més elevada d'insulina basal que els que mostraven un patró no restrictiu ($0,4 \pm 0,2$ vs. $0,3 \pm 0,1$ U/kg/dia, $p = 0,027$) i els que tenien un $VEF_1 \geq 80\%$ ($0,4 \pm 0,1$ vs. $0,3 \pm 0,1$ U/kg/dia, $p = 0,025$) (**Figura 13**). No hi havia diferències quan s'analitzava la dosi d'insulina en bolus.

Figura 13. Gràfic que mostra les dosis d'insulina basal i bolus en pacients amb DM tipus 1 segons si presenten: (A) patró restrictiu i (B) VEF_1 anormal ($< 80\%$ del teòric)



També s'observa que la dosi d'insulina basal (U/kg/dia), però no altres factors (com els anys d'evolució de la diabetis, la presència de microangiopatia diabètica o el control metabòlic), prediu la presència d'un patró espiromètric restrictiu [OR = 77,1 (3,2-1816,6), $p = 0,007$], i està associada també amb el $VEF_1 < 80\%$ [OR = 29,9 (1,5-562,1), $p = 0,023$], sense que s'observi cap associació amb el patró obstructiu (**Taula 10**).

En conclusió, els pacients amb DM tipus 1 presenten uns paràmetres respiratoris lleugerament reduïts, amb una relació inversa amb la dosi d'insulina basal, però sense relació amb la dosi d'insulina en bolus.

Taula 10. Model de regressió logística multivariable per a la presència d'un patró espiromètric restrictiu i VEF₁ (< 80 % del teòric) en pacients amb DM tipus 1

PATRÓ ESPIROMÈTRIC RESTRICTIU		OR (IC 95 %)	p
Edat (anys)		1,00 (0,95-1,05)	0,964
Anys amb DM tipus 1		1,05 (0,99-1,11)	0,076
Sexe	Dones	Referència	
	Homes	1,58 (0,48-5,21)	0,452
IMC (kg/m ²)		1,00 (0,86-1,17)	0,992
HbA _{1c}	< 7,0 %	Referència	
	≥ 7,0 %	1,75 (0,47-6,54)	0,404
Insulina basal (UI/kg/dia)		77,14 (3,27 a 1816,63)	0,007
Insulina bolus (UI/kg/dia)		0,08 (0,00-2,56)	0,142
Tabaquisme	Mai	Referència	
	Actual	2,56 (0,41-16,00)	0,315
	Exfumador	0,34 (0,02-5,13)	0,439
Retinopatia	No	Referència	
	Sí	1,02 (0,28-3,68)	0,975
Nefropatia	No	Referència	
	Sí	1,04 (0,98-1,11)	0,725
Prova d'Hosmer-Lemeshow			0,975
Àrea sota la corba roc		0,79 (0,69 a 0,9)	< 0,001
VEF₁ < 80 %			
Edat (anys)		1,05 (1,00-1,09)	0,042
Anys amb DM tipus 1		0,99 (0,95-1,04)	0,794
Sexe	Dones	Referència	
	Homes	1,51 (0,52-4,38)	0,451
IMC (kg/m ²)		1,02 (0,89-1,17)	0,741
HbA _{1c}	< 7,0 %	Referència	
	≥ 7,0 %	1,17 (0,36-3,75)	0,798
Insulina basal (UI/kg/dia)		29,93 (1,59-562,81)	0,023
Insulina bolus (UI/kg/dia)		0,74 (0,03-17,48)	0,854
Tabaquisme	Mai	Referència	
	Actual	0,91 (0,22-3,82)	0,892
	Exfumador	0,66 (0,10-4,23)	0,663
Retinopatia	No	Referència	
	Sí	1,81 (0,52-6,3)	0,654
Nefropatia	No	Referència	
	Si	2,02 (0,60-6,84)	0,510
Prova d'Hosmer-Lemeshow			0,510
Àrea sota la corba roc		0,73 (0,62-0,85)	< 0,001

DM: diabetis; OR: odds ratio; IC: interval de confiança; IMC: índex de massa corporal; HbA_{1c}: hemoglobina glicada; VEF₁: volum expiratori forçat en el primer segon.



Effect of Subcutaneous Insulin on Spirometric Maneuvers in Patients with Type 1 Diabetes: A Case-Control Study

Enric Sánchez ^{1,†}, Chadia Mizab ^{1,†}, Ariadna Sauret ¹, Ferran Barbé ^{2,3}, Raquel Martí ¹, Carolina López-Cano ¹, Marta Hernández ¹, Liliana Gutiérrez-Carrasquilla ¹, Paola Carmona ^{2,3}, Jessica González ^{2,3}, Mireia Dalmases ^{2,3}, Cristina Hernández ^{4,5}, Rafael Simó ^{4,5,*} and Albert Lecube ^{1,5,*}

¹ Endocrinology and Nutrition Department, University Hospital Arnau de Vilanova. Obesity, Diabetes and Metabolism (ODIM) Research Group, Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida), University of Lleida. 25198 Lleida, Spain; esanchez@irblleida.cat (E.S.), chadia.mizab@gmail.com (C.M.), ariadnags973@gmail.com (A.S.), rmarti@irblleida.cat (R.M.), karolopezc@gmail.com (C.L.-C.), martahernandezg@gmail.com (M.H.), liligutierrezc@gmail.com (L.G.-C.)

² Respiratory Department. University Hospital Arnau de Vilanova-Santa María. Translational Research in Respiratory Medicine. IRBLleida. University of Lleida. 25198 Lleida, Spain; febarbe.lleida.ics@gencat.cat (F.B.), pcarmona@irblleida.cat (P.C.), jegonzalez.lleida.ics@gencat.cat (J.G.), mdalmases.lleida.ics@gencat.cat (M.D.)

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). 28029 Madrid, Spain

⁴ Endocrinology and Nutrition Department. University Hospital Vall d'Hebron. Diabetes and Metabolism Research Unit. Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). Autonomous University of Barcelona. 08035 Barcelona, Spain; cristina.hernandez@vhir.org

⁵ Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). 28029 Madrid, Spain

* Correspondence: alecube@gmail.com (A.L.); rafael.simo@vhir.org (R.S.); Tel.: +34-973-70-51-83 (A.L.); Fax: +34-973-70-51-89 (A.L.) Tel: +34-934- 89-41-72 (R.S.); Fax: +34-934-89-40-32 (R.S.)

† Enric Sánchez and Chadia Mizab contributed equally to this work.

Received: 27 March 2020; Accepted: 22 April 2020; Published: date

Abstract: In order to compare spirometric maneuvers in adults according to the presence of type 1 diabetes, a case-control study including 75 patients with type 1 diabetes and 75 controls matched by sex, age, and body mass index were designed. In addition, 75 patients with type 1 diabetes were added to examine the potential the impact of subcutaneous insulin therapy on pulmonary function. Lung function measurements were assessed according to the global initiative for chronic obstructive lung disease guidelines. Basal insulin included long-acting insulin analogues and the delivered background insulin in patients with pump therapy. Bolus insulin included rapid-acting insulin analogues and the delivered insulin to cover postprandial hyperglycemias. Patients with type 1 diabetes showed lower spirometric values in comparison to the control group, together with a higher prevalence of forced expiratory volume in the first second (FEV1) <80% (10.7% vs. 2.7%, $p = 0.044$) and restrictive ventilatory pattern (10.7% vs. 0%, $p = 0.006$) The dose of basal insulin

(U/kg/day) showed a negative correlation with forced vital capacity (FVC) ($r = -0.205$, $p = 0.012$) and FEV1 ($r = -0.182$, $p = 0.026$). The optimal cut-off value for identifying patients with a restrictive spirometric pattern was 0.5 U/kg/day of basal insulin. Additionally, basal insulin (U/kg/day) independently predicted the presence of both a restrictive spirometric pattern (OR = 77.1 (3.2 to 1816.6), $p = 0.007$) and an abnormal FEV1 (OR = 29.9 (1.5 to 562.8), $p = 0.023$). In patients with type 1 diabetes, higher basal insulin dosage seems to be related with an impairment of pulmonary function.

Keywords: basal insulin; bolus insulin; lung function; spirometry; type 1 diabetes

1. Introduction

An increasing amount of evidence has been published during the past decade pointing to the deleterious effect of type 2 diabetes on pulmonary function [1]. Despite the fact that it seems unlikely for the lungs to be affected by diabetes, their great vascularization and richness in collagen and elastin fibers make the pulmonary parenchyma a potential target for the diabetes milieu [2]. In truth, the lung is affected by the same histological and physiological disturbances associated with diabetes in other organ systems, such as the thickening of the capillary walls and the alveolar basal membrane [3]. Moreover, lung dysfunction appears more frequently in subjects with poorer metabolic control and who have suffered a longer duration of the disease [4,5]. However, data related to pulmonary function in adult population with type 1 diabetes is still scarce.

Previous studies investigating lung function in patients with type 1 diabetes have been performed on small cohorts, and mainly focused on children and adolescents [6,7]. Although some of them reported normal results [6], the impairment in pulmonary function was recurrently described in this population [7]. Some of the suggested mechanisms underlying lung involvement in type 2 diabetes, such as microangiopathic changes and non-enzymatic glycosylation of tissue proteins are also shared by type 1 diabetes and primarily associated with a restrictive pulmonary pattern [1,8,9]. The alarming increase in the prevalence of obesity among patients with type 1 diabetes also favors the negative impact of insulin resistance and low-grade inflammation on the growth and metabolism of bronchoalveolar epithelium and vascular smooth muscle [1,10]. In fact, hyperinsulinemia increases the proliferation of primary human airway smooth muscle cells and its hyperresponsiveness and contractility upon insulin exposure, and consequently, this association has been proposed as a potential explanation for the positive correlation between incidence of type 1 diabetes and wheezing [11]. Furthermore, small reductions in pulmonary function parameters such as forced expiratory volume in the first second (FEV1) have been shown when insulin is delivered by inhalation, although this effect is not progressive over time and disappears when the treatment is ceased [12–14]. However, no studies have been conducted to determine whether subcutaneous insulin therapy per se is an independent contributing factor for the reduced pulmonary function described in type 1 diabetes. Therefore, we have designed a case-control study comparing spirometric maneuvers in adult individuals according to the presence of type 1 diabetes closely matching the most important variables affecting lung function. Moreover, we have also targeted the potential impact of the characteristics of insulin therapy on pulmonary function.

2. Materials and Methods

2.1. Statement on Ethics

A written informed consent was obtained from all participants and the study was conducted according to the ethical guidelines of the Helsinki Declaration. The human ethics committee from the University Hospital Arnau de Vilanova approved the study (CEIC-1516).

2.2. Design of the Study and Description of the Study Population

In this study we have assessed the influence of type 1 diabetes in lung function following the *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)* guidelines for reporting case-control studies [15]. As changes in FEV1 (% of predicted) were our main variable of interest, we used the following formula for the sample size calculation: $n = (2 \times (Z\alpha + Z\beta)^2 \times s^2) / d^2$, where the alpha level for a two-tailed test was set at $p < 0.05$ ($Z\alpha$) and the minimum acceptable power level was considered to be 0.90 ($Z\beta$), 15.6 was the standard deviation of FEV1 detected in a previous study with adult patients with type 1 diabetes (s) [16], 10% was postulated as a clinically significant difference in FEV1 between the two groups (d) and n is the sample size for each group. Therefore, $n = (2 \times (1.96 + 1.28)^2 \times 15.6^2) / 10^2 = 62.2$.

The study examined a total of 236 Caucasian subjects with type 1 diabetes when attending the outpatient Diabetes Clinic from June 2016 to June 2019 (Supplementary Figure S1). The inclusion criteria were as follows: Type 1 diabetes with at least three years of follow-up, age between 18 and 70 years old, a BMI lower than 30 kg/m² and no medical history of chronic pulmonary disease or asthma. Among the 177 patients who met the inclusion criteria, we excluded 27 for the following reasons: Unwillingness to participate in the study ($n = 8$), concomitant treatment with corticosteroids ($n = 3$), an inability to perform the spirometric maneuvers correctly ($n = 2$), pregnancy ($n = 12$), and heart failure ($n = 2$). Finally, spirometry was performed in 150 subjects under treatment both with multiple daily injections regimens (88%) or insulin pump therapy (12%).

Basal insulin included long-acting insulin analogues (glargine 100 units/mL, glargine 300 units/mL and degludec) and the delivered background insulin in patients with pump therapy. Bolus insulin included rapid-acting insulin analogues (aspart, lispro, and glulisine) and the delivered insulin to cover the increase in blood sugar from meals. Insulin dose was expressed as daily units per kilogram of body weight (U/kg/day).

Diabetic retinopathy was diagnosed when a fundus examination performed by indirect ophthalmoscopy or fundus photographs within at least two years before inclusion revealed microvascular abnormalities. Nephropathy was diagnosed when patients presented at least two determinations of the urinary albumin-to-creatinine ratio > 300 mg/g.

On this basis, 75 patients with type 1 diabetes were recruited for the case-control study. We aimed to select one control for every case. Subsequently, 75 healthy subjects without type 1 diabetes or pulmonary disease were recruited from June 2018 to July 2019 among the employees of our institution and relatives of patients with diabetes. Controls were individually matched to cases by sex, age (within 3-years range), and BMI (within 2.0 kg/m² range). The main clinical features of the case-control study population are displayed in Table 1. Routine laboratory tests were done to evaluate fasting plasma glucose (FPG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c). History of smoking habit (non-smoker/current/former smoker) was recorded. Smokers who stopped smoking ≥ 1 year prior to recruitment were considered former smokers. The Bonora equation [17] was used to estimate visceral adipose tissue and the Hume equation was used to estimate lean body mass [18].

Table 1. Main clinical and metabolic characteristics of participants in the case-control study according to the presence of type 1 diabetes.

	Type 1 Diabetes (n = 75)	Non-Type 1 Diabetes (n = 75)	Mean Difference (95% CI)	p
Age (years)	40.7 ± 12.6	40.2 ± 12.4	-0.5 (-4.6 to 3.5)	0.790
Women, n (%)	53 (71)	53 (71)	-	1.000
Body mass index (kg/m ²)	24.6 ± 3.7	24.3 ± 3.6	-0.2 (-1.4 to 0.9)	0.632
Waist circumference (cm)	86.6 ± 12.5	89.5 ± 17.7	2.8 (-2.1 to 7.8)	0.262
Neck circumference (cm)	35.6 ± 3.4	36.0 ± 4.5	0.4 (-2.3 to 3.3)	0.742
Visceral adipose tissue (cm ²)	94.6 ± 78.6	102.0 ± 88.6	7.3 (-19.6 to 34.4)	0.591
Lean body mass (kg)	46.8 ± 7.5	47.9 ± 6.1	1.1 (-1.0 to 3.4)	0.293
Former smoker, n (%)	13 (17)	10 (13)	-	0.820
Current smoker, n (%)	11 (15)	12 (16)	-	0.908
Fasting glucose (mmol/l)	8.8 ± 3.5	5.9 ± 0.7	-2.9 (-4.0 to -1.9)	<0.001
HbA1c (%)	7.6 ± 1.1	5.1 ± 0.4	-2.4 (-2.7 to -2.1)	<0.001
HbA1c (mmol/mol)	59.8 ± 12.4	33.0 ± 4.3	-26.7 (-29.7 to -23.7)	<0.001
HbA1c ≥7.0%, n (%)	52 (69.3)	-	-	-

Data are expressed as a mean ± SD or n (percentage). HbA1c: glycosylated hemoglobin. Patients with type 1 diabetes showed 17.8 ± 11.9 years from the diagnosis of the disease and were under treatment with 0.3 ± 0.1 U/kg/day of basal insulin and 0.2 ± 0.1 U/kg/day of bolus insulin. The prevalence of chronic complications in patients with type 1 diabetes was: 8.0% diabetic retinopathy, 28% diabetic nephropathy, and 2.6% had suffer an ischemic heart disease.

Following this 1:1 case-control study, and to assess the influence of insulin therapy on lung function of patients with type 1 diabetes, we extended this group to a total of 150 subjects with type 1 diabetes. The main clinical features of the study population are displayed in Table 2.

Table 2. Main clinical and metabolic characteristics of the entire population with type 1 diabetes in which the influence of insulin therapy on lung function was evaluated.

	Type 1 Diabetes (n = 150)
Age (years)	38.6 ± 14.9
Women, n (%)	67 (44.7)
Body mass index (kg/m ²)	24.4 ± 3.8
Waist circumference (cm)	87.5 ± 12.9
Visceral adipose tissue (cm ²)	101.3 ± 83.0
Lean body mass (kg)	49.2 ± 7.9
Former smoker, n (%)	16 (10.6)
Current smoker, n (%)	36 (24.0)

Fasting glucose (mmol/l)	9.9 ± 5.1
HbA1c (%)	8.0 ± 1.6
HbA1c (mmol/mol)	64.0 ± 17.8
HbA1c ≥7.0%, <i>n</i> (%)	107 (71.3)

Data are expressed as mean ± SD or *n* (percentage). HbA1c: glycosylated hemoglobin; BMI: body mass index. This population showed 17.2 ± 12.1 years from the diagnosis of the disease and were under treatment with 0.3 ± 0.1 U/kg/day of basal insulin and 0.2 ± 0.1 U/kg/day of bolus insulin. The prevalence of chronic complications in patients with type 1 diabetes was: 12.0% diabetic retinopathy, 34.0% diabetic nephropathy, and 4.6% had suffer an ischemic heart disease.

2.3. Measurement of Lung Function

Forced spirometry was executed using a portable ultrasonic spirometer (Datospir®, Sibelmed, Barcelona, Spain). Lung function tests were performed in accordance with the American Thoracic Society and European Respiratory Society Guidelines [19]. Participants were required to complete at least three reproducible measurements, and the output that produced the highest total of forced vital capacity (FVC) and FEV1 was selected for analysis. A bronchodilator test was not done in the assessment of lung function. Predicted values based on the European Respiratory Society criteria were used [19]. The spirometric parameters were measured as a percentage of the predicted values, and included FVC, FEV1, the ratio between them (FEV1/FVC), peak expiratory flow (PEF), and forced expiratory flow at 25–75% of the pulmonary volume (FEF25–75%).

A restrictive spirometric pattern was defined by FVC < 80% of the predicted value with a FEV1/FVC ratio ≥ 70%, with a flow–volume curve showing a convex pattern [20]. An abnormal FEV1 was defined as a value lower than 80% of that predicted. An obstructive spirometric pattern, a disproportionate reduction of maximal airflow in relation to the maximal volume that can be displaced from the lung, was also identified by a ratio FEV1/FVC <70% [21].

2.4. Statistical Analysis

The normal distribution of variables was evaluated using the Shapiro-Wilk test. Data were expressed either as the mean ± standard deviation (SD) or the absolute number (percentage). Comparisons between groups were performed using the Student’s *t* test for continuous variables, and the Pearson’s chi-squared for categorical variables. Fischer’s exact test was used when cells had expected values of zero. The relationship between continuous variables was assessed by the Pearson’s linear correlation test, in which coefficients of 0–0.19, 0.2–0.39, 0.4–0.59, 0.6–0.79, and 0.8–1.0 indicate very weak, weak, moderate, strong, and very strong correlations, respectively. Three multivariable logistic regression models for the presence of a restrictive spirometric pattern, an abnormal FEV1 (FEV1 < 80% of predicted), and an obstructive spirometric pattern for cohort development were done including the following confounding variables in the analysis: baseline clinical variables that could affect pulmonary function (age, sex, BMI, and smoking habit), variables associated with type 1 diabetes (HbA1c, presence of retinopathy or nephropathy, and time from diagnosis) and variables associated with lung volumes in univariate analysis (insulin dosage). Model calibration was assessed using the Hosmer–Lemeshow test of fit and the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve. The accuracy of basal insulin therapy as a measurement of interest in discriminating diseased subjects (patients with any spirometric pattern) from cases without any spirometric pattern was evaluated using a univariate logistic regression to derive the ROC

curve analysis. A complete sensitivity/specificity report and calculating Youden J statistic was used. All “*p*” values were based on a two-sided test of statistical significance. Significance was accepted at the level of *p* < 0.05. The statistical analyses were performed using SPSS statistical package (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY, USA).

3. Results

The main pulmonary variables of the study population are presented in Table 3. Patients with type 1 diabetes showed lower FVC (95.0 ± 11.9 vs. 99.7 ± 11.0% of predicted, *p* = 0.017), lower FEV1 (95.2 ± 12.8 vs. 100.2 ± 10.5% of predicted, *p* = 0.015) and PEF (91.7 ± 10.9 vs. 102.9 ± 16.4% of predicted, *p* = 0.030) in comparison to the control group. In addition, a higher prevalence of subjects with a restrictive ventilatory pattern (10.7% vs. 0%, *p* = 0.006) and FEV1 < 80% (10.7% vs. 2.7%, *p* = 0.044) were also present in patients with type 1 diabetes than in control subjects. However, no differences in the prevalence of an obstructive ventilatory pattern were observed between groups.

Table 3. Main pulmonary function variables and breathing patterns of the study population according to the presence of type 1 diabetes.

	Type 1 Diabetes (<i>n</i> = 75)	Non-Type 1 Diabetes (<i>n</i> = 75)	Mean Difference (95% CI)	<i>p</i>
FVC (% predicted)	95.0 ± 11.9	99.7 ± 11.0	−4.7 (−8.3 to −1.8)	0.017
FEV1 (% predicted)	95.2 ± 12.8	100.2 ± 10.5	−6.0 (−9.5 to −2.1)	0.015
FEV1/FVC	91.7 ± 11.0	85.1 ± 6.1	6.6 (2.9 to 8.7)	<0.001
PEF (% predicted)	91.7 ± 10.9	102.9 ± 16.4	−11.2 (−16.2 to −6.5)	0.030
FEF25-75% (% predicted)	87.1 ± 24.1	92.4 ± 23.0	−5.3 (−12.6 to 0.4)	0.288
Restrictive spirometric pattern ‡, <i>n</i> (%)	8 (10.7)	0 (0)	–	0.006
FEV1 < 80%, <i>n</i> (%)	8 (10.7)	2 (2.7)	–	0.044
Obstructive spirometric pattern, <i>n</i> (%)	1 (1.3)	2 (2.7)	–	0.559

Data are expressed as mean ± SD or *n* (percentage). FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expired volume in the first second; PEF: peak expiratory flow; FEF25–75%: forced expiratory flow at 25–75% of the pulmonary volume. Value expressed as a percentage of the predicted value.

In the entire population of patients with type 1 diabetes, a greater prevalence of a restrictive ventilatory pattern (38.9% vs. 8.7%, *p* < 0.001) and abnormal FEV1 (44.4% vs. 9.4%, *p* < 0.001) appeared among those with the diagnosis of diabetic retinopathy in comparison to subjects free of this complication. Additionally, a higher percentage of subjects with an abnormal FEV1 pattern were observed among those patients with diabetic nephropathy (21.6% vs. 9.6%, *p* = 0.045). Regarding to the ischemic heart disease, no differences among respiratory patterns were observed.

In the univariate analysis, the dose of basal insulin (U/kg/day) showed a negative and significant correlation with FVC (*r* = −0.205, *p* = 0.012) and FEV1 (*r* = −0.182, *p* = 0.026). These correlations were classified as “weak” and “very weak,” respectively. This relationship disappeared when the dose of bolus insulin was evaluated (Figure 1). The other available spirometric parameters did not correlate with basal or bolus insulin therapy (Table 4). In parallel, patients with type 1 diabetes and a restrictive ventilatory pattern, as well as those with FEV1 < 80%, were treated with significantly

higher doses of basal insulin in comparison to patients with a non-restrictive pattern (0.4 ± 0.2 vs. 0.3 ± 0.1 U/kg/day, $p = 0.027$) or FEV1 $\geq 80\%$ (0.4 ± 0.1 vs. 0.3 ± 0.1 U/kg/day, $p = 0.025$) (Figure 2). However, no differences were detected in the daily dose of bolus insulin between patients with and without a restrictive pattern (0.2 ± 0.08 vs. 0.2 ± 0.1 U/kg/day, $p = 0.735$) or with and without a FEV < 80 (0.2 ± 0.1 vs. 0.2 ± 0.1 U/kg/day, $p = 0.750$).

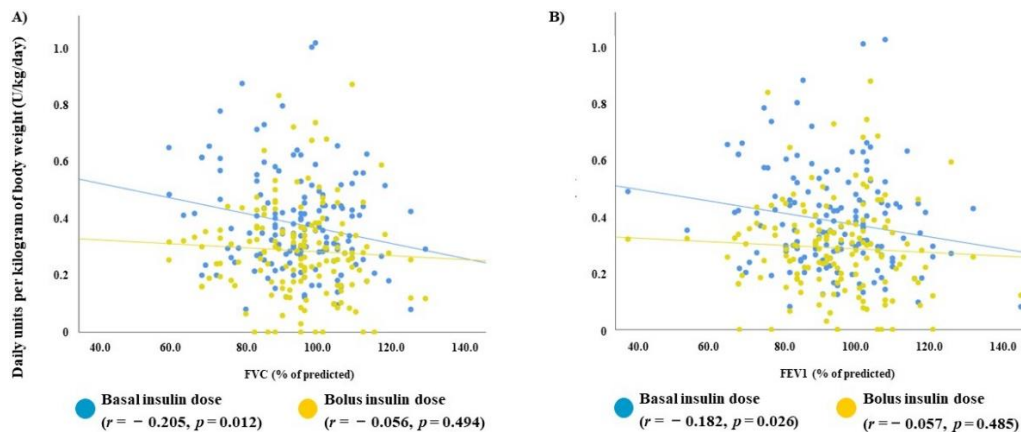


Figure 1. Scatter plot showing the linear correlation between pulmonary parameters (forced vital capacity and forced expiratory volume in the first second) and daily units per kilogram of body weight (U/kg/day) of basal (blue circle) and bolus (yellow circle) insulin. (A) FVC (% of predicted), (B) FEV1 (% of predicted)

Table 4. Bivariate correlation between pulmonary parameters and relevant medical information in patients with type 1 diabetes.

	FVC		FEV1		PEF		FEF 25–75	
	(% Predicted)		(% Predicted)		(% Predicted)		(% Predicted)	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Age (years)	-0.042	0.608	-0.003	0.973	-	0.354	-	0.304
					0.076		0.084	
HbA1c (%)	-0.001	0.989	-0.034	0.683	-	0.150	-	0.670
					0.118		0.035	
Body mass index (kg/m ²)	-0.098	0.231	0.019	0.819	0.169	0.039	0.154	0.061
Waist circumference (cm)	-0.311	0.130	-0.144	0.493	-	0.397	0.051	0.808
					0.177			
Visceral AT (cm ²)	-0.093	0.166	-0.049	0.466	0.036	0.596	-	0.952
							0.004	
TDD of insulin (U/kg/day)	-0.157	0.055	-0.144	0.080	-	0.413	-	0.864
					0.067		0.014	
Basal insulin dose	-0.205	0.012	-0.182	0.026	-	0.297	-	0.778

(U/kg/day)					0.086		0.023	
Bolus insulin dose	-0.056	0.494	-0.057	0.485	-	0.766	-	0.959
(U/kg/day)					0.024		0.004	

TDD: total daily dose.

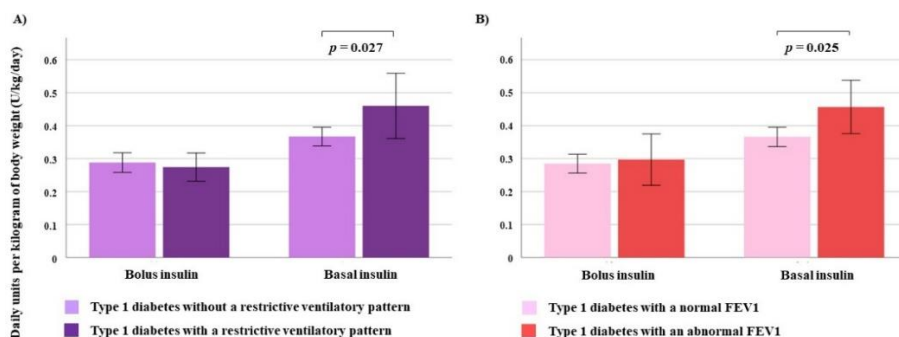


Figure 2. Plot showing the basal-bolus insulin therapy in patients with type 1 diabetes according to: (A) a restrictive ventilatory pattern and (B) an abnormal (<80% of predicted) forced expiratory volume in the first second.

According to ROC analysis, the optimal cut-off value for identifying patients with a restrictive spirometric pattern was 0.5 U/kg/day of basal insulin. At this point, the area under the ROC was 0.62 (0.47 to 0.77) with a sensitivity of 36.8% and a specificity of 90.1%. The ROC analysis also revealed that the best cut-off point for detecting patients with abnormal FEV1 was 0.4 U/kg/day of basal insulin. At this dosage, the area under the ROC was 0.65 (0.52 to 0.79) with a sensitivity of 66.7% and a specificity of 65.1%.

Finally, the multivariable logistic regression model exhibited that basal insulin (U/kg/day) (OR = 77.1 (3.2 to 1816.6), $p = 0.007$), but not years from date of diagnosis, the presence of microangiopathic complications, or data related with metabolic control, independently predicted the presence of a restrictive spirometric pattern (Table 5). In the same way, basal insulin (U/kg/day) appeared to be associated with FEV < 80% (OR = 29.9 (1.5 to 562.1), $p = 0.023$). In the third model, basal insulin (U/kg/day) was not associated with the presence of the obstructive spirometric pattern ($p = 0.647$).

Table 5. A multivariable logistic regression model for the presence of a restrictive spirometric pattern and an abnormal (<80% of predicted) forced expiratory volume in the first second in patients with type 1 diabetes.

Restrictive Spirometric Pattern		OR (95% CI)	p Value
Age (years)		1.00 (0.95 to 1.05)	0.964
Years with type 1 diabetes		1.05 (0.99 to 1.11)	0.076
Sex	Women	Reference	
	Men	1.58 (0.48 to 5.21)	0.452
Body mass index (kg/m ²)		1.00 (0.86 to 1.17)	0.992
HbA1c	<7.0%	Reference	
	≥7.0%	1.75 (0.47 to 6.54)	0.404
Basal insulin (U/kg/day)		77.14 (3.27 to 1816.63)	0.007
Bolus insulin (U/kg/day)		0.05 (0.00 to 2.56)	0.142
Smoking habit	Never	Reference	

	Current	2.56 (0.41 to 16.00)	0.315
	Former	0.34 (0.02 to 5.13)	0.439
Retinopathy	No	Reference	
	Yes	1.02 (0.28 to 3.68)	0.975
Nephropathy	No	Reference	
	Yes	1.04 (0.98 to 1.11)	0.725
Hosmer–Lemeshow test of fit			0.975
Area under the ROC curve		0.79 (0.69 to 0.90)	<0.001
FEV1 < 80%			
Age (years)		1.05 (1.00 to 1.09)	0.042
Years with type 1 diabetes		0.99 (0.95 to 1.04)	0.794
Sex	Women	Reference	
	Men	1.51 (0.52 to 4.38)	0.451
Body mass index (kg/m ²)		1.02 (0.89 to 1.17)	0.741
HbA1c	<7.0%	Reference	
	≥7.0%	1.17 (0.36 to 3.75)	0.798
Basal insulin (U/kg/day)		29.93 (1.59 to 562.81)	0.023
Bolus insulin (U/kg/day)		0.74 (0.03 to 17.48)	0.854
Smoking habit	Never	Reference	
	Current	0.91 (0.22 to 3.82)	0.892
	Former	0.66 (0.10 to 4.23)	0.663
Retinopathy	No	Reference	
	Yes	1.81 (0.52 to 6.30)	0.654
Nephropathy	No	Reference	
	Yes	2.02 (0.60 to 6.84)	0.510
Hosmer–Lemeshow test of fit			0.195
Area under the ROC curve		0.73 (0.62 to 0.85)	<0.001

4. Discussion

The current study reinforces the evidence that patients with type 1 diabetes suffer lung impairment in comparison to control subjects. This dysfunction is characterized by a restrictive spirometric pattern and appears to be related to higher doses of subcutaneous basal insulin. Moreover, respiratory patterns were associated with the presence of diabetic microangiopathy. However, the deleterious impact on pulmonary function is not related with metabolic control unlike in the case of those patients with type 2 diabetes [22]. As far as we know, no human studies linking subcutaneous insulin treatment and pulmonary dysfunction in type 1 diabetes have been published.

The prevalence of self-reported respiratory diseases in patients with type 1 diabetes (emphysema, chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, and asthma) has been established to be of 26%, with an odds ratio of 1.62 (CI: 1.36-1.93) developing lung-related complications, compared to those subjects without diabetes [23]. In 1984, Schnapf et al. demonstrated the presence of a restrictive spirometric pattern in 21 patients with insulin-dependent diabetes mellitus and severe limited joint mobility, suggesting that this could be due to decreased lung compliance or restriction of chest wall expansion [24]. Similarly, results from the Study of Health in Pomerania also described a restrictive type of lung disease in 73 patients with type 1 diabetes, pointing to widespread collagen and elastin abnormalities as a main etiopathogenic mechanism [25]. In this way, skin autofluorescence, -a surrogate measurement of advanced glycation end products, has been related to a significant decrease in FVC and FEV1 values in subjects with prediabetes and type 2 diabetes [8].

Previous studies in adult populations have also demonstrated a reduction of pulmonary diffusion capacity for carbon monoxide (DLCO) in patients with type 1 diabetes that could be ascribed to a lower pulmonary capillary blood volume and an impairment in the regulation of pulmonary blood flow at the microvascular level [26]. In fact, DLCO was decreased in patients with type 1 diabetes under standard versus intensive treatment, in patients with complications in comparison with those without complications, and in patients with cardiac autonomic nervous system dysfunction versus those without it [27]. In addition, microcirculatory damage has also been shown to contribute to the depressed central chemosensitivity to hypercapnia described in patients with type 1 diabetes [28]. Moreover, a significant decrease in DLCO and reductions in FVC and FEV1 measurements has been associated with renal disease in patients with type 1 diabetes suggesting the same mechanism of action for both complications [16]. Our data confirms the relationship between renal and lung disease in patients with type 1 diabetes, but also adds a new association between the spirometric respiratory pattern and retinopathy that has not been previously recognized.

Our results failed to find a significant impact of standard glycemic control, measured by HbA1c, in the pulmonary function of patients with type 1 diabetes. This result contradicts the results of Schnack et al. who described a clear correlation of pulmonary function tests with HbA1c measurements in 39 patients with long-standing type 1 diabetes [16]. Similarly, in children with type 1 diabetes inconsistent results have been obtained, with some studies favoring the role of metabolic control on pulmonary function and others showing an absolute lack of association between them [9,25].

A deleterious effect of insulin therapy has been earlier related with short-acting human insulin powder taken by oral inhalation [12–14]. Technosphere insulin is associated with lower risk of hypoglycemia and weight gain compared with insulin aspart, but dry cough 10 min after inhalation has been described by 24–33% of patients. Inhaled insulin also shows small declines from baseline in all parameters of pulmonary function within the first 3 months that resolve 4 weeks after discontinuation [12–14]. In this way, a decline equal or higher than $\geq 15\%$ occurred in 6% of Technosphere insulin treated subjects compared to 3% of comparator-treated subjects [13,14]. The exact mechanisms of lung dysfunction after insulin inhalation are unclear, but animal studies described the formation of amyloid aggregates and the induction of mitochondrial dysfunction leading to a significant impairment in pulmonary air flow [29].

Apart from a direct effect of insulin on lung function, our data also point to higher doses of long-acting subcutaneous insulin as one of the factors may be related to this deleterious outcome. In the Copenhagen City Heart Study, which comprised 68 patients with type 1 diabetes and 323 patients with type 2 diabetes, pulmonary injury assessed through FEV1 and FVC was somewhat more pronounced in those treated with insulin in comparison with those treated with diet or oral agents [30]. However, this finding was attributed to the severity and duration of diabetes rather than to the insulin itself. The hyperinsulinemic consequences in airway structure and function engage the increased proliferation of primary human airway smooth muscle cells, the induction of collagen release and deposition, and a significant increase in airway hyperresponsiveness. These actions are mediated by the activation of the PI3/Akt- β -catenin axis which in an insulin-dependent manner leads to a procontractile and profibrotic phenotype, developing combined changes between restrictive and obstructive patterns of pulmonary function [11]. Our study identified the daily dose of basal insulin, but not of bolus insulin, as an independent factor for the presence of both a restrictive spirometric pattern and abnormal FEV1, suggesting that only the pharmacologic steady-state accumulation of insulin favors the injurious effect on the lung. Furthermore, the best cut-off points

for detecting patients with a restrictive spirometric pattern and an abnormal FEV1 were 0.5 and 0.4 U/kg/day of basal insulin, respectively. However, it should not be forgotten that the established correlation between basal insulin dose and lung function in our study should be classified as weak or very weak. The association between type 1 diabetes and lung involvement is not a novelty [21,31]. In a population-based patient-centric data from The Netherlands, the use of asthma medication during the first 5 years after the diagnosis of type 1 diabetes was significantly higher than in a reference cohort with the same age and gender (23.2% vs. 18.3%) after the onset of diabetes [31]. In a cross-sectional study that included 196 patients with type 2 diabetes, Vargas et al. compared lung function between those receiving metformin or insulin secretagogues [32]. After adjustment for metabolic control and the duration of the disease, patients under treatment with therapies favoring hyperinsulinemia showed significantly higher differences from the expected values of FVC compared with those treated with metformin. In addition, as type II alveolar cells express insulin receptors that favor surfactant synthesis, the role of insulin resistance in initiating lung abnormalities also needs to be considered [33]. The measurement of daily insulin dose as a ratio per body weight may be a better indicator of insulin resistance than other biomarkers such as BMI, waist circumference or total daily insulin dose. In addition, the estimated visceral adiposity was not related with pulmonary function parameters in our cohort. In obese women without diabetes insulin resistance was recognized as an independent predictor of altered airway resistance [34]. Overweightness and obesity continue to be prevalent among individuals with type 1 diabetes and emerging evidence suggests that obesity contributes to insulin resistance and is a catalyst for cardiometabolic complications in type 1 diabetes [10].

The long-term clinical sequels of the slight decrease in lung function for our population of patients with type 1 diabetes needs to be elucidated. Nevertheless, similar decrements of FEV1 values have been identified as an independent risk factor for all-cause mortality after only 7-years follow-up in patients with type 2 diabetes from the Fremantle Diabetes Study [35].

This study has some limitations that need to be considered. Certainly, the cross-sectional nature of the study does not allow us to establish causality. However, our results point to the lung function impairment as an unsuspected complication in patients with type 1 diabetes, especially in those who need higher doses of basal insulin. Second, we have no direct measures of insulin resistance to assert the association of this condition with lung dysfunction in type 1 diabetes. Third, although the sample size is relatively small, our study collects lung function data in the largest cohort of patients with type 1 diabetes evaluated so far.

5. Conclusions

In summary, patients with type 1 diabetes display a slight reduction in lung function measurements. Basal, but not bolus, insulin dose according to body weight seems to be related with the worst lung function present in this population. More in-depth studies are needed to confirm the deleterious effect and to explore the potential mechanisms implicated in the negative impact of subcutaneous basal insulin on the lung.

Supplementary Materials: The following are available online at www.mdpi.com/xxx/s1, Figure S1. Flow chart of the study population.

Author Contributions: E.S., C.M., and A.S. recruited patients, collected and analyzed data, wrote the first draft of the manuscript, and had final approval of the version for publication; F.B. supervised the research, interpreted data, and critically reviewed the draft of the article; M.D. collected and analyzed data, and critically reviewed the draft of the article; R.M., C.L.C., M.H., and L.G.C. recruited patients, collected data, and

contributed to the discussion; P.C., J.G., and M.D. collected and analyzed data, and contributed to the discussion; C.H. and R.S. designed the study, supervised the statistical analysis, interpreted data, critically revised draft of the article, and had final approval of the version for publication; A.L. designed the study, supervised the research, analyzed and interpreted data, and wrote the manuscript.

Funding: This work was partially supported by grants from the Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigación Sanitaria PI12/00803, PI15/00260 and PI18/00964), and European Union (European Regional Development Fund, Fondo Europeo de Desarrollo Regional, “Una manera de hacer Europa”), and Menarini Spain S-A. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas and CIBER de Enfermedades Respiratorias are initiatives of the Instituto de Salud Carlos III. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Lecube, A.; Simó, R.; Pallayova, M.; Punjabi, N.M.; López-Cano, C.; Turino, C.; Hernández, C.; Barbé, F. Pulmonary function and sleep breathing: Two new targets for type 2 diabetes. *Endocr. Rev.* **2017**, *38*, 550–573.
2. Sampol, G.; Lecube, A. Type 2 diabetes and the lung: A bidirectional relationship. *Endocrinol. Nutr.* **2012**, *59*, 95–97.
3. Nicolaie, T.; Zavoianu, C.; Nuta, P. Pulmonary involvement in diabetes mellitus. *Rom. J. Intern. Med.* **2003**, *41*, 365–374.
4. Davis, T.M.; Knuiman, M.; Kendall, P.; Vu, H.; Davis, W.A. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2000**, *50*, 153–159.
5. Yeh, H.C.; Punjabi, N.M.; Wang, N.Y.; Pankow, J.S.; Duncan, B.B.; Cox, C.E.; Selvin, E.; Brancati, F.L. 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.
6. Verrotti, A.; Verini, M.; Chiarelli, F.; Verdesca, V.; Misticoni, G.; Morgese, G. Pulmonary function in diabetic children with and without persistent microalbuminuria. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **1993**, *21*, 171–176.
7. Martín-Frías, M.; Lamas, A.; Lara, E.; Alonso, M.; Ros, P.; Barrio, R. Pulmonary function in children with type 1 diabetes mellitus. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **2015**, *28*, 163–169.
8. Sánchez, E.; Lecube, A.; Betriu, À.; Hernández, C.; López-Cano, C.; Gutiérrez-Carrasquilla, L.; Kerkeni, M.; Yeramian, A.; Purroy, F.; Pamplona, R.; et al. Subcutaneous advanced glycation end-products and lung function according to glucose abnormalities: The ILERVAS Project. *Diabetes Metab.* **2019**, *45*, 595–598.
9. Pieniawska, A.; Horodnicka-Józwa, A.; Petriczko, E.; Walczak, M. Evaluation of respiratory function tests in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* **2012**, *18*, 15–20.
10. Corbin, K.D.; Driscoll, K.A.; Pratley, R.E.; Smith, S.R.; Maahs, D.M.; Mayer-Davis, E.J. Advancing Care for Type 1 Diabetes and Obesity Network (ACTION). Obesity in Type 1 Diabetes: Pathophysiology, Clinical Impact, and Mechanisms. *Endocr. Rev.* **2018**, *39*, 629–663.
11. Singh, S.; Bodas, M.; Bhatraju, N.K.; Pattnaik, B.; Gheware, A.; Parameswaran, P.K.; Thompson, M.; Freeman, M.; Mabalirajan, U.; Gosens, R.; et al. Hyperinsulinemia adversely affects lung structure and function. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **2016**, *310*, L837–L845.
12. Alabraba, V.; Farnsworth, A.; Leigh, R.; Dodson, P.; Gough, S.C.; Smyth, T. Exubera inhaled insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: The first 12 months. *Diabetes Technol. Ther.* **2009**, *11*, 427–430.
13. Raskin, P.; Heller, S.; Honka, M.; Chang, P.C.; Boss, A.H.; Richardson, P.C.; Amin, N. Pulmonary function over 2 years in diabetic patients treated with prandial inhaled Technosphere Insulin or usual anti-diabetes treatment: A randomized trial. *Diabetes Obes. Metab.* **2012**, *14*, 163–173.

14. Bode, B.W.; McGill, J.B.; Lorber, D.L.; Gross, J.L.; Chang, P.C.; Bregman, D.B. Affinity 1 Study Group. Inhaled Technosphere Insulin Compared with Injected Prandial Insulin in Type 1 Diabetes: A Randomized 24-Week Trial. *Diabetes Care* **2015**, *38*, 2266–2273.
15. Von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Lancet* **2007**, *370*, 1453–1457.
16. Schnack, C.; Festa, A.; Schwarzmaier-D’Assie, A.; Haber, P.; Scherthaner, G. Pulmonary dysfunction in type 1 diabetes in relation to metabolic long-term control and to incipient diabetic nephropathy. *Nephron* **1996**, *74*, 395–400.
17. Bonora, E.; Micciolo, R.; Ghiatas, A.A.; Lancaster, J.L.; Alyassin, A.; Muggeo, M.; DeFronzo, R.A. Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements? *Metabolism* **1995**, *44*, 1617–1625.
18. Hume, R. Prediction of lean body mass from height and weight. *J. Clin. Pathol.* **1966**, *19*, 389–391.
19. Miller, M.R.; Hankinson, J.; Brusasco, V.; Burgos, F.; Casaburi, R.; Coates, A.; Crapo, R.; Enright, P.; van der Grinten, C.P.; Gustafsson, P.; et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* **2005**, *26*, 319–338.
20. Backman, H.; Eriksson, B.; Hedman, L.; Stridsman, C.; Jansson, S.A.; Sovijärvi, A.; Lindberg, A.; Rönmark, E.; Lundbäck, B. Restrictive spirometric pattern in the general adult population: Methods of defining the condition and consequences on prevalence. *Respir. Med.* **2016**, *120*, 116–123.
21. Vogelmeier, C.F.; Criner, G.J.; Martinez, F.J.; Anzueto, A.; Barnes, P.J.; Bourbeau, J.; Celli, B.R.; Chen, R.; Decramer, M.; Fabbri, L.M.; et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017. Report. GOLD Executive Summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, *195*, 557–582.
22. Van den Borst, B.; Gosker, H.R.; Zeegers, M.P.; Schols, A.M.W.J. Pulmonary function in diabetes: A meta-analysis. *Chest* **2010**, *138*, 393–406.
23. George, C.; Ducatman, A.M.; Conway, B.N. Increased risk of respiratory diseases in adults with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2018**, *142*, 46–55.
24. Schnapf, B.M.; Banks, R.A.; Silverstein, J.H.; Rosenbloom, A.L.; Chesrown, S.E.; Loughlin, G.M. Pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus with limited joint mobility. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1984**, *130*, 930–932.
25. van Gent, R.; Brackel, H.J.; de Vroede, M.; van der Ent, C.K. Lung function abnormalities in children with type I diabetes. *Respir. Med.* **2002**, *96*, 976–978.
26. Stubbe, B.; Schipf, S.; Schäper, C.; Felix, S.B.; Steveling, A.; Nauck, M.; Völzke, H.; Wallaschofski, H.; Friedrich, N.; Ewert, R.; et al. Influence of Type 1 Diabetes Mellitus on Pulmonary Function and Exercise Capacity - Results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **2017**, *125*, 64–69.
27. Pitocco, D.; Santangeli, P.; Fuso, L.; Zaccardi, F.; Longobardi, A.; Infusino, F.; Incalzi, R.A.; Lanza, G.A.; Crea, F.; Ghirlanda, G. Association between reduced pulmonary diffusing capacity and cardiac autonomic dysfunction in Type 1 diabetes. *Diabet. Med.* **2008**, *25*, 1366–1369.
28. Fuso, L.; Paladini, L.; Pitocco, D.; Musella, T.; Contu, C.; Maugeri, L.; Santamaria, A.P.; Varone, F.; Ghirlanda, G.; Antonelli Incalzi, R. Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide: A marker of depressed hypercapnic drive in type 1 diabetes mellitus? *Diabet. Med.* **2011**, *28*, 1407–1411.
29. Lasagna-Reeves, C.A.; Clos, A.L.; Midoro-Hiriuti, T.; Goldblum, R.M.; Jackson, G.R.; Kaye, R. Inhaled insulin forms toxic pulmonary amyloid aggregates. *Endocrinology* **2010**, *151*, 4717–4724.
30. Lange, P.; Groth, S.; Kastrop, J.; Mortensen, J.; Appleyard, M.; Nyboe, J.; Jensen, G.; Schnohr, P. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur. Respir. J.* **1989**, *2*, 14–19.

31. Ahmadizar, F.; Souverein, P.C.; Arets, H.G.; de Boer, A.; Maitland-van der Zee, A.H. Asthma related medication use and exacerbations in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Pulmonol.* **2016**, *51*, 1113–1121.
32. Vargas, H.A.; Rondón, M.; Dennis, R. Pharmacological treatment and impairment of pulmonary function in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Biomedica* **2016**, *36*, 276–284.
33. Shapiro, D.L.; Livingston, J.N.; Maniscalco, W.M.; Finkelstein, J.N. Insulin receptors and insulin effects on type II alveolar epithelial cells. *Biochim. Biophys. Acta* **1986**, *885*, 216–220.
34. 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.
35. Davis, W.A.; Knuiman, M.; Kendall, P.; Grange, V.; Davis, T.M. Fremantle Diabetes Study. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* **2004**, *27*, 752–757.

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Estudi 2

AVALUACIÓ DE LA SENSACIÓ DISPNEICA EN PACIENTS AMB DM TIPUS 2

Mizab C*, Sánchez E*, Gutiérrez L, Balsells N, Arqué A, Ruano R, Mateu M, Zorzano M, Pomés A, Garcia Aguilera E, Martí R, Manzanares J, Hernández C, Simó R, Lecube A. Assessment of dyspneic sensation in patients with type 2 diabetes. *Front. Endocrinol.*, August 2023. 14:1208020.

DOI: 10.3389/fendo.2023.1208020

RESUM

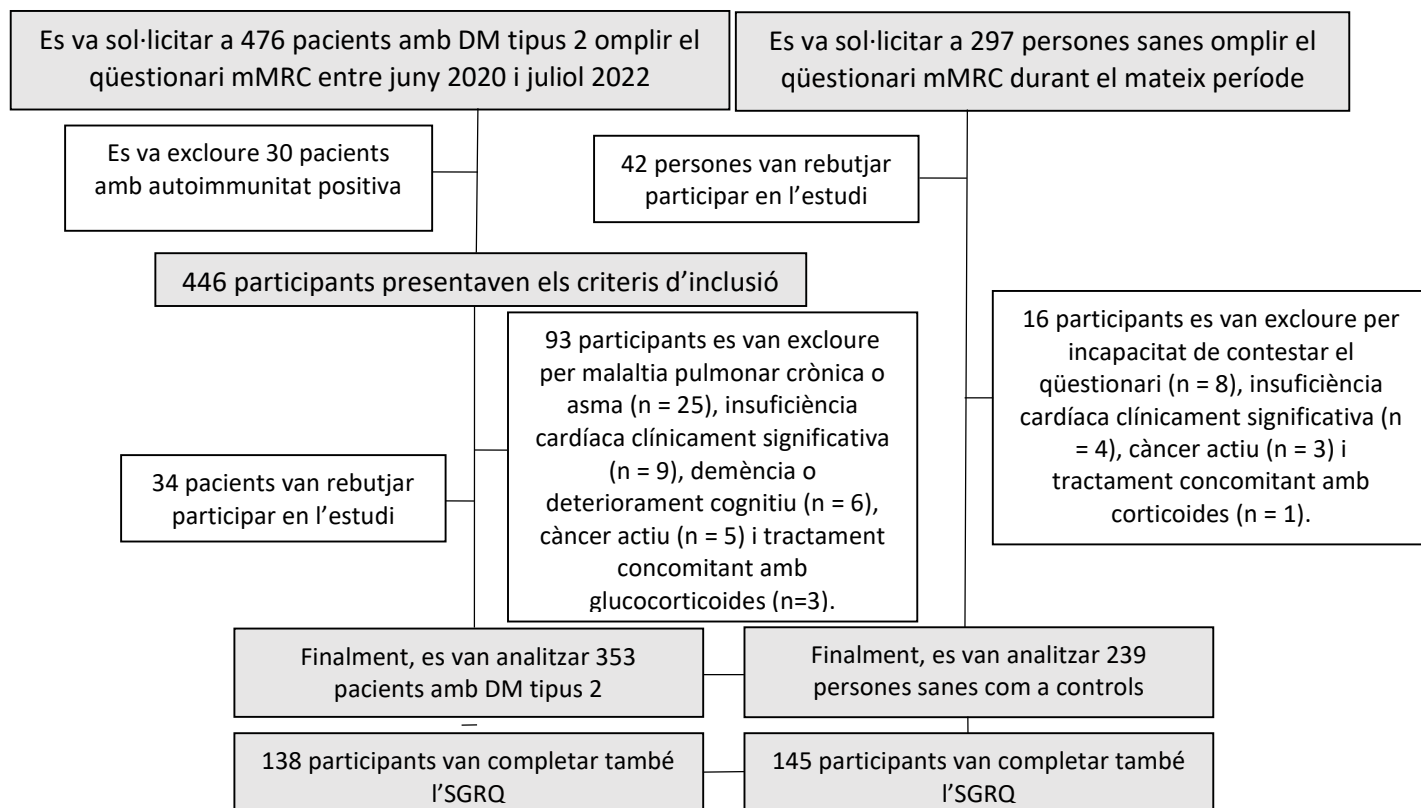
Cada vegada existeix més evidència de l'impacte negatiu de la DM sobre la funció pulmonar. S'ha suggerit que aquests efectes són deguts a la resistència a la insulina, la inflamació crònica de baix grau, la resistència a la leptina i la inflamació induïda per aquesta, la microangiopatia pulmonar, la neuropatia autonòmica i la glicosilació no enzimàtica de les proteïnes del parènquima pulmonar (68). Diferents estudis de base poblacional han demostrat una disminució dels valors espiromètrics en pacients amb DM (sobretot en la DM tipus 2), amb una disminució del 8-10 % dels valors teòrics de la VCF i del VEF₁ (219,220,82). Aquest deteriorament està associat també amb el control metabòlic, com mostra el *Sweet Breath Study*, amb una millora d'aquests paràmetres associada a la millora d'aquest control (83).

Tot i l'evidència de l'efecte negatiu sobre la funció pulmonar, amb alteració dels paràmetres ventilatoris, disposem de pocs estudis que valorin si realment hi ha un impacte clínic sobre el pacient, i si hi ha alguna associació a les altres complicacions de la diabetis. Aquí podem destacar l'estudi realitzat per *F De Santi i cols.* a Verona, en què, durant els anys 2007-2010, es va passar el qüestionari *Gene Environment Interactions in Respiratory Diseases* a un total de 259 pacients amb DM tipus 2 i a 1.267 controls sans. Després d'ajustar per factors de confusió com l'edat, el sexe i l'hàbit tabàquic, es va observar que els pacients amb DM tipus 2 presentaven un major grau de dispnea, que empitjorava amb l'augment de l'IMC (221). També trobem l'*Hispanic Community Health Study / Study of Latinos*, on es van reclutar 16.415 participants de quatre comunitats dels EUA durant els anys 2008-2011. En aquesta cohort es va veure que els pacients amb DM tenien el VEF₁ i la CVF més baixos, amb un nivell de dispnea més elevat, sent la diferència més alta en aquells que presentaven macroalbuminúria, reflectint així una relació amb la microangiopatia renal (94). *Kopf i cols.* també van mostrar un augment progressiu en la puntuació de l'mMRC quan es comparava controls sans (n = 48), pacients amb prediabetis (n = 68), pacients amb DM tipus 2 de recent diagnòstic (n = 29) i pacients amb DM de

llarga evolució (n = 110) (222) Un estudi més recent, *el Canadian Longitudinal Study on Aging*, va obtenir resultats similars confirmant la relació de la DM amb l'augment de la sensació dispneica (223). Finalment, *Guazzi i cols.*, van assolir uns resultats menys evidents en valorar la dispnea en pacients amb DM tipus 2 durant l'exercici físic (224). Cal destacar, però, l'heterogeneïtat d'aquests estudis, amb la utilització de qüestionaris de dispnea diferents i, alguns d'ells, sense excloure pacients amb malaltia pulmonar coneguda, que és un factor clarament important en els estudis sobre aquest tema. Per tant, l'objectiu del present estudi va ser avaluar la sensació dispneica en els pacients amb DM tipus 2 mitjançant la utilització de dos qüestionaris estandarditzats, i també avaluar la coexistència d'altres complicacions cròniques de la diabetis.

Per a aquest estudi es va dissenyar un estudi de casos i controls. Els criteris d'inclusió van ser: edat entre 45 i 75 anys, DM tipus 2 amb almenys 3 anys d'evolució de la malaltia, i haver estat atesos en les consultes dels hospitals Arnau de Vilanova de Lleida o Sant Joan de Reus entre el juny del 2020 i el juliol del 2022. Els criteris d'exclusió van ser: DM tipus 1, antecedent de malaltia pulmonar crònica o asma, tractament concomitant amb glucocorticoides, incapacitat per respondre a les preguntes dels qüestionaris, demència, insuficiència cardíaca clínicament significativa i presència d'un càncer amb malaltia activa. Finalment, es va passar el qüestionari mMRC a un total de 353 pacients amb DM tipus 2 i a 239 persones sanes com a controls. D'altra banda, el qüestionari SGRQ, que és un qüestionari més llarg i complex, es va passar només a 138 de tots els pacients amb DM tipus 2 i a 145 dels controls. El diagrama de flux de l'estudi es mostra en la **Figura 14**.

Figura 14. Diagrama de flux de la població d'estudi



Les principals característiques clíniques de la població d'estudi es mostren en la **Taula 11**.

Taula 11. Principals característiques i comorbiditats de la població inclosa en l'estudi segons la presència o no de DM tipus 2 i que han respost a l'escala de dispnea modificada del Medical Research Council i al qüestionari Respiratori de Saint George

	mMRC			SGRQ		
	DM tipus 2	Controls	p	DM tipus 2	Controls	p
<i>n</i>	353	239	-	138	145	-
<i>Dones, n (%)</i>	167 (47,4)	160 (67,2)	< 0,001	73 (45,3)	98 (64,9)	0,001
<i>Edat (anys)</i>	61,8 ± 11,7	60,2 ± 10,4	0,068	61,8 ± 11,3	60,3 ± 9,9	0,217
<i>Fumador actiu, n (%)</i>	56 (15,9)	35 (14,7)	0,707	15 (10,8)	19 (12,9)	0,593
<i>IMC (kg/m²)</i>	31,4 ± 6,0	31,0 ± 8,0	0,545	38,6 ± 8,2	38,0 ± 9,0	0,531
<i>Greix corporal (%)</i>	38,8 ± 8,4	38,8 ± 8,6	0,910	23 (14,2)	20 (13,2)	0,790
<i>Glucèmia basal (mg/dl)</i>	162,2 ± 65,4	96,5 ± 15,0	< 0,001	149,0 ± 64,1	96,0 ± 15,3	< 0,001
<i>HbA_{1c} (%)</i>	7,9 ± 1,6	5,6 ± 0,4	< 0,001	7,6 ± 1,5	5,6 ± 0,3	< 0,001
<i>Evolució de la diabetis (anys)</i>	14,9 ± 10,6	-	-	14,6 ± 10,9	-	-
<i>Retinopatia diabètica, n (%)</i>	81 (22,9)	-	-	53 (32,9)	-	-
<i>Nefropatia diabètica, n (%)</i>	124 (35,2)	-	-	35 (21,7)	-	-
<i>Macroangiopatia, n (%)</i>	28 (7,9)	-	-	11 (6,8)	-	-

mMRC: escala de dispnea modificada del Medical Research Council; SGRQ: qüestionari Respiratori de Saint George; IMC: índex de massa corporal; HbA_{1c}: hemoglobina glicada

Es van recollir els antecedents personals d'aquesta cohort, entre aquests, l'hàbit tabàquic, l'edat, el sexe, l'IMC, els anys d'evolució de la diabetis, i la presència de complicacions micro i macrovasculars i d'altres comorbiditats importants.

Es va passar el qüestionari mMRC a tota la cohort de l'estudi, utilitzant el grau 2 com a punt de tall per categoritzar la presència de sensació dispneica positiva. A més, un 47,8 % de la població total va completar l'SGRQ.

En el nostre estudi, els pacients amb DM tipus 2 van mostrar una puntuació més alta en l'mMRC respecte al grup control [1,0 (0,0-4,0) vs. 0,0 (0,0-4,0), p < 0,001] (**Taula 12**). A més, els pacients amb DM tipus 2 presentaven una major prevalença de puntuació d'mMRC ≥ 2 comparant amb el grup control (20,2 % vs. 11,6 %, p = 0,004) (**Figura 15**). Els pacients amb DM tipus 2 amb un mMRC ≥ 2 eren majoritàriament dones, amb obesitat, d'edat més avançada, amb més anys d'evolució de la diabetis, major prevalença de

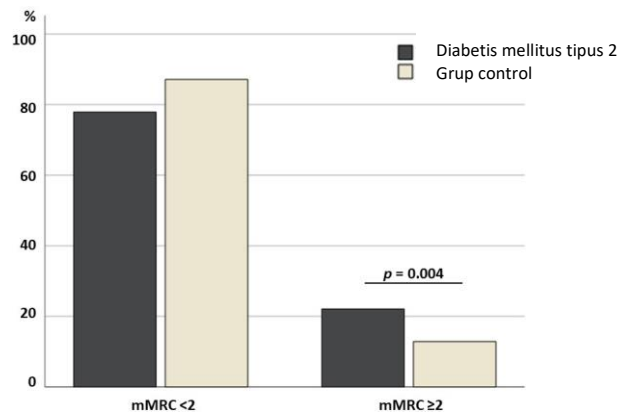
nefropatia i una HbA_{1c} més alta, però sense diferències en la glucèmia basal (**Taula 13**).

Taula 12. Resultats de l'escala de dispnea modificada del Medical Research Council segons la presència o no de DM tipus 2

	<i>DM tipus 2</i>	<i>Controls</i>	<i>p</i>
<i>puntuació mMRC</i>	1,0 (0,0–4,0)	0,0 (0,0–4,0)	0,001
<i>Grau 0, n (%)</i>	175 (49,5)	155 (64,8)	
<i>Grau 1, n (%)</i>	100 (28,3)	53 (22,1)	
<i>Grau 2, n (%)</i>	43 (12,1)	15 (6,2)	
<i>Grau 3, n (%)</i>	31 (8,7)	14 (5,8)	
<i>Grau 4, n (%)</i>	4 (1,1)	2 (0,8)	0,004 *

*mMRC: escala de dispnea modificada del Medical Research Council; * : ANOVA*

Figura 15. Gràfic de barres que mostra la prevalença de pacients amb sensació dispneica



mMRC: escala de dispnea modificada del Medical Research Council

Taula 13. Característiques clíniques dels pacients amb DM tipus 2 segons la presència d'una sensació dispneica positiva definida per una escala de dispnea modificada del Medical Research Council ≥ 2

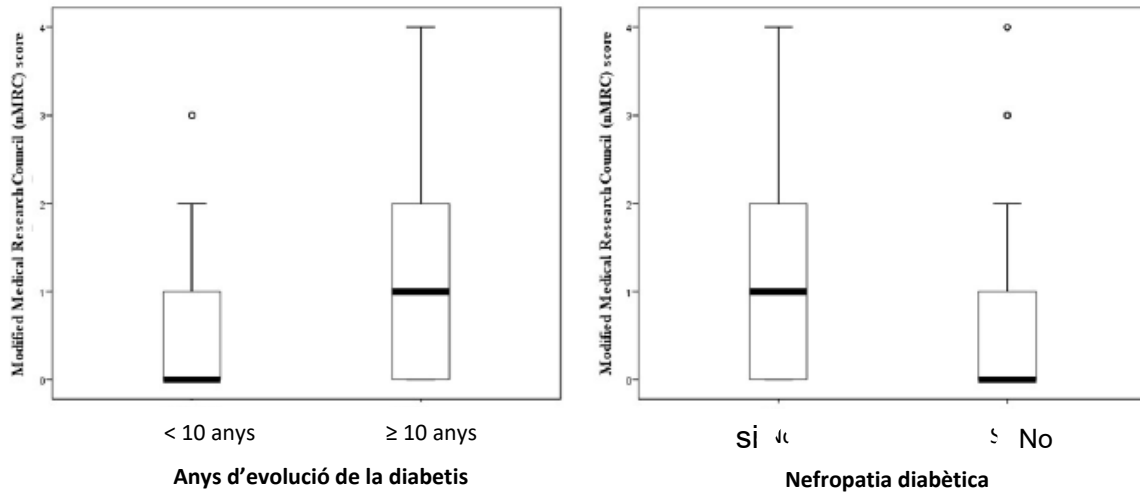
	<i>mMRC</i> ≥ 2	<i>mMRC</i> < 2	<i>p</i>
<i>n</i>	78	275	-
Dones, <i>n</i> (%)	50 (64,1)	117 (42,5)	0,001
Edat (anys)	66,3 \pm 10,7	60,5 \pm 11,7	< 0,001
IMC (kg/m ²)	33,0 \pm 7,1	30,9 \pm 5,6	0,019
Greix corporal (%)	42,6 \pm 8,4	37,6 \pm 8,1	< 0,001
Fumador actiu, <i>n</i> (%)	15 (19,2)	41 (14,9)	0,363
GB (mg/dl)	168,9 \pm 69,9	159,5 \pm 63,9	0,301
HbA _{1c} (%)	8,2 \pm 1,6	7,8 \pm 1,6	0,048
Evolució de la diabetis (anys)	17,5 \pm 11,6	14,1 \pm 10,2	0,012
Retinopatia diabètica, <i>n</i> (%)	22 (28,2)	59 (21,4)	0,281
Nefropatia diabètica, <i>n</i> (%)	38 (48,7)	86 (31,2)	0,009
Macroangiopatia, <i>n</i> (%)	8 (10,2)	20 (7,2)	0,635

mMRC: escala de dispnea modificada del Medical Research Council; *IMC*: índex de massa corporal; *GB*: glucosa plasmàtica.

Quan es van analitzar les dades segons l'evolució de la diabetis, en els pacients que tenien una evolució inferior a 10 anys de la malaltia, la prevalença d'un *mMRC* ≥ 2 era del 14,1 %, en canvi, era del 25,5 % en aquells pacients en què l'evolució de la malaltia era ≥ 10 anys ($p = 0,018$). A més a més, la puntuació de l'*mMRC* era més alta en els pacients amb DM tipus 2 de més de 10 anys d'evolució comparats amb els que tenien una diabetis menor durada [1,0 (0,0-4,0) vs. 0,0 (0,0-3,0), $p = 0,043$].

D'altra banda, quan es van analitzar segons la presència o no de malaltia renal, la prevalença d'una puntuació de l'*mMRC* ≥ 2 era del 18,3 % en pacients sense malaltia renal, sent del 30,6 % en els que tenien nefropatia diabètica ($p = 0,009$). La puntuació de l'*mMRC* també era inferior en els pacients sense nefropatia comparats amb els pacients amb nefropatia diabètica [0,0 (0,0-4,0) vs. 1,0 (0,0-4,0), $p = 0,047$] (**Figura 16**). Finalment, no es van observar diferències en analitzar altres comorbiditats com la retinopatia i la malaltia macrovascular.

Figura 16. Diagrama de caixa que mostra la puntuació de l'escala de dispnea modificada del Medical Research Council (mMRC) en pacients amb diabetis tipus 2 segons els anys d'evolució de la diabetis i la presència de malaltia renal



En l'anàlisi multivariant, l'edat, el sexe, l'IMC, el tabaquisme actiu i la presència o no de DM tipus 2, van predir la presència d'un mMRC ≥ 2 . En analitzar només la població amb DM tipus 2, l'HbA_{1c} i la presència de nefropatia diabètica estaven relacionades de forma independent amb un mMRC ≥ 2 [OR = 1,19 (1,01-1,41), p = 0,034 i OR = 2,00 (1,14-3,52), p = 0,015, respectivament], però no els anys d'evolució de la malaltia (**Taula 14**).

Taula 14. Model de regressió logística multinomial per a la presència d'una puntuació en l'escala de dispnea modificada del Medical Research Council ≥ 2 tant en tota la població com només en pacients amb diabetis tipus 2

		<i>Tota la població</i>	
<i>mMRC ≥ 2</i>		OR (IC 95 %)	p
<i>Edat (anys)</i>		1,05 (1,03-1,08)	< 0,001
<i>Sexe</i>	<i>Dona</i>	Referència	
	<i>Home</i>	1,99 (1,24-3,18)	0,004
<i>IMC (kg/m²)</i>		1,08 (1,05-1,12)	< 0,001
<i>Tabaquisme</i>	<i>Mai</i>	Referència	
	<i>Actual o exfumador</i>	1,89 (1,03-3,46)	0,038
<i>Diabetis tipus 2</i>	<i>No</i>		
	<i>Si</i>	1,95 (1,19-3,22)	0,008
<i>Prova de Pearson</i>			0,452
<i>Àrea sota la corba ROC</i>		0,72 (0,67-0,77)	< 0,001
		Pacients amb diabetis tipus 2	
<i>mMRC ≥ 2</i>		OR (IC 95 %)	p
<i>Evolució de la diabetis (anys)</i>		1,024 (0,998-1,05)	0,073
<i>Sexe</i>	<i>Dona</i>	Referència	
	<i>Home</i>	2,48 (1,41-4,35)	0,002
<i>IMC (kg/m²)</i>		1,06 (1,01-1,10)	0,009
<i>Tabaquisme</i>	<i>Mai</i>	Referència	
	<i>Actual o exfumador</i>	1,93 (0,94-3,96)	0,072
<i>HbA_{1c} (%)</i>		1,19 (1,01-1,41)	0,034
<i>Nefropatia diabètica</i>	<i>No</i>	Referència	
	<i>Si</i>	2,00 (1,14-3,52)	0,015

Prova de Pearson		0,489
Àrea sota la corba ROC	0,75 (0,65-0,86)	< 0,001

mMRC: escala de dispnea modificada del Medical Research Council; OR: odds ratio; IC: interval de confiança; IMC: index de massa corporal; HbA_{1c}: hemoglobina glicada.

Per altra banda, quan es van analitzar les dades de l'SGRQ, no es van observar diferències entre els grups, però, en l'anàlisi univariant, la puntuació total va mostrar una correlació amb l'IMC ($r = 0,212$, $p = < 0,001$) i el greix corporal total ($r = 0,214$, $p < 0,001$), sense relacionar-se amb l'edat, la glucèmia basal ni amb l'HbA_{1c}.

En conclusió, els pacients amb DM tipus 2 presenten una sensació dispneica més elevada que la població general. Aquesta dispnea es tradueix en una puntuació ≥ 2 en l'mMRC i es relaciona, en la nostra cohort, amb un pitjor control metabòlic, aspecte que no s'havia descrit fins a l'actualitat. En canvi, no hem trobat diferències estadísticament significatives en l'SGRQ. Aquest fet es podria explicar perquè l'SGRQ és un instrument específic dissenyat per a pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica, i és menys sensible i específic per valorar les petites diferències que es podrien observar en població sense patologia pulmonar.



OPEN ACCESS

EDITED BY
Christian Göbl,
Medical University of Vienna, Austria

REVIEWED BY
Aleksandra Klisić,
Primary Health Care Center Podgorica,
Montenegro
Kenneth Nugent,
Texas Tech University Health Sciences
Center, United States
DuyThai Nguyen,
Ministry of Health, Vietnam

*CORRESPONDENCE
Rafael Simó
✉ rafael.simo@vhir.org
Albert Lecube
✉ alecube@gmail.com

†These authors have contributed
equally to this work and share

first authorship

RECEIVED 18 April 2023
ACCEPTED 14 June 2023
PUBLISHED xx xx 2023

CITATION
Mizab C, Sánchez E,
Carrasquilla LG, Balsells N, Arqué A,
Ruano R, Mateu M, Martínez M, Pomés A,
Aguilera EG, Martí R, Manzanares JM,
Hernández C, Simó R and Lecube A (2023)
Assessment of dyspneic sensation in
patients with type 2 diabetes.
Front. Endocrinol. 14:1208020.
doi: 10.3389/fendo.2023.1208020

COPYRIGHT
© 2023 Mizab, Sánchez, Carrasquilla, Balsells,
Arqué, Ruano, Mateu, Martínez, Pomés,
Aguilera, Martí, Manzanares, Hernández,
Simó and Lecube. This is an open-access
article distributed under the terms of the
Creative Commons Attribution License
(CC BY). The use, distribution or
reproduction in other forums is permitted,
provided the original author(s) and the
copyright owner(s) are credited and that
the original publication in this journal is
cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does not
comply with these terms.

Assessment of dyspneic sensation in patients with type 2 diabetes

Chadia Mizab^{1†}, Enric Sánchez^{2,3,4†},
Liliana Gutiérrez Carrasquilla¹, Núria Balsells², Anaïs Arqué²,
Raquel Ruano^{2,5}, Magda Mateu², Marta Zorzano Martínez^{2,5},
Anna Pomés², Esther García Aguilera², Raquel Martí^{2,3},
José María Manzanares¹, Cristina Hernández^{5,6,7},
Rafael Simó^{5,6,7*} and Albert Lecube^{2,3,4*}

¹Endocrinology and Nutrition Department, University Hospital Sant Joan de Reus, Reus, Spain, ²Endocrinology and Nutrition Department, University Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, Spain, ³Obesity, Diabetes and Metabolism (ODIM) Research Group, Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida), Lleida, Spain, ⁴University of Lleida, Lleida, Spain, ⁵Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, ⁶Diabetes and Metabolism Research Unit, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, ⁷Centro de Investigación Biomédica en Red de

Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid

Introduction: Individuals with type 2 diabetes (T2D) should be considered a susceptible group for pulmonary dysfunction. So, we aimed to evaluate the sensation of breathlessness in this population by administering two wellvalidated questionnaires.

Methods: This is a crosssectional study with 592 people without known respiratory disease (353 with T2D) who answered the modified Medical Research Council (mMRC) questionnaire. In addition, 47% also responded to the St George Respiratory Questionnaire, a specific instrument designed to be applied to patients with obstructive airway disease.

Results: Patients with T2D showed a higher mMRC score in comparison to the control group [1.0 (0.0 – 4.0) vs. 0.0 (0.0 – 4.0), $p < 0.001$]. A higher prevalence of subjects with mMRC ≥ 2 was observed in T2D that in the control group (20.2% vs. 11.6%, $p = 0.004$). Participants with T2D and mMRC ≥ 2 showed a higher HbA1c ($8.2 \pm 1.6\%$ vs. $7.8 \pm 1.6\%$, $p = 0.048$), longer T2D evolution and higher prevalence of nephropathy. In the multivariate analysis, the presence of T2D [OR=1.95 (1.19 to 3.22), $p = 0.008$] in all the population, and HbA1c [OR=1.19 (1.01 to 1.41), $p = 0.034$] and the presence of diabetic nephropathy [OR=2.00 (1.14 to 3.52), $p = 0.015$] in patients with T2D, predicted a mMRC ≥ 2 . Finally, no differences were observed regarding the SGRQ score among groups.

Conclusions: Patients with T2D showed a greater sensation of dyspnea than subjects with normal carbohydrate metabolism. Risk factors included poor metabolic control and the presence of renal disease.

KEYWORDS

diabetes complications, dyspneic sensation, type 2 diabetes, respiratory symptoms, questionnaires

Q11

Q12 Introduction

Over the last decade, ample evidence has accumulated suggesting that type 2 diabetes (T2D) has a negative impact on lung function and nocturnal breathing (1, 2). Thus, different population-based studies have recurrently reported a decrease in spirometric results in patients with T2D, which is between 8 and 10% of the theoretical values (2, 3). A decrease in forced vital capacity, forced expiratory volume in first second, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide have been described (4). Likewise, it has been described how pulmonary function impairment is present even in the prediabetes state (5). It has also been shown that the deterioration of lung function is associated with the degree of metabolic control (4, 6). In this way, optimization of metabolic control, independent of weight loss, has been associated with an improvement in spirometric values (7). In addition, data from the

Fremantle Diabetes Study also showed that the duration of T2D was associated with reduced forced expiratory volume in first second and peak expiratory flow (8).

In the other hand, when the sleep period is evaluated, T2D also appears as an independent risk factor for experiencing greater hypoxemia, with a greater percentage of the sleep period with oxygen saturations below 90%, a greater number of episodes of desaturation and even a greater number of micro awakenings (4, 9). The deleterious impact of T2D on sleep breathing has also been revealed in the prediabetes stage (10). In fact, questionnaires as the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and the Epworth Sleepiness Scale (ESS) have revealed how the presence of T2D adversely affect sleep quality and are independent risk factors for daytime sleepiness (11).

However, there are few data on the impact of altered spirometric parameters on the sensation of breathlessness in patients with T2D, and whether it is associated with the other late complications of diabetes. In addition, these studies have been conducted using different tools and including patients with pulmonary disease or cardiac disease (12, 13). For this reason, our aim was to evaluate the clinical impact of T2D on dyspneic sensation by administering two well-validated questionnaires as the modified medical research council (mMRC) dyspnea scale and the Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (14, 15). In addition, the coexistence of other classical chronic complications of T2D has also been evaluated.

Material and methods

Statement on ethics

The human ethics committee from the Arnau de Vilanova University Hospital and the Sant Joan de Reus University Hospital (CEIC2173 and CEIM173/2019, respectively) approved the study. Written informed consent was obtained from all participants and the study was conducted according to the ethical guidelines of the Helsinki Declaration.

Design of the study and description of the study population

This is a crosssectional study to assess the dyspnea sensation in patients with T2D. Therefore, 476 patients were invited to participate from both University Hospitals from June 2020 to July 2022. The inclusion criteria were: (i) men and women, (ii) type 2 diabetes with at least three years of known disease, (iii) age between 45 and 75 years old, and (iv) available clinical and analytical data. Among the 446 participants who met the inclusion criteria, we excluded 93 for the following reasons: known chronic pulmonary disease or asthma (n=25), inability to answer the questionnaire correctly (n=11), clinically significant heart failure (n=9), dementia or suspicion of cognitive impairment (n=6), active cancer (n=5), and concomitant treatment with corticosteroid (n=3). In addition, 34 patients refused to participate in the study. No pregnant women were evaluated (Figure 1). In addition, data from 239 healthy subjects with normal carbohydrate metabolism and without pulmonary disease were recruited among the employees of our institutions and relatives of patients with T2D. We tried to match these individuals with patients with T2D by age (within 3 years range) and BMI (within 2.0 kg/m² range). However, it was not possible to match both populations by sex. The main clinical features of the entire population are displayed in Table 1.

Diagnosis of diabetes was done as stated by the American Diabetes Association guidelines (16). The study variables were obtained from the computerized clinical history of both centers: sex, age, anthropometry, and analytical parameters (glucose, HbA1c, glomerular filtration rate and albuminuria). Smoking habit (smokers who stopped smoking ≥1 year prior to recruitment were considered former smokers) was also assessed.

225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252

253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280

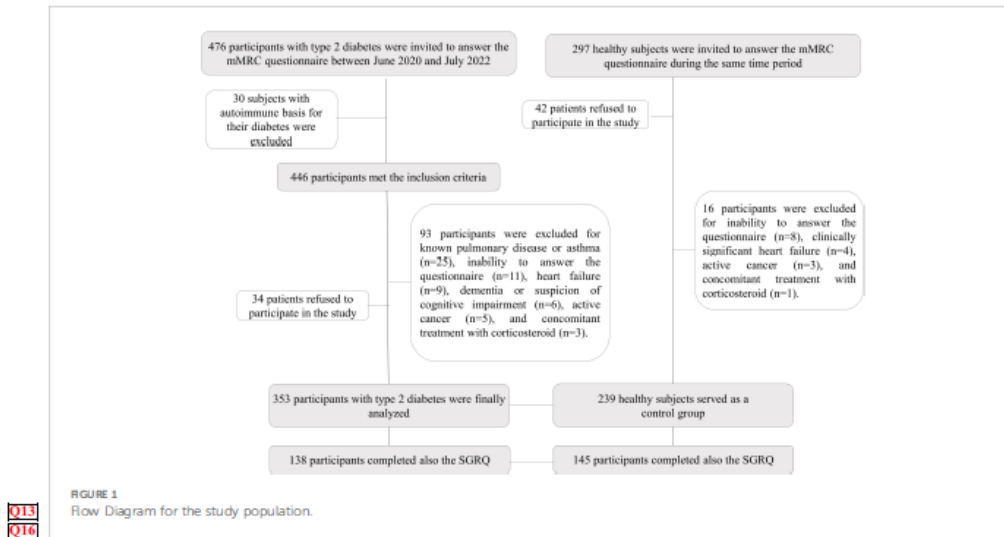


FIGURE 1
Flow Diagram for the study population.

Q13
Q16

Diabetic retinopathy was diagnosed whether a fundus examination done by indirect ophthalmoscopy or fundus photographs within at least two years before inclusion documented vascular abnormalities. Kidney disease was diagnosed according to KDIGO guidelines (17). No data were available on the presence of neuropathy. Finally, we

used the Clinica Universidad de Navarra Body Adiposity Estimator (CUNBAE) to calculate the percentage of total body fat (18).

Questionnaires to evaluate dyspneic sensation

The modified medical research council (mMRC) dyspnea Scale is a questionnaire that assess perceived breathlessness on daily activities (14). The mMRC is a 5-point (0–4) scale based on the severity of dyspnea that ranges from grade 0 (“I only get breathless with strenuous exercise”) to grade 4 (“I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing”). Intermediate grades include “I get short of breath when hurrying on level ground or walking up a slight hill” (grade 1), “On level ground, I walk slower than people of the same age because of breathlessness, or I have to stop for breath when walking at my own pace on the level” (grade 2), and “I stop for breath after walking about 100 yards or after a few minutes on level ground” (grade 3). A total score of three or more can be used to predict hospitalization and exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (19). In our population of patients with T2D without known pulmonary diseases we used the grade 2 as a cutoff point to diagnose positive dyspnea sensation (20). Moreover, the SGRQ is a standardized self-completed questionnaire for measuring impaired health and perceived wellbeing in respiratory tract diseases (15). It has 50 items with 76 weighted responses. Total score ranges from 0 to 100, with

higher results indicating more respiratory limitations. This questionnaire also assesses dyspnea in 3 dimensions: (i) frequency and severity of respiratory symptoms (symptoms), (ii) limitation of activity owing to the symptoms (activity), and (iii) psychological and social functioning modifications (impact). The mMRC, the

simplest questionnaire, was administered first, followed by the SGRQ to all participants. As described, the SGRQ is a longer and more complex questionnaire, which finally only 47.8% of the study population was able to complete correctly (Table 1).

Statistical analysis

A normal distribution of the variables was verified via the Kolmogorov–Smirnov test. Consequently, data were expressed as the mean \pm SD, median (range) or as percentages. The major clinical data across the two groups were compared using Student’s *t*-test for continuous variables, and the Mann–Whitney *U* test for skewed data. Chi-squared test was done for categorical variables. Moreover, the link between variables was evaluated using the Pearson correlation test or ANOVA. A multivariable logistic regression model for the presence of a positive dyspnea sensation (mMRC ≥ 2) was done both in the entire population (including age, sex, BMI, smoking habit and the presence of T2D as confounding variables) and in patients with T2D (including known evolution of T2D, sex, BMI, smoking habit, HbA1c and the presence of diabetic nephropathy as confounding variables). Calibration of model was assessed using the Hosmer–Lemeshow test of fit and the area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. All *p* values were based on a 2-sided test for statistical significance. Significance was accepted as a *p* value less than 0.05.

TABLE 1 Main clinical characteristics and comorbidities of the study population responding to the modified medical research council (mMRC) dyspnea scale and the Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) according to the presence of type 2 diabetes.

	mMRC			SGRQ		
	T2D	Control	p	T2D	Control	p
n	353	239		138	145	
Women, n (%)	167 (47.4)	160 (67.2)	<0.001	73 (45.3)	98 (64.9)	0.001
Age (years)	61.8 ± 11.7	60.2 ± 10.4	0.068	61.8 ± 11.3	60.3 ± 9.9	0.217
Active smoker, n (%)	56 (15.9)	35 (14.7)	0.707	15 (10.8)	19 (12.9)	0.593
BMI (kg/m ²)	31.4 ± 6.0	31.0 ± 8.0	0.545	38.6 ± 8.2	38.0 ± 9.0	0.531
Body fat mass (%)	38.8 ± 8.4	38.8 ± 8.6	0.910	23 (14.2)	20 (13.2)	0.790
FPG (mg/dl)	162.2 ± 65.4	96.5 ± 15.0	<0.001	149.0 ± 64.1	96.0 ± 15.3	<0.001
HbA1c (%)	7.9 ± 1.6	5.6 ± 0.4	<0.001	7.6 ± 1.5	5.6 ± 0.3	<0.001
Diabetes evolution (years)	14.9 ± 10.6			14.6 ± 10.9		
Diabetic retinopathy, n (%)	81 (22.9)			53 (32.9)		
Diabetic nephropathy, n (%)	124 (35.2)			35 (21.7)		
Macroangiopathy, n (%)	28 (7.9)			11 (6.8)		

BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose.

Statistical analyses were performed using the SPSS software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27, Armonk, NY, USA).

Results

Patients with T2D showed a statistically higher mMRC score in comparison to the control group [1.0 (0.0 – 4.0) vs. 0.0 (0.0 – 4.0), $p < 0.001$] (Table 2). Additionally, a higher prevalence of subjects with mMRC ≥ 2 was observed in patients with T2D than in the control group (20.2% vs. 11.6%, $p = 0.004$) (Figure 2). When only participants with T2D were assessed, those with mMRC ≥ 2 were mainly women, older and heavier, showed a higher HbA1c ($8.2 \pm 1.6\%$ vs. $7.8 \pm 1.6\%$, $p = 0.048$) without differences in FPG, more years with diabetes and higher prevalence of nephropathy (Table 3).

When the known evolution of T2D was less than 10 years, the prevalence of mMRC ≥ 2 was 14.1%, increasing to 25.5% when the

TABLE 2 Results of Modified medical research council questionnaire according to the presence of type 2 diabetes.

	Type 2 diabetes	Control	p
mMRC score	1.0 (0.0 – 4.0)	0.0 (0.0 – 4.0)	<0.001
Grade 0, n (%)	175 (49.5)	155 (64.8)	
Grade 1, n (%)	100 (28.3)	53 (22.1)	
Grade 2, n (%)	43 (12.1)	15 (6.2)	
Grade 3, n (%)	31 (8.7)	14 (5.8)	
Grade 4, n (%)	4 (1.1)	2 (0.8)	0.004 *

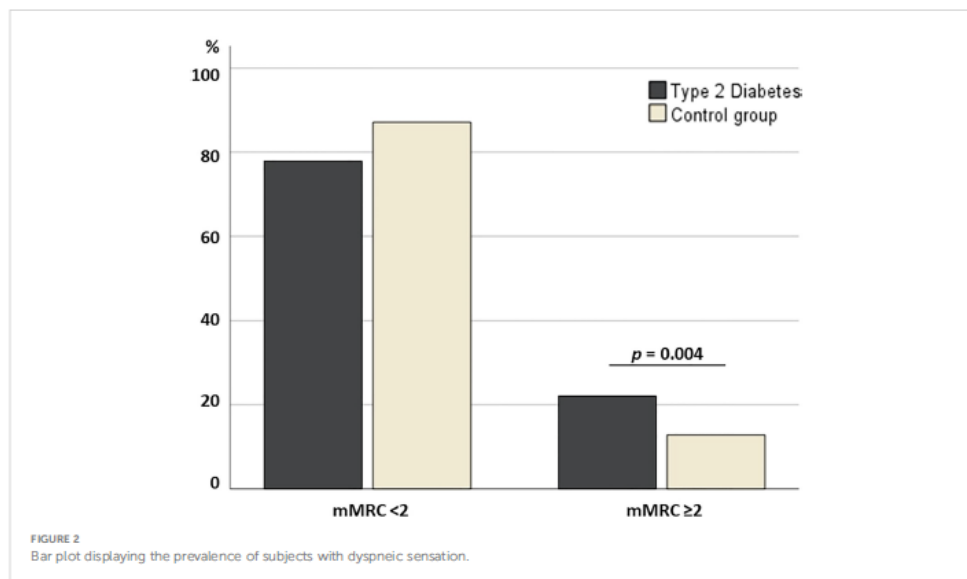
mMRC, Modified medical research council questionnaire; * ANOVA

evolution was ≥ 10 years ($p = 0.018$) (Figure 3). In addition, the mMRC score was significantly higher in those patients with DM2 and more than 10 years of evolution than in those with less time [1.0 (0.0 – 4.0) vs. 0.0 (0.0 – 3.0), $p = 0.043$]. Likewise, the prevalence of

mMRC ≥ 2 increased from 18.3% in patients without kidney disease to 30.6% in those with diabetic nephropathy ($p = 0.009$). Similarly, in patients with T2D the mMRC score raised from 0.0 (0.0 – 4.0) in those without to 1.0 (0.0 – 4.0) in those with nephropathy ($p = 0.047$) (Figure 3). However, no differences were observed between patients with or without retinopathy ($p = 0.081$) or macrovascular disease (0.467) in the mMRC score. In the multivariate analysis, when all the participants in the study were included, age, sex, BMI, active smoking habit and the presence of T2D [OR=1.95 (1.19 to 3.22), $p = 0.008$] predicted the presence of a mMRC ≥ 2 (Table 4). When the analysis was restricted to patients with T2D, HbA1c [OR=1.19 (1.01 to 1.41), $p = 0.034$] and the presence of diabetic nephropathy [OR=2.00 (1.14 to 3.52), $p = 0.015$], but not years of evolution of the disease, appeared to be independently related with a mMRC ≥ 2 (Table 4).

Regarding the SGRQ, no differences were observed in the total score among groups [14.3 (075.3) in T2D vs. 12.2 (065.6) in controls, $p = 0.923$] nor in the symptoms [8.8 (061.7) vs. 8.8 (075.7), $p = 0.698$], activity [23.8 (0100.0) vs. 18.4 (0100.0), $p = 0.690$] and impact [4.6 (069.5) vs. 4.8 (057.2), $p = 0.827$] domains of the questionnaire. In the univariate analysis, the total score of the SGRQ showed a significant correlation with BMI ($r = 0.212$, $p < 0.001$) and total body fat ($r = 0.214$, $p < 0.001$), but not with age ($r = 0.054$, $p = 0.327$), FPG ($r = 0.056$, $p = 0.396$) or HbA1c ($r = 0.021$, $p = 0.794$).

449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504



Discussion

This is a **cross-sectional** study that provides evidence in favor of

the idea that T2D has a negative impact on lung function that is associated with an increased self-perceived sense of dyspnea. This sensation would appear during activities of daily living and can be assessed with simple questionnaires.

Even though previous studies have shown that patients with T2D have decreased lung capacity compared to the general

population, few have so far evaluated the clinical impact that diabetes may have on the sensation of dyspnea (21). It has been suggested that since the pulmonary microvascular bed is the largest

in humans, great involvement is required for any type of symptom and disability to appear (4). Thus, the involvement of other organs and systems with a smaller microvasculature, such as the retina or the kidney, would appear more quickly in patients with T2D, despite a similar severity of anatomic involvement (20). Therefore, the deleterious impact of diabetes on the lungs would

TABLE 3 Clinical characteristics of patients with type 2 diabetes according to the presence of a positive dyspneic sensation defined by a modified Medical Research Council questionnaire ≥ 2 .

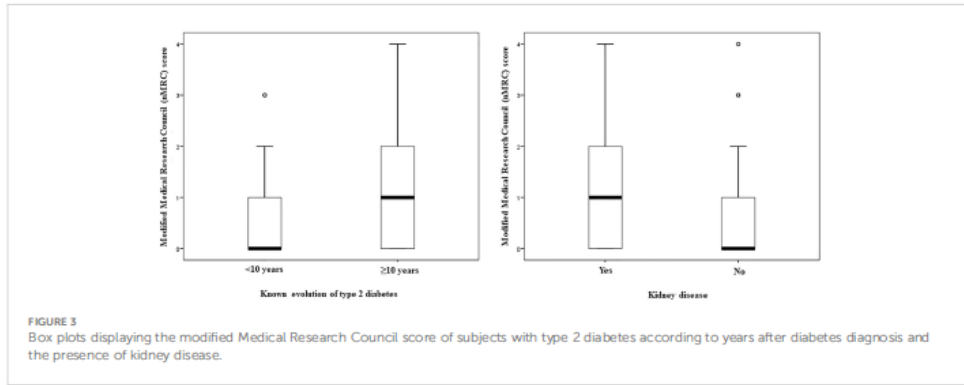
	mMRC ≥ 2	mMRC <2	p
n	78	275	
Women, n (%)	50 (64.1)	117 (42.5)	0.001
Age (years)	66.3 \pm 10.7	60.5 \pm 11.7	<0.001
BMI (kg/m ²)	33.0 \pm 7.1	30.9 \pm 5.6	0.019
Body fat mass (%)	42.6 \pm 8.4	37.6 \pm 8.1	<0.001
Active smoker, n (%)	15 (19.2)	41 (14.9)	0.363
FPG (mg/dl)	168.9 \pm 69.9	159.5 \pm 63.9	0.301
HbA1c (%)	8.2 \pm 1.6	7.8 \pm 1.6	0.048
Diabetes evolution (years)	17.5 \pm 11.6	14.1 \pm 10.2	0.012
Diabetic retinopathy, n (%)	22 (28.2)	59 (21.4)	0.281
Diabetic nephropathy, n (%)	38 (48.7)	86 (31.2)	0.009
Macroangiopathy, n (%)	8 (10.2)	20 (7.2)	0.635

mMRC, modified Medical Research Council questionnaire; BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose.

505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560

561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
...
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616

617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
...
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672



Q26 TABLE 4 A multinomial logistic regression model for presence of a modified Medical Research Council ≥ 2 in both the entire population and restricted to patients with type 2 diabetes.

		Entire population	
mMRC ≥ 2		OR (95% CI)	p value
Age (years)		1.05 (1.03 to 1.08)	<0.001
Sex	Women	Reference	
	Men	1.99 (1.24 to 3.18)	0.004
Body mass index (kg/m ²)		1.08 (1.05 to 1.12)	<0.001
Smoking habit	Never	Reference	
	Current or former	1.89 (1.03 to 3.46)	0.038
Type 2 diabetes	No		
	Yes	1.95 (1.19 to 3.22)	0.008
Pearson's GoodnessofFit Test			0.452
Area under the ROC curve		0.72 (0.67 to 0.77)	<0.001
		Patients with type 2 diabetes	
mMRC ≥ 2		OR (95% CI)	p value
Evolution of T2D (years)		1.024 (0.998 to 1.05)	0.073
Sex	Women	Reference	
	Men	2.48 (1.41 to 4.35)	0.002
BMI (kg/m ²)		1.06 (1.01 to 1.10)	0.009
Smoking habit	Never	Reference	
	Current or former	1.93 (0.94 to 3.96)	0.072
HbA1c (%)		1.19 (1.01 to 1.41)	0.034
Diabetic nephropathy	No	Reference	
	Yes	2.00 (1.14 to 3.52)	0.015
Pearson's GoodnessofFit Test			0.489
Area under the ROC curve		0.75 (0.65 to 0.86)	<0.001

T2D, type 2 diabetes; BMI, body mass index; HbA1c, glycated hemoglobin.

673 result in dysfunctions that would remain undiagnosed for a long
674 period of time if screening is not proposed in routine clinical
675 practice (4).

676 Dyspnea is a heterogeneous symptom that can only be known
677 through a patient's report and can be present quantitatively and
678 qualitatively different among patients (22). However, knowledge of
679 its evolution is important for the diagnosis and monitoring of
680 patients with T2D who will require a complementary study of their
681 pulmonary function. In this way, the mMRC scale is a simple and
682 quick ~~self-assessment~~ tool that measure the degree of disability that
683 dyspnea poses to daily activities with a simple question (14). Kopf
684 et al. showed a progressive increase in the mMRC score from
685 controls (n=48) to patients with prediabetes (n=68), patients with
686 newly diagnosed T2D (n=29) and patients with long term diabetes
687 (n=110) (23). This result is in line with the fact that in the entire
688 population of our study the presence of T2D appeared to be an
689 independent factor to score ≥ 2 in the mMRC. In parallel, the 14.1%
690 to 25.5% increase that we have described when the known duration
691 of T2D exceeds 10 years support that the symptomatic dyspnea
692 appears progressively in patients with T2D, in whom disease
693 evolution must be added to other factors such as sex and BMI.

694 In Italy, in the framework of the GEIRD (*Gene Environment*
695 *Interactions in Respiratory Diseases*) study, De Santi et al. showed
696 how a group of 259 patients with T2D reported more frequently
697 than the general population a dyspnea that limited walking on level
698 ground (grade 2 mMRC dyspnea) (12). In fact, the odds ratio of
699 grade 2 mMRC dyspnea among patients with T2D was almost four
700 [3.92 (3.28-4.68), $p < 0.001$] in the 4554 age group and decreased to

701 1.79 (1.681-1.91, $p < 0.001$) in the 7584 age group. More recently, the
702 *Canadian Longitudinal Study on Aging* evaluated the potential risk
703 factors for dyspnea (measured by mMRC) in 28,854 adults aged 45
704 to 85 years old (21). Even the population also comprised subjects
705 with lung disease, depression and heart disease, the study described
706 how the adjusted odds ratio for dyspnea "walking on flat surfaces"
707 was highest in patients with T2D (21). It is important to note that
708 both studies included participants with asthma and chronic
709 obstructive pulmonary disease, so the origin of dyspnea cannot be
710 attributed exclusively to the presence of diabetes. To avoid this bias,
711 we were careful to exclude other causes that could favor the
712 presence of dyspnea, such as pulmonary disease or clinically
713 significant heart failure. However, we could not rule out the
714 presence of heart failure with preserved ejection fraction that
715 could also favor respiratory symptomatology (24).

716 The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos
717 (HCHS/SOL) is a large, multicenter observational study that
718 included 2,300 T2D patients without lung disease and assessed
719 symptomatic lung impairment using the Baseline Dyspnea Index
720 (BDI) questionnaire, which provides measures significantly related
721 to the mMRC (25, 26). Key results showed a significantly higher
722 breathlessness score in people with T2D compared to the
723 population without diabetes [0.60 (0.49-0.71) vs. 0.41 (0.34-0.49),
724 $p < 0.001$]. This study was the first to show that the impairment in
725 the dyspnea score correlated with the ~~albuminocreatinine~~ ratio,
726 rising by 0.02 ± 0.006 per 100 mg/g increase in those patients
727 without previous lung disease (25). In this way, Vracko et al.
728 described in 1979, how the thickness of the epithelial and capillary

basal laminae of alveoli correlated significantly with thickness of
basal laminae in renal tubules (27). In our study, the prevalence of
mMRC ≥ 2 doubled from 18.3% to 30.6% in patients with T2D with
and without diabetic kidney disease. These data were corroborated
by multivariate analysis, in which the presence of diabetic
nephropathy significantly increased the risk of obtaining a
mMRC score equal or higher than 2.

None of the studies cited above have established a correlation
between metabolic control and dyspnea symptoms in patients with
T2D (12, 21). However, in our cohort of patients with T2D, not only
did those with an mMRC score ≥ 2 have significantly higher HbA1c
values than those with a lower mMRC score, but HbA1c was also an
independent factor related to the presence of positive dyspnea
sensation in the multivariate analysis. Taken together, our results
reinforce the negative impact of T2D on lung function and the
importance of achieving good metabolic control in the treatment of
this complex disease.

Finally, when the Saint George's respiratory questionnaire was
administered to participants with and without T2D, no differences
were found between groups not only in the total score, but also in
the dimensions of symptoms, activity and impact. These
contradictory results could be partly explained by the fact that
this questionnaire is a specific instrument designed to be applied to
patients with obstructive airway disease, capable of measuring the
impact on patients' general health, daily life and perceived
wellbeing. Therefore, when administered to patients without
known lung disease, this instrument may not be sensitive and
specific enough to detect small differences between patients with

and without T2D.

This study has some limitations that need to be considered. The
first is that dyspnea is a subjective sensation that changes according
to each patient's perception of their state of health. However, it is
important to know how patients with diabetes perceive and
~~self-report~~ this sensation, as it can help us to identify those who
need a more extensive evaluation of their lung function. In addition,
the lack of information on the presence of established neuropathy in
our cohort of patients with type 2 diabetes prevents us from ruling
out that ~~lowgrade~~ neuropathy translates into a feeling of increased
dyspnea. Secondly, we have not correlated the sensation of dyspnea
with lung function, so we cannot state that patients with the highest
score on the mMRC are those who also have the most affected
spirometric values. However, previous studies have well established
that the mMRC scale is recommended for assessing dyspnea and an
mMRC scale grade equal to or greater than ~~three~~ can be used to
predict hospitalization and exacerbation in patients with chronic
obstructive pulmonary disease (14, 19). Third, the treatment of
T2DM has not been evaluated. In this regard, there is evidence that
~~glucagonlike~~ peptide 1 receptor agonists, such as liraglutide, have a
positive effect on lung function, independent of the weight
reduction associated with their use (28). Finally, it should be
remembered that our population of patients with diabetes was
recruited from the outpatient clinics of two university hospitals,
being heterogeneous in terms of factors such as sex and age, so it is
possible that the results obtained cannot be generalized to other
groups of patients.

Conclusions

Patients with T2D showed a greater sensation of dyspnea than subjects with normal carbohydrate metabolism. Risk factors included male sex and higher BMI, but also poor metabolic control and the presence of renal disease. These data support the fact that the lungs should be considered a target organ for late complications of T2D and that, consequently, the symptomatology that may result from pulmonary dysfunction should be investigated.

Q20 Data availability statements

The original contributions presented in the study are included in the article/supplementary material. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

Q21 Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by The human ethics committee from the Arnau de Vilanova Hospital University and the Sant Joan de Reus University Hospital (CEIC2173 and CEIM173/2019, respectively). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

Q19 References

- Zhang RH, Cai YH, Shu LP, Yang J, Qi L, Han M, et al. Bidirectional relationship between diabetes and pulmonary function: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* (2021) 47:101186. doi: 10.1016/j.diabet.2020.08.003
- van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, Schols AMWJ. Pulmonary function in diabetes: a meta-analysis. *Chest* (2010) 138:393–406. doi: 10.1378/chest.09-2622
- Klein OL, Krishnan JA, Glick S, Smith LJ. Systematic review of the association between lung function and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med* (2010) 27:979–987. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03073.x
- Lecube A, Simó R, Pallayova M, Punjabi NM, López-Cano C, Turino C, et al. Pulmonary function and sleep breathing: two new targets for type 2 diabetes care. *Endocr Rev* (2017) 38:550–573. doi: 10.1210/er.2017-00173
- Sánchez E, Gutiérrez-Carrasquilla L, Barbé F, Betriu À, López-Cano C, Gaeta AM, et al. ILERVAS project. lung function measurements in the prediabetes stage: data from the ILERVAS project. *Acta Diabetol* (2019) 56:10051012. doi: 10.1007/s00592-019-01333-6
- Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY, Pankow JS, Duncan BB, Cox CE, et al. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes Care* (2008) 31:741–6. doi: 10.2337/d07-1464
- Gutiérrez-Carrasquilla L, Sánchez E, Barbé F, Dalmases M, López-Cano C, Hernández M, et al. Effect of glucose improvement on spirometric maneuvers in patients with type 2 diabetes: the sweet breath study. *Diabetes Care* (2019) 42:617624. doi: 10.2337/d07-1464
- Davis TM, Knutman 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) 50:153–9. doi: 10.1016/S0168-8227(00)00166-2
- Lecube A, Sampol G, Llobers P, Romero O, Mesa J, Hernández C, et al. Diabetes is an independent risk factor for severe nocturnal hypoxemia in obese patients. A case-control study. *PLoS One* (2009) 4:e4692.

Author contributions

CM and ES contributed equally to this work. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Funding

This research was supported by grants from Instituto de Salud Carlos III (PI15/00260), Fondos FEDER “Una manera de hacer Europa”, and Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) is an initiative of the Instituto Carlos III.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

- Sánchez E, Sapina-Baltiza E, Gavalda R, Barbé F, Torres G, Saurat A, et al. On behalf of the ilervas project collaborators. prediabetes is associated with increased prevalence of SleepDisordered breathing. *J Clin Med* (2022) 11:1413. doi: 10.3390/jcm11051413
- Lecube A, Sánchez E, Gómez-Peralta F, Abreu C, Valls J, Mestre O, et al. Global assessment of the impact of type 2 diabetes on sleep through specific questionnaires. A CaseControl Study. *PLoS One* (2016) 11:e0157579.
- De Santi F, Zoppini G, Locatelli F, Finocchio E, Cappa V, Dauriz M, et al. Type 2 diabetes is associated with an increased prevalence of respiratory symptoms as compared to the general population. *BMC Pulm Med* (2017) 17:101. doi: 10.1186/s12890-017-0443-1
- Guazzi M, Arena R. Type 2 diabetes and exercise unexplained dyspnoea: a new focus under the lens with a long way to go yet. *Eur J Prev Cardiol* (2023) 30:123124. doi: 10.1093/eurjpc/zwac177
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Gamham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the medical research council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* (1999) 54:581586. doi: 10.1136/thx.54.7.581
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St george's respiratory questionnaire. *Respir Med* (1991) 85:25–31. doi: 10.1016/S0954-6111(06)80166-6
- Addendum. 2. classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* (2021) 44:S15S33.
- Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) glomerular diseases work group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int* (2021) 100:S1S276.
- Gómez-Ambrosi J, Silva C, Catalán V, Rodríguez A, Galofré JC, Escalada J, et al. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care* (2012) 35:383388.

897 19. Natori H, Kawayama T, Suetomo M, Kinoshita T, Matsuoka M, Matsunaga K, et al. Evaluation of the modified medical research council dyspnea scale for predicting hospitalization and exacerbation in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med* (2016) 55:1524. doi: 10.2169/intermalmedicine.55.4490

898

899

900 20. Richards JB. Calculated decisions: mMRC (Modified medical research council). *Dyspnea Scale. Emerg Med Pract* (2017) 19:12.

901

902 21. Verschoor CP, Cakmak S, Lukina AO, Dales RE. Activityrelated dyspnea in older adults participating in the Canadian longitudinal study on aging. *J Gen Intern Med* (2022) 37:33023309. doi: 10.1007/s11606-021-07374-4

903

904 22. Campbell ML. Dyspnea. *Crit Care Nurs Clin North Am* (2017) 29:461470. doi: 10.1016/j.cnc.2017.08.006

905

906 23. Kopf S, Groener JB, Kender Z, Fleming T, Brune M, Riedinger C, et al. Breathlessness and restrictive lung disease: an important DiabetesRelated feature in patients with type 2 diabetes. *Respiration*. (2018) 96:2940. doi: 10.1159/000488909

907

908

909

910

911

912

913

914

915

916

917

918

919

920

921

922

923

924

925

926

927

928

929

930

931

932

933

934

935

936

937

938

939

940

941

942

943

944

945

946

947

948

949

950

951

952

24. Gevaert AB, Kataria R, Zannad F, Sauer AJ, Damman K, Sharma K, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: recent concepts in diagnosis, mechanisms and management. *Heart*. (2022) 108:13421350. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319605

953

954

955 25. Klein OL, Aviles-Santa L, Cai J, Collard HR, Kanaya AM, Kaplan RC, et al. Hispanics/Latinos with type 2 diabetes have functional and symptomatic pulmonary impairment mirroring kidney microangiopathy: findings from the Hispanic community health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Diabetes Care* (2016) 39:20512057. doi: 10.2337/dc16-1170

956

957

958 26. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. (1988) 93:5806. doi: 10.1378/chest.93.3.580

959

960 27. Vracko R, Thoming D, Huang TW. Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries: quantitative changes with aging and in diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* (1979) 120:973983.

961

962 28. Lopez-Cana C, Cludin A, Sánchez E, Tinahones FJ, Barbé F, Dalmases M, et al. Linglutide improves forced vital capacity in individuals with type 2 diabetes: data from the randomized crossover LIRALUNG study. *Diabetes*. (2022) 71:315320.

963

964

965

966

967

968

969

970

971

972

973

974

975

976

977

978

979

980

981

982

983

984

985

986

987

988

989

990

991

992

993

994

995

996

997

998

999

1000

1001

1002

1003

1004

1005

1006

1007

1008

Estudi 3

**AVALUACIÓ DE LA SENSACIÓ DISPNEICA EN PACIENTS AMB DM
TIPUS 1 DE LLARGA EVOLUCIÓ**

RESUM

Introducció: La diabetis és una malaltia crònica que produeix efectes deleteris en diferents òrgans. Fins fa relativament poc, la complicació a escala pulmonar no era coneguda, però cada vegada existeixen més estudis al respecte. El nostre grup ja ha demostrat que els pacients amb DM tipus 1 presenten un deteriorament de la funció pulmonar comparant amb la població sana. En aquest nou estudi, el nostre objectiu és avaluar la sensació dispneica del pacient amb DM tipus 1.

Material i mètodes: estudi transversal de casos i controls, incloent-hi 48 pacients amb DM tipus 1 i 96 controls sans, que han respost l'escala de dispnea modificada del Medical Research Council (mMRC) i el qüestionari Respiratori de Saint George (SGRQ). La durada mitjana d'evolució de la DM tipus 1 és de $20,1 \pm 13,7$ anys.

Resultats: els pacients amb DM tipus 1 presenten una puntuació en l'mMRC similar al grup control [0,0 (0,0-2,0) vs. 0,0 (0,0-3,0), $p = 0,905$], amb una proporció de participants amb una puntuació mMRC ≥ 2 també similar (6,3 % vs. 12,5 %, $p = 0,247$). Per contra, el resultat global en l'SGRQ és més baix en els pacients amb DM tipus 1 [5,1 (0,0-41,5) vs. 9,3 (0,0-65,0), $p = 0,033$], però sense una clara diferència en els 3 dominis que avalua aquest qüestionari: símptomes [4,4 (0,0-42,1) vs. 8,8 (0,0-75,7), $p = 0,161$], activitat [5,9 (0,0-100,0) vs. 12,1 (0,0-93,3), $p = 0,064$] i impacte [0,0 (0,0-36,3) vs. 4,06 (0,0-58,0), $p = 0,067$].

Conclusions: segons els nostres resultats, els pacients amb DM tipus 1 i els controls presenten una puntuació en l'mMRC total similar entre les dues poblacions, però mostren un resultat total inferior en l'SGRQ. Aquests resultats obren una nova línia de recerca, en què la tolerància a l'esforç i la possible afectació neuropàtica podrien jugar-hi un paper.

INTRODUCCIÓ

Com ha quedat evident en la introducció d'aquesta Tesi Doctoral, cada vegada es coneixen millor els efectes deleteris de la diabetis tipus 2 sobre el pulmó. Així, disposem de nombrosos estudis poblacionals en què s'observa una disminució quasi constant del 10 % en els valors teòrics de paràmetres ventilatoris com el VEF₁ i la CVF comparats amb la població general^{1,2}. El nostre grup ha mostrat també com el deteriorament dels paràmetres respiratoris, inclòs un percentatge més elevat del patró espiromètric restrictiu, està present fins i tot en l'estat de prediabetis³. A més, s'ha vist, que aquesta complicació està associada al grau de control glucèmic, ja que hi ha una millora dels valors espiromètrics quan aconseguim l'optimització d'aquest control en un període curt com poden ser 3 mesos^{4,5}. Tot i això, l'impacte clínic d'aquestes alteracions no acostuma a valorar-se, de manera que es desconeix si aquestes diferències realment són clínicament rellevants per al pacient.

Per a la valoració clínica dels pacients, s'ha proposat la utilització de qüestionaris de dispnea específics, que són eines molt fàcils d'utilitzar en la consulta, i bastant eficients, com ara l'escala de dispnea modificada del Medical Research Council (mMRC) i el qüestionari Respiratori de Saint George (SGRQ). En aquest àmbit, podríem destacar els estudis de *F De santi i cols.*, *Klein i cols.*, *Kopf i cols.* i *Verschoor i cols.*^{6,7,8,9}. El nostre grup, com ja ha quedat reflectit en el segon treball d'aquesta Tesi Doctoral, ha objectivat que els pacients amb DM tipus 2 presenten una major sensació dispneica que els controls sense diabetis, sent la clínica més pronunciada en el sexe femení, els pacients amb un major IMC i els que tenen pitjor control glucèmic. A més, la sensació dispneica, es relaciona també amb la presència de nefropatia diabètica.

En el primer dels treballs d'aquesta tesi hem pogut evidenciar que la hiperglucèmia crònica exerceix també un efecte deleteri sobre la funció pulmonar en els pacients amb DM tipus 1, però ens quedava per avaluar si aquesta afectació espiromètrica es tradueix

també en una major sensació de dispnea. Hi ha dos treballs publicats l'any 1999 i 2000 que van avaluar la sensació dispneica en grups de menys de 10 pacients amb DM tipus 1 mitjançant l'administració de l'escala de Borg modificada. Tot i tenir uns volums pulmonars normals, els pacients amb DM tipus 1 presentaven una sensació dispneica més elevada en un determinat nivell d'esforç, suggerint-se la presència de neuropatia diabètica era una de les causes d'aquets efecte negatiu de la DM en la funció pulmonar^{10,11}.

Amb aquestes premisses, el nostre objectiu en aquest tercer estudi ha estat avaluar la presència de sensació dispneica en un ampli grup de pacients amb DM tipus 1 i més de 10 anys d'evolució, i comparar-la amb un grup control sense patologia pulmonar. Per a aquest propòsit hem utilitzat els mateixos dos qüestionaris que en l'estudi anterior.

MATERIAL I MÈTODES

Declaració ètica

L'estudi va ser aprovat pels comitès d'ètica de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova (CEIC-2173) i de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus (CEIM-173/2019). Es va obtenir el consentiment informat per escrit de tots els participants. L'estudi es va dur a terme d'acord amb les directrius ètiques de la Declaració de Hèlsinki.

Disseny de l'estudi i descripció de la població inclosa

Estudi transversal de casos i controls per valorar la sensació dispneica en pacients amb DM tipus 1. Els criteris d'inclusió van ser: **(i)** pacients amb DM tipus 1 amb més de 10 anys d'evolució, **(ii)** edat entre 18 i 60 anys i **(iii)** disposar d'un estudi analític dels darrers 3 mesos amb determinació de paràmetres de control metabòlic (glucèmia basal i HbA_{1c}). Els criteris d'exclusió van ser: **(i)** pacients amb DM tipus 2, **(ii)** altres tipus de DM amb base autoimmune no tipus 1, **(iii)** presència de malaltia pulmonar crònica o asma, **(iv)** tractament concomitant amb glucocorticoides, **(v)** incapacitat per respondre a les

preguntes dels qüestionaris, **(vi)** deteriorament cognitiu o demència, **(vii)** insuficiència cardíaca clínicament significativa i **(viii)** càncer amb malaltia activa.

Es va convidar un total de 96 pacients amb DM tipus 1 a participar en l'estudi durant una visita de seguiment rutinari en les consultes externes dels dos hospitals participants (Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida i Hospital Universitari Sant Joan de Reus). Un total de 15 pacients van rebutjar participar i 33 van ser exclosos per no complir tots els criteris d'inclusió o complir algun criteri d'exclusió. Finalment, es van incloure 48 pacients amb DM tipus 1. El grup de control es va reclutar entre familiars i acompanyants dels pacients amb DM tipus 1, i van ser aparellats 1:2 per l'edat (± 3 anys) i el grau d'obesitat valorat amb l'índex de massa corporal ($IMC \pm 2 \text{ kg/m}^2$).

Per definir la DM tipus 1 es va utilitzar els criteris de l'Associació Americana de Diabetis i la presència d'autoimmunitat pancreàtica positiva (anticossos contra la glutamat decarboxilasa i/o anticossos contra la tirosina fosfatasa)^{12,13}.

Es van revisar els antecedents patològics i els tractaments habituals en la història clínica informatitzada de tots dos centres. Durant la visita presencial es van mesurar el pes i la talla. La presència de nefropatia diabètica es va definir segons els criteris de la guia KDIGO¹⁴ i la de retinopatia diabètica per la detecció d'anomalies vasculars en un fons d'ull realitzat com a màxim dos anys abans de la inclusió en l'estudi.

Qüestionaris específics

Per a l'estudi es van emprar dos qüestionaris de dispnea estandarditzats: l'mMRC i l'SGRQ^{15,16}. El primer, l'mMRC, és un qüestionari senzill, que avalua la dispnea percebuda pel pacient durant les activitats diàries. És una escala de 5 punts (0-4), en la qual un grau 0 indica "falta l'aire durant exercici intens" i un grau 4 indica "falta d'aire per vestir-se o sortir de casa"¹⁵. Una puntuació igual o superior a 3 s'utilitza per predir l'hospitalització i

l'exacerbació en els pacients amb malaltia pulmonar crònica¹⁷. En el nostre estudi, com ja s'ha descrit en altres treballs fets en població sense patologia pulmonar de base, hem fet servir el grau 2 com a punt de tall per indicar la presència de sensació dispneica¹⁸.

D'altra banda, l'SGRQ és un qüestionari estandarditzat que s'usa en pacients amb malaltia pulmonar per valorar-ne el deteriorament de la salut i el benestar percebut. Hi ha 50 ítems amb 76 respostes i la puntuació pot oscil·lar entre 0 i 100. El qüestionari avalua la dispnea en 3 dimensions: la freqüència i gravetat dels símptomes, la limitació de les activitats a causa de la clínica i les modificacions del funcionament psicològic i social. Els resultats més alts indiquen major limitació respiratòria¹⁶.

Anàlisi estadística

La distribució normal de les variables es va verificar mitjançant la prova de Kolmogorov-Smirnov. Les dades es van expressar com a mitjana \pm SD o com a percentatges. Per a les comparacions entre grups es va utilitzar la prova t de Student per a variables contínues i la prova de chi quadrat per a variables categòriques. Es va fer un model de regressió logística multivariable per a la presència d'una sensació de dispnea positiva (mMRC \geq 2) a tota la població (incloent edat, sexe, IMC, hàbit tabàquic i presència de DM tipus 1 com a variables de confusió). El model es va ajustar mitjançant la prova de Hosmer-Lemeshow. Tots els valors de p es van basar en una prova bilateral per a la significació estadística i la significació es va acceptar com un valor de $p < 0,05$. Les anàlisis estadístiques es van realitzar utilitzant el programa SPSS (IBM SPSS Statistics per a Windows, versió 27, Armonk, NY, EUA).

RESULTATS

En la **Taula 1** es presenten les principals característiques de la població participant al nostre estudi en funció de la presència o no de DM tipus 1. Tots 2 grups estan ben aparellats, sense observar-se diferències pel que fa al sexe, l'edat, el grau d'obesitat o

l'antecedent de tabaquisme entre ells. Val la pena destacar el llarg temps d'evolució de la DM tipus 1 en aquest grup ($20,1 \pm 13,7$ anys), així com el relatiu bon control metabòlic aconseguit, amb una HbA_{1c} de $7,0 \pm 0,8$ %. Una quarta part dels pacients amb DM tipus 1 presentava alguna complicació tardana, sent la més prevalent la retinopatia.

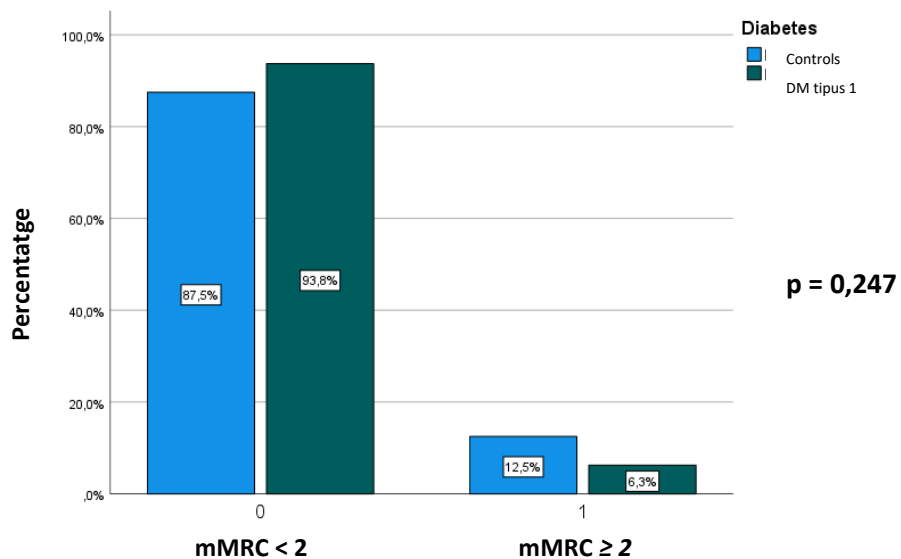
Taula 1. Principals característiques clíniques i comorbiditats de la població estudiada en funció de la presència de DM tipus 1

	DM tipus 1 (n = 48)	Controls (n = 96)	p
Dones, n (%)	27 (56,3)	65 (67,7)	0,177
Edat (anys)	$44,6 \pm 13,6$	$46,3 \pm 10,4$	0,392
IMC (kg/m^2)	$26,2 \pm 5,6$	$27,9 \pm 8,5$	0,208
Fumador actiu, n (%)	9 (19,1)	13 (13,5)	0,385
Glucèmia basal (mg/dl)	$134,7 \pm 45,9$	$91,8 \pm 11,0$	< 0,001
HbA_{1c} (%)	$7,0 \pm 0,8$	$5,4 \pm 0,4$	< 0,001
Anys amb diabetis (anys)	$20,1 \pm 13,7$	-	-
Retinopatia diabètica, n (%)	12 (25,5)	-	-
Nefropatia diabètica, n (%)	7 (14,9)	-	-
Macroangiopatia diabètica, n (%)	2 (4,3)	-	-

DM: diabetis; IMC: índex de massa corporal

En analitzar el resultat aconseguit amb el qüestionari mMRC, els pacients amb DM tipus 1 van tenir una puntuació similar a la població de control [0,0 (0,0-2,0) vs. 0,0 (0,0-3,0), $p = 0,905$]. Tampoc vam trobar diferències entre tots dos grups en la proporció de participants amb una puntuació del mMRC ≥ 2 (6,3 % vs. 12,5 %, $p = 0,247$) (**Figura 1**).

Figura 1. Gràfic que mostra la puntuació de l'mMRC ≥ 2 segons la presència o no de DM tipus 1



Quan analitzem si en els pacients amb DM tipus 1 hi ha diferències en la puntuació de l'mMRC en funció de la presència o no de complicacions tardanes, no veiem que la sensació dispneica sigui pitjor en els que tenen nefropatia diabètica comparats amb els que tenen una funció renal normal [0,0 (0,0-2,0) vs. 0,0 (0,0-2,0), $p = 0,759$]. Observem puntuacions similars quan fem l'anàlisi en funció de la presència de retinopatia o malaltia cardiovascular.

Quan analitzem tota la població, en el model multivariable de regressió logística, tan sols el grau d'obesitat mesurat mitjançant l'IMC es relaciona de manera independent amb una puntuació d'mMRC ≥ 2 . No ho fan, en canvi, la presència de DM tipus 1, l'edat, el sexe ni el tabaquisme (**Taula 2**).

Taula 2. Model de regressió logística multivariable per a la presència d'mMRC ≥ 2

<i>mMRC ≥ 2</i>	<i>OR (IC 95 %)</i>	<i>p</i>
<i>Edat (anys)</i>	1,03 (0,98-1,09)	0,286
<i>Sexe</i>	<i>Dona</i>	Referència
	<i>Home</i>	1,88 (0,46-7,75) 0,381
<i>IMC (kg/m²)</i>	1,12 (1,05-1,21)	< 0,001
<i>Tabaquisme</i>	<i>Mai o exfumador</i>	Referència
	<i>Actual</i>	2,58 (0,58-12,4) 0,234
<i>Diabetis tipus 1</i>	<i>No</i>	Referència
	<i>Si</i>	1,21 (0,31-5,50) 0,725
<i>Prova de Pearson</i>		0,717

mMRC: escala de dispnea modificada del Medical Research Council; OR: odds ratio; IC: interval de confiança; IMC: index de massa corporal;

D'altra banda, els resultats en l'SGRQ van mostrar una puntuació en general baixa, compatible amb l'estudi d'una població sense malaltia pulmonar coneguda. Tot i això, la puntuació total del qüestionari en els pacients amb DM tipus 1 va ser inferior en comparar-los amb el grup control [5,18 (0,00-41,54) vs. 9,36 (0,00-65,00), $p = 0,033$]. No obstant, la diferència en analitzar les 3 esferes per separat no arriba a la significació estadística: símptomes [4,49 (0,00-42,13) vs. 8,80 (0,00-75,77), $p = 0,161$], activitat [5,96 (0,00-100,00) vs. 12,18 (0,00-3,30), $p = 0,064$] o impacte [0,00 (0,00-36,36) vs. 4,06 (0,00-58,01), $p = 0,067$] (**Taula 3**).

Taula 3. Resultats del qüestionari SGRQ segons la presència de DM tipus 1

	DM tipus 1 (n = 48)	Controls (n = 96)	p
<i>Símtomes SGRQ</i>	4,49 (0,00–42,13)	8,80 (0,00–75,77)	0,161
<i>Activitat SGRQ</i>	5,96 (0,00–100,00)	12,18 (0,00–93,30)	0,064
<i>Impacte SGRQ</i>	0,00 (0,00–36,36)	4,06 (0,00–58,01)	0,067
<i>Puntuació total SGRQ</i>	5,18 (0,00–41,54)	9,36 (0,00–65,00)	0,033

DM: diabetis mellitus; SGRQ: qüestionari Respiratori de Saint George

DISCUSSIÓ

Diversos estudis poblacionals han demostrat que la diabetis produeix una alteració en els paràmetres respiratoris, sobretot un descens de la CVF i del VEF₁. Tot i això, els estudis dedicats a la valoració de la sensació dispneica en els pacients amb DM tipus 1 són més escassos. En els dos estudis previs que formen part d'aquesta Tesi Doctoral, el nostre grup ha comunicat que: **(i)** les alteracions espiromètriques estan presents també en els pacients amb DM tipus 1, i **(ii)** que quan se'ls pregunta, els pacients amb DM tipus 2 refereixen una sensació dispneica major que els controls sans. Tanmateix, el nostre estudi ha observat que els pacients amb DM tipus 1 no refereixen una sensació dispneica durant les activitats bàsiques de la vida diària (valorada amb el qüestionari mMRC). Més aviat al contrari; els nostres resultats indiquen una major tolerància a l'esforç en els pacients amb DM1, amb menor simptomatologia respiratòria que els individus del grup control, amb una diferència estadísticament significativa en l'SGRQ.

Val a dir que, en comparació amb la població amb DM tipus 2, en la qual sí que vam objectivar l'impacte de la malaltia en la sensació dispneica dels pacients¹⁹, les persones incloses en l'estudi actual són uns 15 anys més joves i es tenen 5 punts menys d'IMC, ambdós aspectes amb un impacte rellevant en el desenvolupament de la patologia

pulmonar i la percepció de la sensació dispneica²⁰. D'altra banda, els nostres resultats també podrien estar relacionats amb el fet de que els pacients amb DM tipus 1 poden tenir millors hàbits de vida (amb menys sedentarisme i dieta més saludable) que el grup control, tot i que no disposem d'aquesta informació. De fet, els pacients adults amb DM tipus 1 mostren una major adherència al patró de la dieta mediterrània²¹. Aquesta s'associa amb millor qualitat de vida²², millor control metabòlic²³ i menor desenvolupament de complicacions relacionades amb la malaltia²⁴.

Finalment, tampoc disposem de dades sobre la presència de neuropatia en els pacients amb DM tipus 1, el que podria ser un factor afegit de confusió, en poder emascarar la seva percepció de la dificultat respiratòria^{10,11}. De fet, es coneix que el ritme respiratori es genera per l'acció coordinada de neurones inspiratòries, postinspiratòries i espiratòries²⁵. Hi ha patologies, com ara la diabetis, que poden afectar tota la xarxa neuronal cardiorespiratòria^{26,27}. Aquestes patologies augmenten la probabilitat de desenvolupar símptomes d'insuficiència respiratòria com més aguda és la lesió. En canvi, en els trastorns crònics, els símptomes són menys marcats i, fins in tot, s'ha descrit l'absència de dispnea durant l'exercici físic en les lesions que afecten el grup respiratori pontí, nucli del fascicle solitari, grups respiratoris ventrals o els quimiorceptors centrals²⁸.

Cal tenir en compte algunes limitacions del nostre estudi. En primer lloc, no hem avaluat de manera concomitant la funció pulmonar, i per això no podem establir correlacions entre la capacitat pulmonar i la sensació dispneica avaluada. Segon, la selecció dels controls es va fer per edat i IMC, però no pel sexe ni l'hàbit tabàquic. Tot i que els dos grups van resultar similars en totes dues variables, això pot haver afavorit l'heterogeneïtat entre els pacients reclutats. Finalment, tot i que disposem de dades sobre la presència de complicacions tardanes de la diabetis com la malaltia renal, la retinopatia o la malaltia cardiovascular, no disposem de dades fiables sobre la presència o no d'algun grau de

neuropatia en els nostres pacients.

CONCLUSIONS

Els pacients amb DM tipus 1 no mostren una major sensació dispneica que els controls. Més aviat al contrari; quan utilitzem un qüestionari específic de malaltia pulmonar, fins i tot presenten una puntuació més baixa que els controls. Aquestes troballes són sorprenents, i obren la porta a la realització de nous estudis per poder assolir una millor explicació dels mecanismes fisiopatològics implicats.

REFERÈNCIES

1. Klein OL, Krishnan JA, Glick S, Smith LJ. Systematic review of the association between lung function and type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2010; 27: 977-987.
2. Van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, Schols AMWJ. Pulmonary Function in Diabetes: A Metaanalysis. *Chest [Internet].* 2010 Aug 1 [cited 2019 Jun 30];138(2):393–406.
3. Sánchez E, Gutiérrez-Carrasquilla L, Barbé F, Betriu À, López-Cano C, Gaeta AM, Purroy F, Pamplona R, Ortega M, Fernández E, Hernández C, Lecube A, Simó R; ILERVAS Project. Lung function measurements in the prediabetes stage: data from the ILERVAS Project. *Acta Diabetol.* 2019 Sep;56(9):1005-1012.
4. Lecube A, Simó R, Pallayova M, Punjabi NM, López-Cano C, Turino C, Hernández C, Barbé F. Pulmonary Function and Sleep Breathing: Two New Targets for Type 2 Diabetes Care. *Endocr Rev.* 2017 Dec 1;38(6):550-573. doi: 10.1210/er.2017-00173. PMID: 28938479.
5. Gutiérrez-Carrasquilla L, Sánchez E, Barbé F, Dalmases M, López-Cano C, Hernández M, Rius F, Carmona P, Hernández C, Simó R, Lecube A. Effect of Glucose Improvement on Spirometric Maneuvers in Patients With Type 2 Diabetes: The Sweet Breath Study.

6. De Santi F, Zoppini G, Locatelli F, Finocchio E, Cappa V, Dauriz M, Verlato G. Type 2 diabetes is associated with an increased prevalence of respiratory symptoms as compared to the general population. *BMC Pulm Med*. 2017 Jul 17;17(1):101. doi: 10.1186/s12890-017-0443-1. PMID: 28716044; PMCID: PMC5513377).
7. Klein OL, Aviles-Santa L, Cai J, Collard HR, Kanaya AM, Kaplan RC, Kinney GL, Mendes E, Smith L, Talavera G, Wu D, Daviglius M. Hispanics/Latinos With Type 2 Diabetes Have Functional and Symptomatic Pulmonary Impairment Mirroring Kidney Microangiopathy: Findings From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Diabetes Care*. 2016 Nov;39(11):2051-2057. doi: 10.2337/dc16-1170. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27612502; PMCID: PMC5079610.
8. Kopf S, Groener JB, Kender Z, Fleming T, Brune M, Riedinger C, Volk N, Herpel E, Pesta D, Szendrödi J, Wielpütz MO, Kauczor HU, Katus HA, Kreuter M, Nawroth PP. Breathlessness and Restrictive Lung Disease: An Important Diabetes-Related Feature in Patients with Type 2 Diabetes. *Respiration*. 2018; 96: 29-40.
9. Verschoor CP, Cakmak S, Lukina AO, Dales RE. Activity-related dyspnea in older adults participating in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *J Gen Intern Med*. 2022 Oct;37(13):3302-3309. doi: 10.1007/s11606-021-07374-4. Epub 2022 Jul 11. PMCID: PMC9550921.
10. Scano G, Seghieri G, Mancini M, Filippelli M, Duranti R, Fabbri A, Innocenti F, Iannelli I, Misuri G. Dyspnoea, peripheral airway involvement and respiratory muscle effort in patients with type I diabetes mellitus under good metabolic control. *Clin Sci (Lond)*. 1999 May;96(5):499-506. PMID: 10209082.
11. Scano G, Filippelli M, Romagnoli I, Mancini M, Misuri G, Duranti R, Rosi E. Hypoxic and hypercapnic breathlessness in patients with type I diabetes mellitus. *Chest*. 2000 Apr;117(4):960-7. doi: 10.1378/chest.117.4.960. PMID: 10767225.
12. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43:S14–31.
13. Organització Mundial de la Salut.

- <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331710>.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100: S1-S276.
 15. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999; 54: 581-586.
 16. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med.* 1991; 85: 25–31.
 17. Natori H, Kawayama T, Suetomo M, Kinoshita T, Matsuoka M, Matsunaga K, Okamoto M, Hoshino T. Evaluation of the Modified Medical Research Council Dyspnea Scale for Predicting Hospitalization and Exacerbation in Japanese Patients with Chronic Obstructive . Pulmonary Disease. *Intern Med.* 2016; 55: 15-24.
 18. Richards JB. Calculated decisions: mMRC (Modified Medical Research Council). Dyspnea Scale. *Emerg Med Pract.* 2017; 19: 1-2.
 19. Mizab C, Sánchez E, Gutiérrez-Carrasquilla L, Balsells N, Arqué A, Ruano R, Mateu M, Zorzano-Martínez M, Pomés A, García-Aguilera E, Martí R, Manzanares JM, Hernández C, Simó R, Lecube A. Assessment of dyspneic sensation in patients with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Aug 10;14:1208020. doi: 10.3389/fendo.2023.1208020. PMID: 37635958; PMCID: PMC10457144.).
 20. Jensen D, Ofir D, O'Donnell DE. Effects of pregnancy, obesity and aging on the intensity of perceived breathlessness during exercise in healthy humans. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009 May 30;167(1):87-100.
 21. Granado-Casas M, Alcubierre N, Martín M, Real J, Ramírez-Morros AM, Cuadrado M, Alonso N, Falguera M, Hernández M, Aguilera E, Lecube A, Castelblanco E, Puig-

- Domingo M, Mauricio D. Improved adherence to Mediterranean Diet in adults with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Nutr.* 2019 Sep;58(6):2271-2279.
22. Granado-Casas M, Martin M, Martínez-Alonso M, Alcubierre N, Hernández M, Alonso N, Castelblanco E, Mauricio D. The Mediterranean Diet is Associated with an Improved Quality of Life in Adults with Type 1 Diabetes. *Nutrients.* 2020 Jan 2;12(1):131.
23. Dominguez-Riscart J, Buero-Fernandez N, Garcia-Zarzuela A, Morales-Perez C, Garcia-Ojanguren A, Lechuga-Sancho AM. Adherence to Mediterranean Diet Is Associated With Better Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Front Nutr.* 2022 Mar 4;9:813989.
24. Thackrey E, Chen J, Martino CR, Preda V. The effects of diet on weight and metabolic outcomes in patients with double diabetes: A systematic review. *Nutrition.* 2022 Feb;94:111536.
25. Gray PA, Janczewski WA, Mellen N, McCrimmon DR, Feldman JL. Normal breathing requires preBötzing complex neurokinin-1 receptor-expressing neurons. *Nat Neurosci.* 2001 Sep;4(9):927-30. doi: 10.1038/nn0901-927. PMID: 11528424; PMCID: PMC2810393.
26. Richter DW, Spyer KM. Studying rhythmogenesis of breathing: comparison of in vivo and in vitro models. *Trends Neurosci.* 2001 Aug;24(8):464-72. doi: 10.1016/s0166-2236(00)01867-1. PMID: 11476886.
27. Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci.* 2003;26:239-66. doi: 10.1146/annurev.neuro.26.041002.131103. Epub 2003 Feb 13. PMID: 12598679; PMCID: PMC2811316.
28. Martín A. Nogués, Eduardo Benarroch. Respiratory control disorders and respiratory motor unit. *Elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina.* Vol. 3. Núm. 3. P 167-175. DOI: 10.1016/j.neuarg.2011.05.006.

Estudi 4

**CANVIS EN LA QUALITAT DEL SON DESPRÉS D'INICIAR UN SISTEMA
DE NANSÀ TANCADA HÍBRIDA EN PACIENTS AMB DM TIPUS 1**

RESUM

Introducció: La diabetis s'ha relacionat amb els trastorns respiratoris del son. Tanmateix, la majoria dels estudis realitzats sobre aquest tema se centren en pacients amb DM tipus 2 i hi ha moltes menys evidències del què passa en la DM tipus 1. Aspectes com la por a les hipoglucèmies poden influir en la qualitat del son d'aquests pacients. Per aquest motiu, el nostre objectiu ha estat valorar l'impacte en la qualitat del son de l'inici en pacients amb DM tipus 1 d'un sistema de nansa tancada híbrida, tenint en compte que un potencial benefici d'aquest tipus de sistema és la reducció de les hipoglucèmies.

Material i mètodes: Estudi prospectiu, en vida real, valorant els paràmetres de control glucèmic i la qualitat del son abans i 6 mesos després del canvi a un sistema de nansa tancada híbrida en 81 pacients amb DM tipus 1 (29,6 % tractats amb múltiples dosis d'insulina i la resta amb sistemes d'infusió continua d'insulina). La qualitat del son s'ha avaluat amb el qüestionari *Índex de qualitat del son de Pittsburgh (PSQI)*. Es van distingir dos grups: bona qualitat del son ($PSQI \leq 5$) i mala qualitat del son ($PSQI > 5$).

Resultats: Inicialment, el 63 % (51 pacients) dels pacients mostraven una mala qualitat del son. Passats sis mesos, els 30 pacients que inicialment tenien una bona qualitat del son no van presentar canvis en la puntuació del PSQI. En canvi, els 51 pacients amb una mala qualitat del son van presentar una millora significativa del PSQI ($7,3 \pm 2,4$ basal vs. $6,3 \pm 3,1$ als 6 mesos, $p = 0,003$). No es van veure diferències entre els tres tipus de dispositius de nansa tancada híbrida que es van utilitzar. Tampoc es va detectar correlacions significatives entre la millora del PSQI i cap dels paràmetres estudiats.

Conclusions: En els pacients amb DM tipus 1 que presenten una mala qualitat del son, hi ha una millora als sis mesos d'haver iniciat un sistema de nansa tancada, amb un impacte positiu en la puntuació del PSQI. Considerem, per tant, que la mala qualitat del son d'un

pacient amb DM tipus 1 podria ser un aspecte important a tenir en consideració a l'hora de valorar la indicació d'un tractament amb un sistema de nansa tancada híbrida.

INTRODUCCIÓ

Hi ha una evidència creixent de l'impacte nociu de la DM tipus 1 i tipus 2 en la funció pulmonar. A més, s'han descrit també alteracions ens els patrons respiratoris durant el son d'aquests pacients, que es caracteritzen principalment per un augment dels episodis d'apnea, major risc d'hipoxèmia i un augment dels despertars nocturns i un augment de la hipersòmnia diürna ^{1,2,3,4}. Com que els estudis formals del son, que requereixen la realització de polisomnografies hospitalàries o de poligrafies cardiorespiratòries domiciliaries, no són econòmicament viables per a tota la població amb diabetis, s'ha proposat l'ús de qüestionaris específics dissenyats per detectar les conseqüències dels trastorns de la respiració en el son⁵.

En un altre estudi previ del nostre grup, en què es va utilitzar l'índex de qualitat del son de Pittsburgh (PSQI), gairebé 2 de cada 3 pacients amb DM tipus 2 presentaven una mala qualitat del son, fet que estava associat amb una major edat ($62,5 \pm 12,4$ vs. $57,0 \pm 11,9$ anys, $p = 0,003$), una glucèmia en dejú superior ($140,6 \pm 56,5$ vs. $124,5 \pm 40,8$ mg/dl, $p = 0,041$), i una major somnolència diürna ($25,4$ vs. $12,1\%$, $p = 0,024$)⁶. Hi ha altres factors que també poden afavorir el deteriorament de la qualitat del son com ara la por a les hipoglucèmies, la presència de neuropatia perifèrica, la necessitat de fer-se controls de glucèmia capil·lar, el tenir alarmes d'hipoglucèmia o hiperglucèmia instal·lades als monitors de glucosa, la poliúria associada a hiperglucèmia i el mateix mal control metabòlic⁷. Tanmateix, els estudis existents se centren principalment en pacients amb DM tipus 2, amb pocs estudis realitzats en pacients amb DM tipus 1.

És important també destacar els importants avenços tecnològics dels darrers anys en el tractament i control de la DM tipus 1. Dins d'aquests destaquen la generalització del

monitoratge continu de la glucèmia, la millora dels sistemes d'infusió contínua d'insulina i l'aparició de sistemes de nansa tancada híbrida. Pensem que aquests avenços poden haver ajudat a millorar la qualitat de vida dels pacients amb DM tipus 1 i, pel mateix motiu, també creiem que poden tenir un impacte beneficiós sobre la seva qualitat del son. Per tot això, l'objectiu del present estudi va ser avaluar la qualitat del son en els pacients amb DM tipus 1 i valorar els efectes de l'inici del tractament amb un sistema de nansa tancada híbrida.

MATERIAL I MÈTODES

Declaració ètica

L'estudi va ser aprovat pel comitè d'ètica de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova (CEIC-2536). Es va obtenir el consentiment informat per escrit de tots els participants. L'estudi es va dur a terme d'acord amb les directrius ètiques de la Declaració de Hèlsinki.

Disseny de l'estudi i descripció de la població d'estudi

És un estudi prospectiu, en vida real, que inclou 81 pacients amb DM tipus 1, en tractament amb múltiples dosis d'insulina o amb infusió contínua d'insulina, en seguiment pel Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital Arnau de Vilanova.

Els criteris d'inclusió van ser: **(i)** pacients que assistien a les visites d'endocrinologia, **(ii)** edat entre 18 i 70 anys, **(iii)** capacitat per llegir i comprendre el significat correcte de les preguntes i **(iv)** presentar criteris mèdics per tal d'iniciar un sistema de nansa tancada híbrida. D'altra banda, els criteris d'exclusió van ser: **(i)** antecedents mèdics de malaltia pulmonar crònica o tractament amb pressió positiva contínua en les vies respiratòries (CPAP), **(ii)** esdeveniment cardiovascular previ, **(iii)** malaltia maligna activa, **(iv)** embaràs, **(v)** treballadors de torns, **(vi)** abús d'alcohol o ús de sedants, **(vii)** tractament concomitant amb glucocorticoides, i **(viii)** manca de seguiment clínic als 6 mesos de l'inici del sistema de nansa tancada. Dels 113 pacients amb DM tipus 1 a qui es va iniciar aquest sistema,

han pogut analitzar-se les dades de 81 d'ells.

Es va realitzar una analítica general a tota la població inclosa en l'estudi amb determinació de la glucosa plasmàtica en dejú, l'HbA_{1c} i el perfil lipídic. Els antecedents clínics més rellevants, inclosos el temps d'evolució de la diabetis, la presència de complicacions micro i macrovasculars i l'hàbit tabàquic es van obtenir a partir de l'entrevista personal i l'accés a la història clínica informatitzada de l'hospital. La DM tipus 1 es va definir segons els criteris de l'Associació Americana de Diabetis⁸. Es va diagnosticar retinopatia diabètica si una exploració del fons d'ull documentava lesions compatibles amb aquest diagnòstic. La nefropatia diabètica es va diagnosticar segons les directrius KDIGO⁹. També es va avaluar el tractament, els anys d'evolució de la diabetis i el control metabòlic.

La qualitat del son a l'inici i 6 mesos després d'iniciar un sistema de nansa tancada híbrida es va valorar mitjançant el qüestionari PSQI. Aquest és un qüestionari que omple el pacient i que avalua la qualitat subjectiva del son durant el darrer mes. El PSQI inclou 19 ítems que generen puntuacions de 7 components diferents: qualitat subjectiva del son, latència del son, durada del son, eficiència del son, alteracions del son, ús de medicaments per dormir i disfunció diürna. Cada component es pondera en una escala de 0 a 3, sent 21 la puntuació més alta. Una puntuació global del PSQI superior a 5 identifica les persones que tenen una mala qualitat del son¹⁰.

Els sistemes de nansa tancada híbrida utilitzats van ser: Sistema MiniMed 670G, Sistema Tandem t:slim X2 amb tecnologia Control-IQ i Sistema Diabeloop DBLGI.

RESULTATS

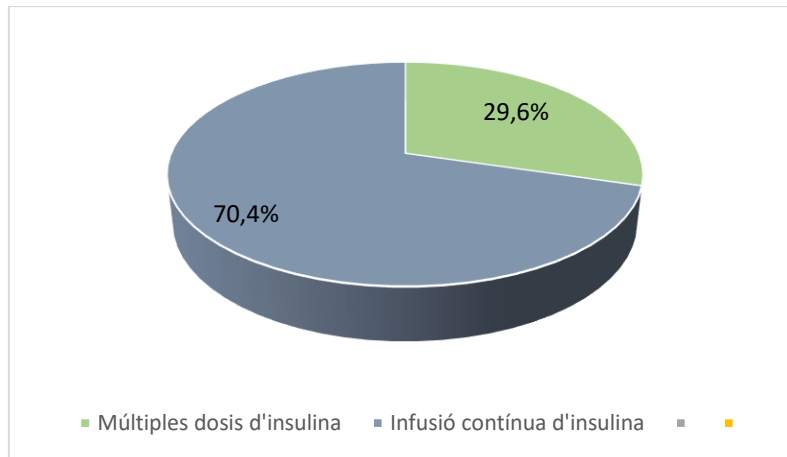
Les principals característiques de la població d'estudi es mostren en la **Taula 1**. El 62 % (50 pacients) eren dones, amb una edat mitjana de $45,5 \pm 13$ anys i un mal control metabòlic. En el moment de la seva inclusió en l'estudi, el 70,4 % (57 pacients) del grup

estava en tractament amb ISCI i el 29,6 % (24 pacients) en tractament convencional amb múltiples dosis d'insulina diàries (**Figura 1**). Els pacients amb ISCI presentaven un temps en objectiu (glucèmia 70-180 mg/dl) de $64,5 \pm 16,2$ % i un temps amb glucèmies < 70 mg/dl de $3,4 \pm 2,6$ %.

Taula 1. Principals característiques clíniques i comorbiditats de la població d'estudi

	<i>DM tipus 1</i> <i>(n = 81)</i>
<i>Edat (anys)</i>	45,5 ± 13
<i>IMC (kg/m²)</i>	29,7 ± 5,3
<i>HbA_{1c} (%)</i>	8,1 ± 1,9
<i>Temps d'evolució de la diabetis (anys)</i>	8,3 ± 4,5
<i>Dosis insulina diària (UI/dia)</i>	54 ± 16
<i>Retinopatia diabètica (%)</i>	19,1
<i>Nefropatia diabètica (%)</i>	23,5

Figura 1. Gràfic que mostra el tractament inicial de la població d'estudi: múltiples dosis d'insulina i infusió contínua subcutània d'insulina



En la valoració inicial, el 62,96 % (51 pacients) de la població d'estudi presentava una mala qualitat del son. Després de la implantació del tractament amb un dispositiu de nansa

tancada híbrida, quan es va analitzar de manera global a tots els participants, no vam observar cap diferència significativa entre la puntuació total del PSIQ inicial i als 6 mesos de seguiment. De forma similar, quan es va analitzar el subgrup de 30 pacients que presentava una bona qualitat del son inicial, amb una puntuació del PSQI inferior o igual a 5, no hi va haver cap canvi en aquesta puntuació després de 6 mesos d'iniciar el tractament amb un dispositiu de nansa tancada ($3,0 \pm 1,8$ vs. $3,7 \pm 2,1$, $p = ns$). Aquests individus van millorar significativament els seus valors de HbA_{1c}, temps en objectiu, temps amb glucèmies < 70 mg/dl i la seva satisfacció amb el tractament ($p < 0,017$ per tots) després de la intervenció de 6 mesos.

Per altra banda, en els 51 pacients amb una mala qualitat del son inicial (PSIQ basal > 5), es va detectar la mateixa millora significativa dels paràmetres de control metabòlic i satisfacció amb el tractament ($p < 0,001$ per tots), conjuntament amb una millora significativa de la seva qualitat de son al final del seguiment (PSQI: $7,3 \pm 2,4$ basal vs. $6,3 \pm 3,1$ als 6 mesos, $p = 0,003$). Val a dir que la intervenció tampoc va modificar l'IMC de cap dels dos grups ($p > 0,333$).

En l'anàlisi univariant, no es va trobar cap correlació significativa entre la diferència entre el valor de PSQI inicial i als 6 mesos de seguiment i cap dels paràmetres estudiats (anys d'evolució de la diabetis, grau de control metabòlic o presència d'altres complicacions de la diabetis) ($p > 0,563$). Tampoc es va poder objectivar diferències en els resultats en analitzar per separat els diferents tipus de dispositius de nansa tancada utilitzats ($p > 0,110$).

DISCUSSIÓ

El nostre estudi treu a la llum que més de la meitat dels pacients amb DM tipus 1 mostren una mala qualitat del son i, que en aquest grup de pacients, l'inici d'un sistema de nansa tancada híbrida aconsegueix una millora lleu però significativa de la mateixa.

Existeixen diferents estudis que relacionen la mala qualitat del son i la somnolència diürna en la diabetis, però se centren en la DM tipus 2¹¹. En un estudi previ de casos i controls el nostre grup de recerca va poder confirmar l'empitjorament de la qualitat del son i l'augment de la somnolència diürna en aquests pacients. D'acord amb el PSQI, es va veure també que més de la meitat dels pacients amb DM tipus 2 tenien una mala qualitat del son, resultat similar al que ara presentem⁶. Les dades disponibles en els pacients amb DM tipus 1 són més escasses, però mostren uns resultats semblants al nostre. Més enllà d'estudis puntuals, hi ha dues metaanàlisis que cal comentar. En la primera, que va incloure 22 estudis, es conclou que els pacients amb DM tipus 1 presenten una qualitat del son més dolenta i que aquesta tenia relació amb un pitjor control metabòlic¹². Per contra, en una segona metaanàlisi de 24 articles, els resultats no van ser tan clars: en la majoria dels articles no hi havia diferències entre la qualitat del son dels pacients amb DM tipus 1 i el grup control quan aquesta era autoinformada pels pacients, però sí quan s'utilitzaven eines més objectives com un actígraf o els estudis de polisomnografia¹³.

Amb les millores tecnològiques en el tractament de la DM tipus 1 i la seva generalització en els darrers anys, especialment la implantació del monitoratge continu de glucosa, ha augmentat l'interès a valorar aspectes relacionats amb la qualitat de la vida d'aquests pacients. Aquest monitoratge, que inclou també alarmes per hipoglucèmies, pot ajudar a fer que el pacient assoleixi un control glucèmic millor i, per tant, una disminució de les possibles complicacions, a més de facilitar-li el dia a dia, disminuir l'estrès i millorar el descans nocturn. També té cada cop més importància la utilització de sistemes d'ISCI amb un circuit de nansa tancada híbrida, que suposen un avenç més en la millora del control glucèmic i les seves conseqüències. Hem trobat en la literatura alguns estudis realitzats sobre aquest tema, però amb resultats gens concloents o més aviat amb tendència a no mostrar cap impacte positiu de la tecnologia sobre la qualitat del son. Així, *Cobry i cols.*, van veure, en adolescents amb DM tipus 1, una millora del control glucèmic amb la

implantació d'un sistema de nansa tancada híbrida, però sense millora en la valoració de la qualitat del son dels pacients ¹⁴. S'ha de destacar també el treball de *Chakrabarti i cols.*, que va analitzar els efectes de l'inici de tractament amb dispositius de nansa tancada híbrida en adults amb DM tipus 1¹⁵. Aquest estudi va observar que el control glucèmic dels pacients millorava, però, en canvi, la qualitat del son registrada diàriament pels pacients empitjorava, sense que hi hagués diferències en la puntuació del PSQI¹⁵. En un altre estudi, realitzat per *Bisio i cols.*, en pacients de més de 65 anys amb DM tipus 1, es va veure també que un sistema d'administració d'insulina automatitzat millorava el control metabòlic i la preocupació pel control glucèmic, però sense que es veiessin diferències a l'hora de la valoració de la qualitat del son¹⁶.

Així doncs, el nostre estudi afegeix noves evidències a l'impacte de la tecnologia en la qualitat del son. És a dir, tot i que de manera global no objectivem canvis significatius als 6 mesos de seguiment en el resultat del PSIQ, aquests canvis sí que apareixen quan ens limitem als pacients que ja de manera basal presenten una qualitat del son baixa. Tanmateix, nosaltres sí que hem pogut objectivar una millora estadísticament significativa en la qualitat del son en aquells pacients catalogats inicialment com a mal dormidors.

Cal tenir en compte que el nostre estudi presenta algunes limitacions. La primera és que la població d'estudi analitzada és relativament petita, per la qual cosa pot ser que els resultats no siguin representatius de tota la població amb DM tipus 1. La segona limitació és la utilització d'un sol qüestionari per a la valoració del son, sense que s'hagin realitzat estudis més objectius. Tercer, s'han utilitzat diferents sistemes de nansa tancada híbrida, factor que pot interferir en l'anàlisi dels nostres resultats, tot i que el nostre estudi no estava dissenyat per avaluar diferències entre sistemes.

CONCLUSIONS

Més de la meitat dels pacients amb DM tipus 1 presenten una mala qualitat del son.

Aquests pacients es poden beneficiar de la implantació del tractament amb un sistema de nansa tancada híbrida per poder millorar aquest aspecte. Per tant, la valoració de la qualitat del son podria ser una dada a tenir en compte quan es valorin els pacients candidats a aquesta modalitat de tractament. Cal dir, però, que es necessiten més estudis sobre aquest tema, i amb una població de pacients més gran, per tal de confirmar els nostres resultats.

REFERÈNCIES

1. Lecube A, Sampol G, Hernández C, Romero O, Ciudin A, Simó R. Characterization of sleep breathing pattern in patients with type 2 diabetes: Sweet Sleep Study. *PLoS One*. 2015; 10: e0119073.
2. Lecube A, Sampol G, Lloberes P, Romero O, Mesa J, Hernández C, et al. Diabetes is an independent risk factor for severe nocturnal hypoxemia in obese patients. A case-control study. *PloS One*. 2009; 4: e4692.
3. Luyster FS, Dunbar-Jacob J. Sleep quality and quality of life in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Educ*. 2011;37(3):347–355.
4. Taub LF, Redeker NS. Sleep disorders, glucose regulation, and type 2 diabetes. *Biol Res Nurs*. 2008;9(3):231–243.
5. Ramachandran SK, Josephs LA. A Meta-analysis of clinical screening tests for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2009; 110: 928–939. [10.1097/ALN.0b013e31819c47b6](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31819c47b6).
6. Lecube A, Sánchez E, Gómez-Peralta F, Abreu C, Valls J, Mestre O, Romero O, Martínez MD, Sampol G, Ciudin A, Hernández C, Simó R. Global Assessment of the Impact of Type 2 Diabetes on Sleep through Specific Questionnaires. A Case-Control Study. *PLoS One*. 2016 Jun 17;11(6):e0157579.
7. Zhu B, Abu Irsheed GM, Martyn-Nemeth P, Reutrakul S. Type 1 Diabetes, Sleep, and Hypoglycemia. *Curr Diab Rep*. 2021 Dec 13;21(12):55.

8. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2005; 28: S37-S42.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021 Oct;100(4S):S1-S276.
10. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989; 28: 193-213.
11. Knutson KL, Ryden AM, Mander BA, Van Cauter E. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 18;166(16):1768-74.
12. Reutrakul S, Thakkinstian A, Anothaisintawee T, Chontong S, Borel AL, Perfect MM, Janovsky CC, Kessler R, Schultes B, Harsch IA, van Dijk M, Bouhassira D, Matejko B, Lipton RB, Suwannalai P, Chirakalwasan N, Schober AK, Knutson KL. Sleep characteristics in type 1 diabetes and associations with glycemic control: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2016 Jul;23:26-45. doi: 10.1016/j.sleep.2016.03.019. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27692274; PMCID: PMC9554893.
13. Ji X, Wang Y, Saylor J. Sleep and Type 1 Diabetes Mellitus Management Among Children, Adolescents, and Emerging Young Adults: A Systematic Review. *J Pediatr Nurs*. 2021 Nov-Dec;61:245-253. doi: 10.1016/j.pedn.2021.06.010. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34182231.
14. Cobry EC, Hamburger E, Jaser SS. Impact of the Hybrid Closed-Loop System on Sleep and Quality of Life in Youth with Type 1 Diabetes and Their Parents. *Diabetes Technol Ther*. 2020 Nov;22(11):794-800.
15. Chakrabarti A, Trawley S, Kubilay E, Mohammad Alipoor A, Vogrin S, Furlanos S, Lee MH, O'Neal DN, O'Regan NA, Sundararajan V, Ward GM, MacIsaac RJ, Colman PG, McAuley SA. Closed-Loop Insulin Delivery Effects on Glycemia During Sleep

- and Sleep Quality in Older Adults with Type 1 Diabetes: Results from the ORACL Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2022 Sep;24(9):666-671.
16. Bisio A, Gonder-Frederick L, McFadden R, Cherňavsky D, Voelmle M, Pajewski M, Yu P, Bonner H, Brown SA. The Impact of a Recently Approved Automated Insulin Delivery System on Glycemic, Sleep, and Psychosocial Outcomes in Older Adults With Type 1 Diabetes: A Pilot Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2022 May;16(3):663-669.

DISCUSSIÓ GENERAL

En aquesta tesi hem aprofundit en una de les complicacions “no clàssiques” de la diabetis, que és l’efecte que es produeix sobre el pulmó i sobre la qualitat del son. El pulmó, a causa de la seva extensa xarxa vascular, és un altre dels òrgans susceptibles a la microangiopatia diabètica. En l’actualitat ja no es pot negar l’evidència de la seva afectació per la diabetis, però els estudis disponibles se centren sobretot en els pacients amb DM tipus 2 i, molt sovint, no avaluen la repercussió clínica que pot tenir l’afectació pulmonar. Per això, hem centrat el nostre interès en: **(i)** Avaluar la funció pulmonar en els pacients amb DM tipus 1; **(ii)** Avaluar la sensació dispneica en els pacients amb DM tipus 2 durant les activitats de la vida diària; **(iii)** Avaluar la sensació dispneica en els pacients DM tipus 1 de llarga evolució durant les activitats diàries; **(iv)** Avaluar la qualitat del son en pacients amb DM tipus 1 després de canviar a un sistema de nansa tancada híbrida. D’aquí sorgeixen els quatre estudis que componen aquesta Tesi Doctoral.

1. PRIMER ESTUDI: avaluació de la funció pulmonar en pacients amb DM tipus 1

És ben coneguda la repercussió de la DM tipus 2 en els paràmetres de funció pulmonar, en contra del que succeeix en la DM tipus 1 (82). En aquest estudi, s’evidencia que la DM tipus 1 també té un impacte deleteri en la funció pulmonar i que la insulina subcutània (però només la insulina basal) influeix de forma independent en aquest impacte.

Disposem de pocs estudis que avaluïn la repercussió de la DM tipus 1 en el pulmó i, fins a l’actualitat, no hi havia cap estudi que valorés l’efecte directe que pot tenir el tractament amb insulina subcutània en aquests pacients.

Schnack i cols. van descriure l’associació entre la DM tipus 1 amb nefropatia diabètica incipient i la disfunció pulmonar, objectivant una CPT i una DLCO reduïda en aquests pacients (84). A més, aquesta disminució es relacionava amb un control metabòlic més deficient, mesurat amb l’HbA_{1c}. En el nostre estudi, es confirma l’impacte negatiu de la DM tipus 1 sobre la funció pulmonar i com aquesta es relaciona amb la presència de

malaltia renal. En canvi, no hem vist cap relació entre la disfunció pulmonar i el control glucèmic. És important destacar que, en els estudis que tenim disponibles, hi ha resultats bastant variables en aquest aspecte. Podem citar l'article publicat per *Van Gent i cols.*, que no va observar cap relació entre la disfunció pulmonar i la durada o el control metabòlic de la DM tipus 1 en els 27 nens inclosos en l'estudi (225). Posteriorment, *Pieniawska i cols.*, van obtenir resultats similars, però també van valorar un grup relativament petit (226).

En el nostre estudi, a més de l'associació entre la disfunció pulmonar i l'afectació renal, hem trobat també una associació amb la RD. Aquests resultats no s'havien descrit prèviament. Concretament, hem objectivat una prevalença més alta d'un patró restrictiu i un VEF₁ anormal en els pacients que tenien una RD establerta. Aquesta troballa dona arguments a l'afectació microvascular com a causa principal de la disfunció pulmonar a la DM.

D'altra banda, passant al tema del tractament, sabem que la insulina inhalada produeix petites reduccions en els paràmetres ventilatoris (99), però no disposàvem d'estudis que valoressin l'efecte de la insulina subcutània. Voldríem recordar que el *Copenhaguen City Heart Study* havia mostrat que els pacients en tractament amb insulina presentaven una CVF i un VEF₁ lleugerament inferiors als dels pacients tractats amb dieta o hipoglucemians orals, però aquest efecte es va relacionar amb la gravetat i el temps d'evolució de la DM i no amb una acció directa de la insulina (78). El nostre estudi és la primera evidència clínica que el tractament amb insulina subcutània pot contribuir també en la disfunció pulmonar de forma independent. La relació només l'hem pogut observar amb la insulina basal, sense que s'objectivi un impacte quan hem analitzat l'efecte de la insulina en bolus. Aquests resultats podrien suggerir que només l'acumulació farmacològica en estat estacionari d'insulina afavoreix l'efecte nociu sobre el pulmó. A part de l'efecte directe de la insulina, els nostres resultats apunten que les dosis d'insulina

basal subcutània correlacionen amb el deteriorament de la funció pulmonar.

Encara que l'efecte clínic d'aquesta alteració dels paràmetres ventilatoris no estigui prou estudiat i calgui investigar més aquest aspecte, creiem que els nostres resultats tenen molta rellevància. Recordem que en l'estudi de *Fremantle* es descrivia que disminucions dels valors del VEF₁ eren un factor de risc independent de mortalitat per totes les causes (75).

El nostre estudi té algunes limitacions que cal tenir en compte. El caràcter transversal de l'estudi no ens permet establir causalitat, encara que els nostres resultats assenyalen que els pacients amb DM tipus 1 presenten disminucions dels paràmetres de funció pulmonar, sobretot els que es tracten amb dosis més altes d'insulina basal. També cal tenir en compte que no tenim una mesura directa de la resistència a la insulina, per la qual cosa no podem afirmar que aquesta condició s'associa amb la disfunció pulmonar. Una altra limitació és que no s'ha pogut estimar la funció pulmonar amb la prova broncodilatadora en la nostra cohort. Finalment, cal dir que la població inclosa en l'estudi és relativament petita, però també s'ha de destacar que el nostre estudi és dels més grans disponibles fins a l'actualitat.

En resum, els pacients amb DM tipus 1 presenten, com també els pacients amb DM tipus 2, efectes negatius a escala pulmonar. Aquest efecte es relaciona també, i de forma independent, amb la dosi d'insulina basal que utilitzen aquests pacients.

2. SEGON ESTUDI: valoració de la sensació dispneica en pacients amb DM tipus 2

Els estudis disponibles fins a l'actualitat dels efectes de la DM sobre el pulmó se centren en la valoració dels paràmetres ventilatoris. En canvi, els estudis que valoren les implicacions clíniques de l'afectació pulmonar sobre el pacient són escassos(219). Destaquem, entre els estudis realitzats per valorar els paràmetres ventilatoris, el

Cardiovascular Health Study (73), que va ser un dels primers estudis publicats, amb uns resultats que es confirmen en estudis posteriors. També cal remarcar una metaanàlisi publicada el 2010 en què es confirma aquesta relació (82).

D'altra banda, hi ha pocs articles publicats que valorin la implicació clínica en aquests pacients. S'ha suggerit que, gràcies a l'extensa ret microvascular que té el pulmó, es requereix una gran afectació perquè es presenti qualsevol mena de símptoma o de discapacitat. Per tant, la implicació clínica probablement és més tardana que en altres òrgans diana, malgrat que l'afectació anatòmica pugui tenir una gravetat similar (68).

L'alteració dels paràmetres ventilatoris no implica necessàriament la presència de clínica. A més, la realització d'estudis ventilatoris a tots els pacients amb DM no és econòmicament viable. S'ha plantejat en aquests casos la utilització de qüestionaris de dispnea específics per tal de poder valorar aquest efecte i l'impacte real sobre el pacient.

Entre els pocs estudis disponibles on s'ha estudiat la clínica del pacient, podem destacar l'*Hispanic Community Health Study*, que, a més, va ser el primer que va relacionar la dispnea amb la presència de nefropatia (94). En l'estudi publicat per *F de Santi i cols.*, es va observar que una puntuació en l'mMRC ≥ 2 era gairebé quatre vegades més prevalent en la població amb DM tipus 2 que en la població control (221). L'estudi realitzat per *Kopf i cols* descriu un augment progressiu de l'mMRC quan es comparava un grup de control i pacients amb prediabetis, DM tipus 2 de recent diagnòstic i DM tipus 2 de més anys d'evolució (222). Més recentment, l'estudi *Canadian Longitudinal Study on Aging* va avaluar els factors de risc per a la dispnea, descrivint la DM tipus 2 com un altre factor de risc (223). Cal tenir en compte l'heterogeneïtat d'aquests estudis, ja que utilitzen escales de dispnea diferents i alguns inclouen pacients amb patologia pulmonar coneguda.

En el nostre estudi hem pogut objectivar una puntuació de l'mMRC estadísticament més

alta en pacients amb DM tipus 2, comparats amb el grup de control, amb una prevalença de l'mMRC ≥ 2 més alta en els pacients amb diabetis. Els pacients amb DM tipus 2 que presentaven un mMRC ≥ 2 eren principalment dones amb obesitat, d'edat avançada i amb un control metabòlic més deficient. Aquesta última relació no s'havia descrit en els estudis previs. Quan es van analitzar altres variables, també es va observar que la presència d'un grau elevat de dispnea era més freqüent en els pacients amb una diabetis de més de 10 anys d'evolució i en aquells que presentaven nefropatia diabètica, sense que hi hagués diferències quan es va valorar altres complicacions de la diabetis. A més, el nostre estudi va mostrar que la presència de DM tipus 2, juntament amb altres variables, com l'edat avançada, l'IMC elevat i el tabaquisme actiu, era un factor predictiu de presentar un mMRC ≥ 2 .

Finalment, destaquem que no s'han vist diferències en analitzar les dades de l'SGRQ. Aquest fet es podria explicar per què aquest qüestionari està dissenyat per aplicar-lo en pacients amb patologia respiratòria crònica, sent menys sensible i específic en la població general.

El nostre estudi té algunes limitacions que caldria tenir en compte. La principal és la subjectivitat de l'estudi. Cal destacar que els qüestionaris avaluen la dispnea referida per l'individu, i la resposta pot variar segons la percepció que té el pacient de la seva patologia. En segon lloc, s'ha de dir que el qüestionari SGRQ s'ha passat a una població més petita, amb un poder estadístic, per tant, més petit. A més, en la nostra cohort, no tenim informació sobre la presència de neuropatia diabètica, que també podria ser l'explicació de l'augment de la sensació dispneica en aquests pacients. D'altra banda, volem remarcar que no s'ha correlacionat la sensació de dispnea amb la funció pulmonar mesurada per espirometria, i, per tant, no es pot afirmar que els pacients amb una puntuació més alta en l'mMRC també presenten uns valors espiromètrics més alterats. Tanmateix, en estudis anteriors, sí que s'ha establert aquesta relació. I, per acabar, s'ha

de tenir en compte el possible biaix de selecció, ja que només s'inclouen pacients que se segueixen en les consultes d'endocrinologia dels dos hospitals, que podrien ser diferents dels que estan en seguiment només en l'atenció primària.

En resum, l'afectació pulmonar en pacients amb DM tipus 2 és una altra complicació crònica que cal tenir en compte. L'alteració dels paràmetres ventilatoris que s'ha descrit en estudis previs en aquesta població, va acompanyada per la presència d'una sensació de dispnea que pot afectar la realització de les activitats de la vida diària d'aquests pacients.

3. TERCER ESTUDI: valoració de la sensació dispneica en pacients amb DM tipus 1 de llarga evolució

Els estudis realitzats per valorar la disfunció pulmonar se centren en la valoració dels paràmetres ventilatoris i, sobretot, en la població de pacients amb DM tipus 2. Els estudis que se centren en la valoració d'aquesta complicació en la població amb DM tipus 1 són escassos, i encara són menys els que han valorat la repercussió clínica en aquests pacients.

Sabem que el pulmó és l'òrgan amb més superfície del cos humà i que té una xarxa microvascular molt extensa. Això el fa també susceptible als efectes de la diabetis. Al mateix temps, les grans reserves funcionals que té expliquen que la clínica no sigui evident en l'inici de l'afectació (68). D'aquesta manera, l'alteració dels paràmetres ventilatoris no va lligada sempre a una repercussió clínica en aquests pacients. Probablement, aquesta és la causa per què són tan escassos els estudis que s'han realitzat en aquest àmbit.

Malgrat això, creiem fermament en la importància de la valoració d'aquesta complicació en tota la població amb diabetis. Ja s'ha presentat prèviament en aquesta tesi un altre estudi del nostre grup d'investigació, que demostra un augment de la sensació dispneica

en les persones amb DM tipus 2. També creiem que l'estudi fonamenta la necessitat de valorar l'afectació pulmonar per la diabetis en aquests pacients.

Com que no és econòmicament viable l'estudi ventilatori en tota la població amb diabetis i, segurament, sovint amb resultats clínicament poc rellevants, s'ha plantejat la utilització de qüestionaris de dispnea estandarditzats.

Dels pocs estudis que hem pogut trobar en la nostra recerca bibliogràfica, fets en població amb DM tipus 1 i que valorin la sensació dispneica, destaquem els publicats per *Scano i cols.*, en què es va utilitzar l'escala de Borg modificada per a la valoració de la sensació dispneica en aquests pacients. Els seus resultats van mostrar que les persones amb DM tipus 1 presentaven una sensació dispneica més elevada per a un determinat nivell d'esforç (227,228).

En el nostre estudi hem pogut veure que els pacients amb DM tipus 1 tenen una puntuació de l'mMRC total similar a les persones del grup de control, i també una presència de sensació dispneica positiva, definida com una puntuació de l'mMRC ≥ 2 , similar. Destaquem que, en l'GRQ, els pacients amb DM tipus 1 presenten, de forma estadísticament significativa, una puntuació total inferior als controls, però no quan es valoren les puntuacions de les tres esferes per separat. Aquests resultats sorprenents ens porten a pensar en la presència de factors de confusió o que podrien existir altres mecanismes fisiopatològics implicats que explicarien els resultats.

El nostre estudi té algunes limitacions que cal tenir en compte. La primera és la subjectivitat de l'estudi, amb valoració de la dispnea referida pel mateix pacient. La segona és que no hem avaluat de manera conjunta la funció pulmonar, per poder establir correlacions entre la capacitat pulmonar i la sensació dispneica que refereix el pacient. També s'ha de dir que, en l'elecció dels controls, no es va tenir en compte el sexe ni l'hàbit

tabàquic, per la qual cosa la mostra pot ser lleugerament heterogènia. Per acabar, voldríem destacar que no disposem de dades sobre la presència o no de neuropatia diabètica en aquests pacients, complicació important que també caldria tenir present.

En resum, en el nostre estudi no es confirma que els pacients amb DM tipus 1 presentin una sensació dispneica més gran que els controls, però en l'SGRQ la puntuació total és inferior. Són necessaris més estudis al respecte per revalorar aquesta relació i investigar els possibles mecanismes fisiopatològics implicats.

4. QUART ESTUDI: canvis en la qualitat del son en els pacients amb DM tipus 1 després d'iniciar un sistema de nansa tancada híbrida

Les alteracions en l'arquitectura del son s'han relacionat amb l'alteració en el metabolisme hidrogenocarbonat i la sensibilitat a la insulina. D'altra banda, la hiperglucèmia produeix efectes negatius sobre la respiració durant el son i, per tant, en la qualitat d'aquest. Per aquest motiu, la relació entre la DM i el son es pot considerar com una relació bidireccional (68). En aquest estudi, s'evidencia que la majoria de pacients amb DM tipus 1 presenten una mala qualitat del son i aquesta millora amb la implantació d'un sistema de nansa tancada híbrida.

Disposem de diversos estudis que avaluen la relació entre la DM i la respiració durant el son, però en tenim relativament que avaluin l'impacte clínic d'aquesta relació, amb valoració de la somnolència diürna i de la qualitat de vida (177). Els pocs estudis disponibles se centren bàsicament en pacients amb DM tipus 2.

Per a avaluar aquesta complicació, s'ha proposat la utilització de qüestionaris estandarditzats per valorar la qualitat del son i la seva repercussió clínic. Aquests qüestionaris, encara que poden ser subjectius, són un bon instrument per a aquests estudis. Hi ha resultats publicats que mostren que l'ESS té una correlació moderada amb

les proves que mesuren la tendència objectiva del son, com la prova de latència múltiple del son i la prova de manteniment de la vigília, que fonamenten l'ús d'aquests qüestionaris (165).

Aquí s'ha de recordar l'article de *Luyster i cols.*, que va ser el primer que va valorar la qualitat del son en pacients amb DM tipus 2 i la seva relació amb l'alteració de la qualitat de vida. Els resultats ens diuen que més de la meitat dels pacients amb DM tipus 2 presentaven una qualitat del son dolenta. Aquesta mala qualitat del son era un predictor de mala qualitat de vida (178). Més tard, s'ha de destacar el treball publicat per *Lecube i cols.*, que, en un estudi de casos i controls, mostrava que els pacients amb DM tipus 2 presentaven una puntuació més alta tant en el qüestionari EESS com en el PSQI, confirmant la mala qualitat del son en aquesta població (229).

Els estudis realitzats en DM tipus 1 són més escassos i amb resultats menys concloents. S'ha de dir, però, que els grans avenços tecnològics en el tractament d'aquesta malaltia, han despertat l'interès per aquest àmbit, havent-hi cada vegada més publicacions sobre el tema (209,210,211).

Els resultats del nostre estudi mostren que, en la primera valoració, el 62,96 % de tots els pacients inclosos tenia una mala qualitat del son. Després de l'inici del tractament amb un dispositiu de nansa tancada híbrida, es va observar una millora en el grup de pacients que inicialment eren mal dormidors ($7,3 \pm 2,4$ basal vs. $6,3 \pm 3,1$ als 6 mesos, $p = 0,003$), fet que no es va observar en el grup que inicialment ja presentava una bona qualitat del son. Aquests resultats no estaven relacionats amb el tipus de dispositiu de nansa tancada utilitzat, ni tampoc amb els altres paràmetres analitzats, com són el grau de control metabòlic, els anys d'evolució, l'edat, el sexe, l'IMC o la presència d'altres complicacions.

En resum, els pacients amb DM tipus 1 presenten, com també els pacients amb DM tipus

2, alteracions en la qualitat del son que poden repercutir en la seva qualitat de vida. Aquest deteriorament de la qualitat del son es pot millorar amb la utilització dels sistemes de nansa tancada híbrida que, a més, milloren el control glucèmic en aquests pacients.

CONCLUSIONS

1. L'alteració de la funció pulmonar es produeix també en pacients amb DM tipus 1, com ja sabem que succeeix en els pacients amb DM tipus 2.

2. Les alteracions dels paràmetres ventilatoris en els pacients amb DM tipus 1 es relacionen també, de forma independent, amb la dosi d'insulina basal, però no amb la dosi d'insulina en bolus.

3. Els efectes negatius que es produeixen en l'àmbit pulmonar a causa de la DM tipus 2 es tradueixen també en un augment de la sensació dispneica en aquesta població.

4. Els pacients amb DM tipus 1, a diferència del que s'ha observat en pacients amb DM tipus 2, no presenten una sensació dispneica superior al grup de control. Fins i tot, en els resultats d'un dels qüestionaris, presenten una sensació dispneica inferior a la població de control.

5. Els pacients amb DM tipus 1 també presenten una alteració de la qualitat del son a causa de la seva patologia. Els pacients que presenten una mala qualitat del son milloren la seva situació amb la utilització de sistemes de nansa tancada híbrida.

De forma global, els nostres resultats confirmen la idea que la diabetis, tant la DM tipus 1 com la DM tipus 2, té efectes en l'àmbit de la funció pulmonar, la respiració nocturna i la qualitat del son.

PERSPECTIVES DE FUTUR

Els resultats exposats en aquesta Tesi Doctoral plantegen noves incògnites i vies fisiopatològiques a estudiar en l'afectació pulmonar per la diabetis. De forma resumida, podem enumerar els següents objectius que voldríem aconseguir:

1. Dissenyar un algoritme de decisió terapèutica que ens permeti identificar els pacients amb DM tipus 1 i tipus 2 en què convindria fer un estudi de la funció pulmonar. A partir d'una àmplia base de dades elaborada pel nostre grup, volem obtenir una puntuació predictiva a partir de variables antropomètriques i analítiques que ens permetrien seleccionar els pacients amb diabetis en què caldria fer un estudi específic.
2. Establir si la intensitat de la hipòxia mantinguda que es produeix en els pacients amb diabetis repercuteix en altres complicacions, com és el cas de les lesions de peu diabètic.
3. Establir l'efecte de la millora de la hipòxia nocturna que es produeix després d'iniciar el tractament amb CPAP en pacients amb diabetis i sense.
4. Valorar la repercussió de la hipòxia mantinguda i la hipòxia intermitent en els pacients amb DM tipus 2. Per aconseguir-ho, hem analitzat l'efecte de sotmetre cultius d'adipòcits madurs en normo i hiperglucèmia a condicions de normòxia, hipòxia mantinguda i hipòxia intermitent. D'aquest estudi ja tenim uns primers resultats.

BIBLIOGRAFIA

1. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43:S14–31.
2. World Health Organization. WHO CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS 2019 [Internet]. 2019. p. 15–8. [Citado 4 may 2019]. Disponible en: <file:///C:/Users/lilig/Desktop/OMS 2019.pdf>.
3. Diabetes Atlas de la FID. Decena edición 2021. Disponible en: www.diabetesatlas.org.
4. Organització Mundial de la Salut. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331710>.
5. INFORME MUNDIAL SOBRE LA DIABETES [Internet]. [citado 28 jun 2020]. Disponible en: www.who.int.
6. C.C. Patterson, E. Gyürüs, J. Rosenbauer, O. Cinek, A. Neu, E. Schober, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: Evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*, 55 (2012), pp. 2142-2147.
7. Ogle, G. D., James, S., Dabelea, D., Pihoker, C., Svensson, J., Maniam, J., Klatman, E. L., & Patterson, C. C. (2022). Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes research and clinical practice*, 183, 109083. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109083>.
8. Cherubini, V., Grimsmann, J. M., Åkesson, K., et al. (2020). Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia*, 63(8), 1530–1541. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05152-1>.
9. Mokdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. A., Nelson, D. E., Engelgau, M. M., Vinicor, F., & Marks, J. S. (2000). Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes care*, 23(9), 1278–1283. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.9.1278>.
10. Centers for Disease Control and Prevention Primary Prevention Working Group:

Primary prevention of type 2 diabetes mellitus by lifestyle intervention: implications for health policy. *Ann Intern Med* 140: 951–957, 2004.

11. Vujkovic, M., Keaton, J. M., Lynch, J. A., et al. (2020). Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nature genetics*, 52(7), 680–691. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0637-y>.
12. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365:1333.
13. Poitout, V., Amyot, J., Semache, M., Zarrouki, B., Hagman, D., & Fontés, G. (2010). Glucolipototoxicity of the pancreatic beta cell. *Biochimica et biophysica acta*, 1801(3), 289–298. <https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2009.08.006>.
14. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95(5):2409–2415. doi:10.1172/JCI117936.
15. Lee YH, Wang MY, Yu XX, Unger RH. Glucagon is the key factor in the development of diabetes. *Diabetologia*. 2016 Jul;59(7):1372-1375. doi: 10.1007/s00125-016-3965-9. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27115412.
16. Andrianesis, V., Glykofridi, S., & Doupis, J. (2016). The renal effects of SGLT2 inhibitors and a mini-review of the literature. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 7(5-6), 212–228. <https://doi.org/10.1177/2042018816676239>.
17. López-López José, A. Di Stefano Karina, Velásquez Elizabeth, Anthony Camacho Paul, López-Jaramillo Patricio. ¿Existe un espacio para los análogos de la incretina como terapia para el sobrepeso, la obesidad y la prevención de la enfermedad; cardiometabólica? *Rev. Colomb. Cardiol.* [Internet]. 2016 May [citado 23 nov 2021] ; 23(3): 200-209. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332016000300007&lng=en. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.10>.
18. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3: 153-65.

19. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: Basic physiology and consequences. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2015 Mar 26;12(2):78–89.
20. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 2005 Dec;54(12):3427–34.
21. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(1):32–7. doi: 10.2337/diacare.29.01.06.dc05-0776.
22. Garg S, Davis RM. Diabetic Retinopathy Screening Update. *Clin Diabetes* [Internet]. 2009 Sep 1 [citado 14 set 2021];27(4):140–5. Disponible en: <http://clinical.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diaclin.27.4.140>.
23. Sayin, N., Kara, N., & Pekel, G. (2015). Ocular complications of diabetes mellitus. *World journal of diabetes*, 6(1), 92–108. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.92>.
24. Graves, L. E., & Donaghue, K. C. (2019). Management of diabetes complications in youth. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 10, 2042018819863226. <https://doi.org/10.1177/2042018819863226>.
25. Donaghue, K. C., Marcovecchio, M. L., Wadwa, R. P., Chew, E. Y., Wong, T. Y., Calliari, L. E., Zabeen, B., Salem, M. A., & Craig, M. E. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatric diabetes*, 19 Suppl 27(Suppl 27), 262–274. <https://doi.org/10.1111/pedi.12742>.
26. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556–64.
27. Lim A. K.h (2014). Diabetic nephropathy - complications and treatment. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 7, 361–381. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S40172>.

28. Societat Espanyola de Nefrologia. [Citado 14 mai 2022]. Disponible en: https://www.senefro.org/contents/webstructure/comunicacion/230_NdP_Registro_CongresoSEN20_O.pdf.
29. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E, Rubio LF, et al. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrologia*. 2014;34(1):34–45.
30. KDIGO 2022 Diabetes Management. Disponible en: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/03/KDIGO-2022-Diabetes-Management-GL_Public-Review-draft_1Mar2022.pdf.
31. Russell, J. W., & Zilliox, L. A. (2014). Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 20(5 Peripheral Nervous System Disorders), 1226–1240. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000455884.29545.d2>.
32. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Bril, V., Breiner, A., Perkins, B. A., & Zochodne, D. (2018). Neuropathy. *Canadian journal of diabetes*, 42 Suppl 1, S217–S221. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.028>.
33. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, et al. Association between glycemic 135 estat and lung function: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Cri t Care Med*. 2003; 167: 911–916.
34. Stamler, J., & Neaton, J. D. (2008). The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)-importance then and now. *JAMA*, 300(11), 1343–1345. <https://doi.org/10.1001/jama.300.11.1343>.
35. Forbang NI, McDermott MM, Liao Y, Ix JH, Allison MA, Liu K et al. Associations of diabetes mellitus and other cardiovascular disease risk factors with decline in the ankle-brachial index. *Vascular Medicine (United Kingdom)*. 2014 Dec 4;19(6):465-472. doi: 10.1177/1358863X14554033.
36. Merino Torres J. Complicaciones Crónicas de la Diabetes Mellitus. Enfermedad cardiovascular. Formación de postgrado online. Universitat de Barcelona. [Internet]. 2019 [citado 29 dic 2021]. p. 3–21. Disponible en:

<http://www.expertoendiabetes.com/>.

37. Atlas de la Diabetes de la FID, novena edición 2019. Disponible en: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf.
38. Enfermedades cardiovasculares. OMS. Mayo 2017. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
39. Einarson, T. R., Acs, A., Ludwig, C., & Panton, U. H. (2018). Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovascular diabetology*, 17(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>.
40. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S. R., et al. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)*, 375(9733), 2215–2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9).
41. Rao Kondapally Seshasai, S., Kaptoge, S., Thompson, A., et al. Emerging Risk Factors Collaboration (2011). Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *The New England journal of medicine*, 364(9), 829–841. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008862>.
42. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 339 (1998), pp. 229-34.
43. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*. 1993;16(2):434–44.
44. Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., et al. ESC Scientific Document Group (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies

on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*, 37(29), 2315–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.

45. Catapano AL, Graham I, de Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70, 115.e1- 1164.e.
46. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm---2017 Executive summary. *Endocr Pract*. 2017;23:207---38.
47. Manuel Anguita Sánchez. Prevenció i tractament de la insuficiència cardíaca als pacients diabètics. *Revista Espanyola de Cardiologia*. Vol. 55. Núm. 10. pàgines 1083-1087 (Octubre 2002).
48. Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*. 2013;44(6):1500-1504. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001318.
49. Quast, M. J., Wei, J., Huang, N. C., et al. (1997). Perfusion deficit parallels exacerbation of cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 17(5), 553–559. <https://doi.org/10.1097/00004647-199705000-00009>,
50. Song, E. C., Chu, K., Jeong, S. W., Jung, K. H., Kim, S. H., Kim, M., & Yoon, B. W. (2003). Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 34(9), 2215–2220. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000088060.83709.2C>.
51. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology,

- Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci*. 2016 Apr 1;351(4):380–6.
52. Thiruvoipati, T., Kielhorn, C. E., & Armstrong, E. J. (2015). Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World journal of diabetes*, 6(7), 961–969. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i7.961>.
 53. Edmonds M. Vascular disease in the lower limb in type 1 diabetes. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2019;8(1):39–46.
 54. Balletshofer, B., Ito, W., Lawall, H., Malyar, N., Oberländer, Y., Reimer, P., Rittig, K., & Zähringer, M. (2019). Position Paper on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Disease (PAD) in People with Diabetes Mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 127(S 01), S105–S113. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9250>.
 55. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., et al. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
 56. Huang, I., Lim, M. A., & Pranata, R. (2020). Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(4), 395–403. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>.
 57. Zhang, Y., Cui, Y., Shen, M., et al. Medical team from Xiangya Hospital to support Hubei, China (2020). Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: A retrospective cohort study. *Diabetes research and clinical practice*, 165, 108227. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108227>.
 58. Killerby, M. E., Link-Gelles, R., Haight, S. C., et al. CDC COVID-19 Response Clinical Team (2020). Characteristics Associated with Hospitalization Among Patients with COVID-19 - Metropolitan Atlanta, Georgia, March-April 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(25), 790–794.

<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6925e1>.

59. Spauwen, P. J., Köhler, S., Verhey, F. R., Stehouwer, C. D., & van Boxtel, M. P. (2013). Effects of type 2 diabetes on 12-year cognitive change: results from the Maastricht Aging Study. *Diabetes care*, 36(6), 1554–1561. <https://doi.org/10.2337/dc12-0746>.
60. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, et al. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: The Hisayama Study. *J Dent Res*. 2004;83(6):485–90.
61. Li Y, Liu B, Li J, Xin L, Zhou Q. Early detection of hearing impairment in type 2 diabetic patients. *Acta Otolaryngol*. 2020 Feb 1;140(2):133–9.
62. Kopf, D., & Frölich, L. (2009). Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients: a systematic review of prospective trials. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 16(4), 677–685. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1011>.
63. Kolahian, S., Leiss, V., & Nürnberg, B. (2019). Diabetic lung disease: fact or fiction?. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 20(3), 303–319. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09516-w>.
64. Sampol, G., & Lecube, A. (2012). Type 2 diabetes and the lung: a bidirectional relationship. *Endocrinología y nutrición : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutricion*, 59(2), 95–97. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.12.003>.
65. Sandler M. Is the lung a “target organ” in diabetes mellitus? Vol. 150, *Archives of Internal Medicine*. 1990. p. 1385–8.
66. Kohn RR, Schnider SL. Glucosylation of human collagen. *Diabetes*. 1982 Jun 1;31(Suppl. 3II):47–51.
67. Foster DJ, Ravikumar P, Bellotto DJ, Unger RH, Hsia CCW. Fatty diabetic lung: Altered alveolar structure and surfactant protein expression. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2010 Mar;298(3):L392.
68. Lecube, A., Simó, R., Pallayova, M., Punjabi, N. M., López-Cano, C., Turino, C., Hernández, C., & Barbé, F. (2017). Pulmonary Function and Sleep Breathing: Two New

- Targets for Type 2 Diabetes Care. *Endocrine reviews*, 38(6), 550–573.
<https://doi.org/10.1210/er.2017-00173>.
69. Kuziemski K, Pienkowska J, Slominski W, et al. Pulmonary capillary permeability and pulmonary microangiopathy in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Jun;108(3): e56-9. Doi: 10.1016/j.diabres.2015.02.033. Epub 2015 Mar 6.
 70. Nicolaie T, Zavoianu C, Nuta P. Pulmonary involvement in diabetes mellitus. *Rom J Intern Med* 2003; 41: 365-74.
 71. Ofulue AF, Kida K, Thurlbeck WM. Experimental diabetes and the lung. I. Changes in growth, morphometry, and biochemistry. *Am Rev Respir Dis* 137: 162–166, 1988.
 72. Foster DJ, Ravikumar P, Bellotto DJ, Unger RH, Hsia CCW. Fatty diabetic lung: Altered alveolar structure and surfactant protein expression. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2010 Mar;298(3):L392.
 73. Fried, L. P., Borhani, N. O., Enright, P., Furberg, C. D., Gardin, J. M., Kronmal, R. A., Kuller, L. H., Manolio, T. A., Mittelmark, M. B., & Newman, A. (1991). The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Annals of epidemiology*, 1(3), 263–276. [https://doi.org/10.1016/1047-2797\(91\)90005-w](https://doi.org/10.1016/1047-2797(91)90005-w).
 74. Barrett-Connor E , Frette C. NIDDM, impaired glucose tolerance, and pulmonary function in older adults. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 1996;19(12):1441–1444.
 75. Davis, W. A., Knudman, M., Kendall, P., Grange, V., Davis, T. M., & Fremantle Diabetes Study (2004). Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes care*, 27(3), 752–757. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.752>.
 76. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. Associations de mesures de lung function with insulin resistance and Type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia*. 2004; 47:195– 203.
 77. Litonjua AA, Lazarus R, Sparrow D, et al. Lung function in type 2 diabetes: The Normative Aging Study. *Respir Med*. 2005; 99: 1583–1590.

78. Lange P, Parner J, Schnohr P, Jensen G. Copenhagen City Heart Study: longitudinal analysis of ventilatory capacity in diabetic and nondiabetic adults. *Eur Respir. J* 2002; 20: 1406–1412.
79. Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY, et al. 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.
80. Yeh F, Dixon AE, Marion S, et al. Obesity in adults is associated with reduced lung function in metabolic syndrome and diabetes: The Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2011; 34: 2306–2313.
81. Ehrlich SF, Quesenberry CP Jr, Van Den Eeden SK, Shan J, Ferrara A. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33.
82. Van den Borst, B., Gosker, H. R., Zeegers, M. P., & Schols, A. M. (2010). Pulmonary function in diabetes: a metaanalysis. *Chest*, 138(2), 393–406. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2622>.
83. Gutiérrez-Carrasquilla, L., Sánchez, E., Barbé, F., Dalmases, M., López-Cano, C., Hernández, M., Rius, F., Carmona, P., Hernández, C., Simó, R., & Lecube, A. (2019). Effect of Glucose Improvement on Spirometric Maneuvers in Patients With Type 2 Diabetes: The Sweet Breath Study. *Diabetes care*, 42(4), 617–624. <https://doi.org/10.2337/dc18-1948>.
84. Schnack C, Festa A, Schwarzmaier-D'Assie A, Haber P, Schernthaner G. Pulmonary dysfunction in type 1 diabetes in relation to metabolic long-term control and to incipient diabetic nephropathy. *Nephron* 1996;74:395–400.
85. Pitocco D, Santangeli P, Fuso L, Zaccardi F, Longobardi A, Infusino F, Incalzi RA, Lanza GA, Crea F, Ghirlanda G. Association between reduced pulmonary diffusing capacity and cardiac autonomic dysfunction in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008

Nov;25(11):1366-9. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02571.x.

86. Lee, M. J., Coast, J. R., Hempleman, S. C., & Baldi, J. C. (2016). Type 1 Diabetes Duration Decreases Pulmonary Diffusing Capacity during Exercise. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 91(2), 164–170. <https://doi.org/10.1159/000443181>.
87. Stubbe, B., Schipf, S., Schäper, C., Felix, S. B., Steveling, A., Nauck, M., Völzke, H., Wallaschofski, H., Friedrich, N., Ewert, R., Ittermann, T., & Gläser, S. (2017). The Influence of Type 1 Diabetes Mellitus on Pulmonary Function and Exercise Capacity - Results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 125(1), 64–69. <https://doi.org/10.1055/s-0042-112219>.
88. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. Associations of measures of lung function with insulin resistance and Type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia*. 2004; 47:195– 203.
89. Chance WW, Rhee C, Yilmaz C, Dane DM, Pruneda ML, Raskin P, et al. Diminished alveolar microvascular reserves in type 2 diabetes reflect systemic microangiopathy. *Diabetes Care [Internet]*. 2008 Aug [citado 12 abr 2021];31(8):1596–601.
90. Oda, E., & Kawai, R. (2009). A cross-sectional relationship between vital capacity and metabolic syndrome and between vital capacity and diabetes in a sample Japanese population. *Environmental health and preventive medicine*, 14(5), 284–291. <https://doi.org/10.1007/s12199-009-0098-5>.
91. Oda, E., & Kawai, R. (2009). A cross-sectional relationship between vital capacity and diabetes in Japanese men. *Diabetes research and clinical practice*, 85(1), 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.04.011>.
92. Klein OL, Kalhan R, Williams M V., Tipping M, Lee J, Peng J, et al. Lung spirometry parameters and diffusion capacity are decreased in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2012 Feb;29(2):212–9.

93. Huang H , Guo Q , Li L , Lin S , Lin Y , Gong X , Yao J , Liang J , Lin L , Wen J , Chen G. Effect of type 2 diabetes mellitus on pulmonary function. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(6):322–326.
94. Klein OL, Aviles-Santa L, Cai J, Collard HR, Kanaya AM, Kaplan RC, et al. Hispanics/Latinos with type 2 diabetes have functional and symptomatic pulmonary impairment mirroring kidney microangiopathy: Findings from the hispanic community health study/; study of Latinos (HCHS/SOL). *Diabetes Care* [Internet]. 2016 Nov 1 [citado 22 abr 2022];39(11):2051–7.
95. Klein BEK, Moss SE, Klein R, Cruickshanks KJ. Peak expiratory flow rate: Relationship to risk variables and mortality: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2001 Nov 1;24(11):1967–71.
96. Bestall, J. C., Paul, E. A., Garrod, R., Garnham, R., Jones, P. W., & Wedzicha, J. A. (1999). Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 54(7), 581–586. <https://doi.org/10.1136/thx.54.7.581>.
97. Jones, P. W., Quirk, F. H., & Baveystock, C. M. (1991). The St George's Respiratory Questionnaire. *Respiratory medicine*, 85 Suppl B, 25–37. [https://doi.org/10.1016/s0954-6111\(06\)80166-6](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(06)80166-6).
98. Earl S. Ford, MD, MPH; David M. Mannino. Prospective Association Between Lung Function and the Incidence of Diabetes. *Diabetes Care* Dec 2004, 27 (12) 2966-2970; doi: 10.2337/diacare.27.12.2966.
99. Alabraba, V., Farnsworth, A., Leigh, R., Dodson, P., Gough, S. C., & Smyth, T. (2009). Exubera inhaled insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: the first 12 months. *Diabetes technology & therapeutics*, 11(7), 427–430. <https://doi.org/10.1089/dia.2008.0131>.
100. Lasagna-Reeves, C. A., Clos, A. L., Midoro-Hiriuti, T., Goldblum, R. M., Jackson, G. R., & Kaye, R. (2010). Inhaled insulin forms toxic pulmonary amyloid aggregates. *Endocrinology*, 151(10), 4717–4724. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0457>.

101. Fernández-Real, J. M., & Ricart, W. (1999). Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia*, 42(11), 1367–1374. <https://doi.org/10.1007/s001250051451>.
102. 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 Nov;26(8):639–45.
103. Lee, Y. B., Kim, Y. S., Lee, D. H., et al. (2017). Association between HOMA-IR and Lung Function in Korean Young Adults based on the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Scientific reports*, 7(1), 11726. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11337-3>.
104. Lazarus R , Sparrow D , Weiss ST. Impaired ventilatory function and elevated insulin levels in nondiabetic males: the Normative Aging Study. *Eur Respir J*. 1998;12(3):635–640.
105. Lim SY, Rhee EJ, Sung KC. Metabolic syndrome, insulin resistance and systemic inflammation as risk factors for reduced lung function in Korean nonsmoking males. *J Korean Med Sci*. 2010 Oct;25(10):1480-6. doi: 10.3346/jkms.2010.25.10.1480. Epub 2010 Sep 17.
106. Guerrero N , Bunout D , Hirsch S , Barrera G , Leiva L , Henríquez S , De la Maza MP. Premature loss of muscle mass and function in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;117:32–38.
107. Kiliçli F , Dökmetaş S , Candan F , Ozşahin S , Korkmaz S , Amasyali E , Fakioglu K , Dal K , Acibucu F , Cakir I. Inspiratory muscle strength is correlated with carnitine levels in type 2 diabetes. *Endocr Res*. 2010;35(2):51–58.
108. Petersen KF , Dufour S , Befroy D , Garcia R , Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(7):664–671.
109. Morino K , Petersen KF , Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in

humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes*. 2006;55(Suppl 2):S9–S15.

110. Shapiro, D. L., Livingston, J. N., Maniscalco, W. M., & Finkelstein, J. N. (1986). Insulin receptors and insulin effects on type II alveolar epithelial cells. *Biochimica et biophysica acta*, 885(2), 216–220. [https://doi.org/10.1016/0167-4889\(86\)90091-1](https://doi.org/10.1016/0167-4889(86)90091-1).
111. Doyle, I. R., Nicholas, T. E., & Bersten, A. D. (1999). Partitioning lung and plasma proteins: circulating surfactant proteins as biomarkers of alveolocapillary permeability. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 26(3), 185–197. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.1999.03015.x>.
112. Sorensen GL, Husby S, Holmskov U. Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease. *Immunobiology*. 2007;212(4–5):381–416.
113. Hartl, D., & Griese, M. (2006). Surfactant protein D in human lung diseases. *European journal of clinical investigation*, 36(6), 423–435. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01648.x>.
114. 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 May;31(5):958-63. doi: 10.2337/dc07-2173. Epub 2008 Feb 19.
115. Fernández-Real, J. M., Valdés, S., Manco, M., Chico, B., Botas, P., Campo, A., Casamitjana, R., Delgado, E., Salvador, J., Fruhbeck, G., Mingrone, G., & Ricart, W. (2010). Surfactant protein d, a marker of lung innate immunity, is positively associated with insulin sensitivity. *Diabetes care*, 33(4), 847–853. <https://doi.org/10.2337/dc09-0542>.
116. López-Cano, C., Lecube, A., García-Ramírez, M., Muñoz, X., Sánchez, E., Seminario, A., Hernández, M., Ciudin, A., Gutiérrez, L., Hernández, C., & Simó, R. (2017). Serum Surfactant Protein D as a Biomarker for Measuring Lung Involvement in Obese Patients With Type 2 Diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102(11), 4109–4116. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00913>.

117. Duncan, B. B., Schmidt, M. I., Pankow, J. S., Ballantyne, C. M., Couper, D., Vigo, A., Hoogeveen, R., Folsom, A. R., Heiss, G., & Atherosclerosis Risk in Communities Study (2003). Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*, 52(7), 1799–1805. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.7.1799>.
118. McClean KM , Kee F , Young IS , Elborn JS. Obesity and the lung: 1. *Epidemiology. Thorax*. 2008;63(7):649–654.
119. Schmidt, M. I., Duncan, B. B., Sharrett, A. R., Lindberg, G., Savage, P. J., Offenbacher, S., Azambuja, M. I., Tracy, R. P., & Heiss, G. (1999). Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet (London, England)*, 353(9165), 1649–1652. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)01046-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)01046-6).
120. Dennis, R. J., Maldonado, D., Rojas, M. X., Aschner, P., Rondón, M., Charry, L., & Casas, A. (2010). Inadequate glucose control in type 2 diabetes is associated with impaired lung function and systemic inflammation: a cross-sectional study. *BMC pulmonary medicine*, 10, 38. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-38>.
121. Lecube A, Sampol G, Muñoz X, Ferrer R, Hernández C, Simó R. TNF- α system and lung function impairment in obesity. *Cytokine*. 2011 May;54(2):121–4.
122. Aronson D , Roterman I , Yigla M , Kerner A , Avizohar O , Sella R , Bartha P , Levy Y , Markiewicz W. Inverse association between pulmonary function and C-reactive protein in apparently healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(6):626–632.
123. Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Fernández-Riejos P, Martín-González J, Segura-Egea JJ, Sánchez-Margalet V. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017 Jun;35:71-84. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.03.0.
124. Nair, P., Radford, K., Fanat, A., Janssen, L. J., Peters-Golden, M., & Cox, P. G. (2008). The effects of leptin on airway smooth muscle responses. *American journal of*

respiratory cell and molecular biology, 39(4), 475–481.
<https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0091OC>.

125. Bergen, H. T., Cherlet, T. C., Manuel, P., & Scott, J. E. (2002). Identification of leptin receptors in lung and isolated fetal type II cells. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 27(1), 71–77. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.27.1.4540>.
126. De Blasio, M. J., Boije, M., Kempster, S. L., et al. (2016). Leptin Matures Aspects of Lung Structure and Function in the Ovine Fetus. *Endocrinology*, 157(1), 395–404. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1729>.
127. Chen, H., Liang, Z. W., Wang, Z. H., Zhang, J. P., Hu, B., Xing, X. B., & Cai, W. B. (2015). Akt Activation and Inhibition of Cytochrome C Release: Mechanistic Insights into Leptin-promoted Survival of Type II Alveolar Epithelial Cells. *Journal of cellular biochemistry*, 116(10), 2313–2324. <https://doi.org/10.1002/jcb.25182>.
128. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. Vol. 64, *Metabolism: clinical and experimental*. 2015. p. 24–34.
129. Khan AR, Awan FR. Leptin resistance: A possible interface between obesity and pulmonary-related disorders. *Int J Endocrinol Metab*. 2016 Feb 1;14(1).
130. Sin DD , Man SF. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population based study. *Thorax*. 2003;58(8):695–698.
131. Hickson, D. A., Burchfiel, C. M., Petrini, M. F., Liu, J., Campbell-Jenkins, B. W., Bhagat, R., & Marshall, G. D. (2011). Leptin is inversely associated with lung function in African Americans, independent of adiposity: the Jackson Heart Study. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 19(5), 1054–1061. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.240>.
132. Hsia CC , Raskin P. The diabetic lung: relevance of alveolar microangiopathy for the use of inhaled insulin. *Am J Med*. 2005;118(3):205–211.
133. Isotani H , Nakamura Y , Kameoka K , Tanaka K , Furukawa K , Kitaoka H , Ohsawa N. Pulmonary diffusing capacity, serum angiotensin-converting enzyme activity and the angiotensin-converting enzyme gene in Japanese non-insulin-dependent diabetes

- mellitus; patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;43(3):173–177.
134. Agarwal AS , Fuladi AB , Mishra G , Tayade BO. Spirometry and diffusion studies in patients with type-2 diabetes mellitus and their association with microvascular complications. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2010;52(4):213–216.
 135. Lau AC , Lo MK , Leung GT , Choi FP , Yam LY , Wasserman K. Altered exercise gas exchange as related to microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *Chest.* 2004;125(4):1292–1298.
 136. Lange P , Groth S , Mortensen J , Appleyard M , Nyboe J , Schnohr P , Jensen G. Diabetes mellitus and ventilatory capacity: a five year follow-up study. *Eur Respir J.* 1990;3(3):288–292.
 137. Guvener N , Tutuncu NB , Akcay S , Eyuboglu F , Gokcel A. Alveolar gas exchange in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J.* 2003;50(6):663–667.
 138. Ljubić S , Metelko Z , Car N , Roglić G , Dražić Z. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest.* 1998;114(4):1033–1035.
 139. Zochodne D. W. (2007). Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. *Muscle & nerve*, 36(2), 144–166. <https://doi.org/10.1002/mus.20785>.
 140. Bottini P, Scionti L, Santeusano F, Casucci G, Tantucci C. Impairment of the respiratory system in diabetic autonomic neuropathy. Vol. 13, *Diabetes, Nutrition and Metabolism - Clinical and Experimental.* 2000. p. 165–72.
 141. Murashima, S., Takeda, K., Matsumura, K., et al. (1998). Increased lung uptake of iodine-123-MIBG in diabetics with sympathetic nervous dysfunction. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 39(2), 334–338.
 142. Kaminski DM , Schaan BD , da Silva AM , Soares PP , Plentz RD , Dall’Ago P. Inspiratory muscle weakness is associated with autonomic cardiovascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Auton Res.* 2011;21(1):29–35.
 143. Sánchez, E., Lecube, A., Betriu, À., et al. (2019). Subcutaneous advanced glycation end-products and lung function according to glucose abnormalities: The ILERVAS

Project. *Diabetes & metabolism*, 45(6), 595–598.
<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.04.002>.

144. Sternberg, M., Cohen-Forterre, L., & Peyroux, J. (1985). Connective tissue in diabetes mellitus: biochemical alterations of the intercellular matrix with special reference to proteoglycans, collagens and basement membranes. *Diabete & metabolisme*, 11(1), 27–50.
145. Fuso L, Pitocco D, Longobardi A, Zaccardi F, Contu C, Pozzuto C, Basso S, Varone F, Ghirlanda G, Antonelli Incalzi R. Reduced respiratory muscle strength and endurance in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; May;28(4):370-5. doi: 10.1002/dmrr.2284.
146. Laurent GJ. Lung collagen: More than scaffolding. Vol. 41, Thorax. BMJ Publishing Group; 1986. p. 418–28.
147. Katsuoka F, Kawakami Y, Arai T, Imuta H, Fujiwara M, Kanma H, Yamashita K. Type II alveolar epithelial cells in lung express receptor for advanced glycation end products (RAGE) gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;238(2):512–516.
148. Ota, C., Ishizawa, K., Yamada, M., Tando, Y., He, M., Takahashi, T., Yamaya, M., Yamamoto, Y., Yamamoto, H., Kure, S., & Kubo, H. (2016). Receptor for advanced glycation end products expressed on alveolar epithelial cells is the main target for hyperoxia-induced lung injury. *Respiratory investigation*, 54(2), 98–108. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2015.08.009>.
149. Mukherjee TK, Mukhopadhyay S, Hoidal JR. Implication of receptor for advanced glycation end product (RAGE) in pulmonary health and pathophysiology. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;162(3):210–215.
150. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3717–23.
151. Körner, M., Stöckli, M., Waser, B., & Reubi, J. C. (2007). GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting. *Journal of*

nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine, 48(5), 736–743.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.106.038679>.

152. Lankat-Buttgereit, B., Göke, R., Fehmann, H. C., Richter, G., & Göke, B. (1994). Molecular cloning of a cDNA encoding for the GLP-1 receptor expressed in rat lung. *Experimental and clinical endocrinology*, 102(4), 341–347.
<https://doi.org/10.1055/s-0029-1211301>.
153. Benito, E., Blazquez, E., & Bosch, M. A. (1998). 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*, 139(5), 2363–2368. <https://doi.org/10.1210/endo.139.5.5998>.
154. Vara, E., Arias-Díaz, J., Garcia, C., Balibrea, J. L., & Blázquez, E. (2001). Glucagon-like peptide-1(7-36) amide stimulates surfactant secretion in human type II pneumocytes. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 163(4), 840–846. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.4.9912132>.
155. Romaní-Pérez M , Outeiriño-Iglesias V , Gil-Lozano M , González-Matías LC , Mallo F , Vigo E. Pulmonary GLP-1 receptor increases at birth and exogenous GLP-1 receptor agonists augmented surfactant-protein levels in litters from normal and; nitrofen-treated pregnant rats. *Endocrinology*. 2013;154(3):1144–1155.
156. Romaní-Pérez M , Outeiriño-Iglesias V , Moya CM , Santisteban P , González-Matías LC , Vigo E , Mallo F. Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of ; SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. *Endocrinology*. 2015;156(10):3559–3569.
157. López-Cano, C., Ciudin, A., Sánchez, E., Tinahones, F. J., Barbé, F., Dalmases, M., García-Ramírez, M., Soto, A., Gaeta, A. M., Pellitero, S., Martí, R., Hernández, C., Simó, R., & Lecube, A. (2022). Liraglutide Improves Forced Vital Capacity in Individuals With Type 2 Diabetes: Data From the Randomized Crossover LIRALUNG Study. *Diabetes*, 71(2), 315–320. <https://doi.org/10.2337/db21-0688>.

158. Luyster, F. S., Strollo, P. J., Jr, Zee, P. C., Walsh, J. K., & Boards of Directors of the American Academy of Sleep Medicine and the Sleep Research Society (2012). Sleep: a health imperative. *Sleep*, 35(6), 727–734. <https://doi.org/10.5665/sleep.1846>.
159. Venkataraman, S., Vungarala, S., Covassin, N., & Somers, V. K. (2020). Sleep Apnea, Hypertension and the Sympathetic Nervous System in the Adult Population. *Journal of clinical medicine*, 9(2), 591. <https://doi.org/10.3390/jcm9020591>.
160. Pallayova, M., Donic, V., Gresova, S., Peregrim, I., & Tomori, Z. (2010). Do differences in sleep architecture exist between persons with type 2 diabetes and nondiabetic controls?. *Journal of diabetes science and technology*, 4(2), 344–352. <https://doi.org/10.1177/193229681000400215>.
161. Sateia M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 146(5), 1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>.
162. Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., & Badr, S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England journal of medicine*, 328(17), 1230–1235. <https://doi.org/10.1056/NEJM199304293281704>.
163. Marshall NS, Delling L, Grunstein RR, et al. Self-reported sleep apnoea and mortality in patients from the Swedish Obese Subjects study. *Eur Respir J*. 2011; 38: 1349-54.
164. Johns M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540–545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>.
165. Kendzerska TB, Smith PM, Brignardello-Petersen R, et al. Evaluación de las propiedades de medición de la escala de somnolencia de Epworth: una revisión sistemática. *Sueño Med Rev* 2014; 18:321.
166. Buysse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*, 28(2), 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4).

167. Punjabi, N. M., & Beamer, B. A. (2009). Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 179(3), 235–240. <https://doi.org/10.1164/rccm.200809-1392OC>.
168. Gottlieb, D. J., Punjabi, N. M., Newman, A. B., Resnick, H. E., Redline, S., Baldwin, C. M., & Nieto, F. J. (2005). Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Archives of internal medicine*, 165(8), 863–867. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.8.863>.
169. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999 Oct 23;354(9188):1435–9.
170. Punjabi, N. M., Sorkin, J. D., Katzel, L. I., Goldberg, A. P., Schwartz, A. R., & Smith, P. L. (2002). Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 165(5), 677–682. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.5.2104087>.
171. Aurora, R. N., & Punjabi, N. M. (2013). Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional association. *The Lancet. Respiratory medicine*, 1(4), 329–338. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70039-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70039-0).
172. Reutrakul, S., & Mokhlesi, B. (2017). Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*, 152(5), 1070–1086. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.009>.
173. Weisbrod, C. J., Eastwood, P. R., O'Driscoll, G., & Green, D. J. (2005). Abnormal ventilatory responses to hypoxia in Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 22(5), 563–568. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01458.x>.
174. Nishimura, M., Miyamoto, K., Suzuki, A., Yamamoto, H., Tsuji, M., Kishi, F., & Kawakami, Y. (1989). Ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia in patients with diabetes mellitus. *Thorax*, 44(4), 251–257. <https://doi.org/10.1136/thx.44.4.251>.
175. Lecube, A., Sampol, G., Lloberes, P., Romero, O., Mesa, J., Hernández, C., & Simó, R.

- (2009). Diabetes is an independent risk factor for severe nocturnal hypoxemia in obese patients. A case-control study. *PloS one*, 4(3), e4692. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004692>.
176. Knutson KL, Ryden AM, Mander BA, Van Cauter E. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 18;166(16):1768–74.
177. Lecube, A., Sánchez, E., Gómez-Peralta, F., Abreu, C., Valls, J., Mestre, O., Romero, O., Martínez, M. D., Sampol, G., Ciudin, A., Hernández, C., & Simó, R. (2016). Global Assessment of the Impact of Type 2 Diabetes on Sleep through Specific Questionnaires. A Case-Control Study. *PloS one*, 11(6), e0157579. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157579>.
178. Luyster, F. S., & Dunbar-Jacob, J. (2011). Sleep quality and quality of life in adults with type 2 diabetes. *The Diabetes educator*, 37(3), 347–355. <https://doi.org/10.1177/0145721711400663>.
179. Zhu, B., Abu Irsheed, G. M., Martyn-Nemeth, P., & Reutrakul, S. (2021). Type 1 Diabetes, Sleep, and Hypoglycemia. *Current diabetes reports*, 21(12), 55. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01424-1>.
180. Reutrakul, S., Thakkinstian, A., Anothaisintawee, T., et al. (2016). Sleep characteristics in type 1 diabetes and associations with glycemic control: systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine*, 23, 26–45. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.03.019>.
181. Ji, X., Wang, Y., & Saylor, J. (2021). Sleep and Type 1 Diabetes Mellitus Management Among Children, Adolescents, and Emerging Young Adults: A Systematic Review. *Journal of pediatric nursing*, 61, 245–253. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2021.06.010>.
182. Ayas, N. T., White, D. P., Al-Delaimy, W. K., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Speizer, F. E., Patel, S., & Hu, F. B. (2003). A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes care*, 26(2), 380–384.

<https://doi.org/10.2337/diacare.26.2.380>.

183. Kawakami, N., Takatsuka, N., & Shimizu, H. (2004). Sleep disturbance and onset of type 2 diabetes. *Diabetes care*, 27(1), 282–283. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.282>.
184. Nilsson, P. M., Rööst, M., Engström, G., Hedblad, B., & Berglund, G. (2004). Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances. *Diabetes care*, 27(10), 2464–2469. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2464>.
185. Mallon, L., Broman, J. E., & Hetta, J. (2005). High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration: a 12-year follow-up study of a middle-aged population. *Diabetes care*, 28(11), 2762–2767. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.11.2762>.
186. Björkelund, C., Bondyr-Carlsson, D., Lapidus, L., Lissner, L., Månsson, J., Skoog, I., & Bengtsson, C. (2005). Sleep disturbances in midlife unrelated to 32-year diabetes incidence: the prospective population study of women in Gothenburg. *Diabetes care*, 28(11), 2739–2744. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.11.2739>.
187. Meisinger, C., Heier, M., Loewel, H., & MONICA/KORA Augsburg Cohort Study (2005). Sleep disturbance as a predictor of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *Diabetologia*, 48(2), 235–241. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1634-x>.
188. Yaggi, H. K., Araujo, A. B., & McKinlay, J. B. (2006). Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes care*, 29(3), 657–661. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-0879>.
189. Gislason, T., & Almqvist, M. (1987). Somatic diseases and sleep complaints. An epidemiological study of 3,201 Swedish men. *Acta medica Scandinavica*, 221(5), 475–481.
190. Hyyppä, M. T., & Kronholm, E. (1989). Quality of sleep and chronic illnesses. *Journal of clinical epidemiology*, 42(7), 633–638. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(89\)90006-1](https://doi.org/10.1016/0895-4356(89)90006-1).

191. Sridhar, G. R., & Madhu, K. (1994). Prevalence of sleep disturbances in diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 23(3), 183–186. [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(94\)90103-1](https://doi.org/10.1016/0168-8227(94)90103-1).
192. Lamond, N., Tiggemann, M., & Dawson, D. (2000). Factors predicting sleep disruption in Type II diabetes. *Sleep*, 23(3), 415–416.
193. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021 Jan; 44(Supplement 1):S1-S232.
194. Sistemas de monitorización continua de glucosa [Internet]. [citado 1 may 2022]. Disponible en: <https://www.fundaciondiabetes.org/general/articulo/173/sistemas-de-monitorizacion-continua-de-glucosa>.
195. Klonoff DC, Parkes JL, Kovatchev BP, Kerr D, Bevier WC, Brazg RL, et al. Investigation of the Accuracy of 18 Marketed Blood Glucose Monitors. *Diabetes Care*. [Internet] [citado 1 may 2022]; 41(8):1681-8.
196. Factores predictivos del uso y del beneficio de la monitorización continua de la glucosa en la diabetes tipo 1 - PubMed [Internet]. [citado 1 may 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19675206/>.
197. Bode BW, Battelino T. Continuous Glucose Monitoring in 2012. *Diabetes Technology & Therapeutics*. [Internet] [citado 1 may 2022]; 15(S1): S-13.
198. Wong JC, Foster NC, Maahs DM, Raghinaru D, Bergenstal RM, Ahmann AJ, et al. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care*. [Internet] [citado 1 may 2022]; 37(10):2702-9.
199. Bombas de insulina [Internet]. Asociación Diabetes Madrid. [Internet]. [citado 1 may 2022]. Disponible en: <https://diabetesmadrid.org/bombas-de-insulina/>.
200. Advances in artificial pancreas systems | Science Translational Medicine [Internet]. [citado 2 may 2022]. Disponible en: https://stm.sciencemag.org/content/11/484/eaaw4949?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=TrendMD.
201. Aplicación de la tecnología avanzada en diabetes: Pros y Contrás (Internet) (citado

- citado 1 set 2023). Disponible en: <https://www.revistadiabetes.org/tecnologia/aplicacion-de-la-tecnologia-avanzada-en-diabetes-pros-y-contras/#:~:text=Ventajas%3A,de%20los%20episodios%20de%20hipoglucemia>.
202. Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N., Jensen, G. V., Parving, H. H., & Pedersen, O. (2003). Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 348(5), 383–393. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021778>.
203. Group TAC. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Abstract. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 [citado 24 abr 2022];358(24):2560–72. Disponible en: www.nejm.org.
204. Gutiérrez C TC. Prevención de las complicaciones de la diabetes. In: *Tratado de Diabetes Mellitus*. Segunda. 2017. p. 660–1.
205. OMS. Las 10 principales causas de defunción. *Cent Prensa OMS* [Internet]. 2018 [citado 22 abr 2020];1:1–2. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
206. Villa MP, Cacciari E, Bernardi F, Cicognani A, Salardi S, Zapulla F. Bronchial Reactivity in Diabetic Patients: Relationship to Duration of Diabetes and Degree of Glycemic Control. *Am J Dis Child*. 1988 Jul 1;142(7):726–9.
207. Davis W A, Knuiman M, Kendall P et al. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes. The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 752-7.
208. Schünemann, H. J., Dorn, J., Grant, B. J., Winkelstein, W., Jr, & Trevisan, M. (2000). Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*, 118(3), 656–664. <https://doi.org/10.1378/chest.118.3.656>.
209. Cobry, E. C., Hamburger, E., & Jaser, S. S. (2020). Impact of the Hybrid Closed-Loop System on Sleep and Quality of Life in Youth with Type 1 Diabetes and Their Parents.

Diabetes technology & therapeutics, 22(11), 794–800.
<https://doi.org/10.1089/dia.2020.0057>.

210. Chakrabarti, A., Trawley, S., Kubilay, E., et al. (2022). Closed-Loop Insulin Delivery Effects on Glycemia During Sleep and Sleep Quality in Older Adults with Type 1 Diabetes: Results from the ORACL Trial. *Diabetes technology & therapeutics*, 24(9), 666–671. <https://doi.org/10.1089/dia.2022.0110>.
211. Bisio, A., Gonder-Frederick, L., McFadden, R., et al. (2022). The Impact of a Recently Approved Automated Insulin Delivery System on Glycemic, Sleep, and Psychosocial Outcomes in Older Adults With Type 1 Diabetes: A Pilot Study. *Journal of diabetes science and technology*, 16(3), 663–669. <https://doi.org/10.1177/1932296820986879>.
212. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007; 370:; 1453-1457.
213. Sarioglu N, Hismiogullari AA, Bilen C, Erel F. Is the COPD assessment test (CAT) effective in demonstrating the systemic inflammation and other components in COPD? *Rev Port Pneumol*. 2016; 22: 11-7.
214. Fletcher CM, Elmes PC, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *BMJ*. 1959; 1: 257-66.
215. Natori H, Kawayama T, Suetomo M, Kinoshita T, Matsuoka M, Matsunaga K, Okamoto M, Hoshino T. Evaluation of the Modified Medical Research Council Dyspnea Scale for Predicting Hospitalization and Exacerbation in Japanese Patients with Chronic Obstructive; Pulmonary Disease. *Intern Med*. 2016; 55: 15-24.
216. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohn T. A selfcomplete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1321-7.
217. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D,

- Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force.; Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
218. Vogelmeier, C. F., Criner, G. J., Martinez, F. J., et al. (2017). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *The European respiratory journal*, 49(3), 1700214. <https://doi.org/10.1183/13993003.00214-2017>.
219. Chen XF, Yan LJ, Lecube A, Tang X. Editorial: Diabetes and Obesity Effects on Lung Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jul 16;11:462.
220. Klein OL, Krishnan JA, Glick S, Smith LJ. Systematic review of the association between lung function and type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2010; 27: 977-987.
221. De Santi, F., Zoppini, G., Locatelli, F., Finocchio, E., Cappa, V., Dauriz, M., & Verlato, G. (2017). Type 2 diabetes is associated with an increased prevalence of respiratory symptoms as compared to the general population. *BMC pulmonary medicine*, 17(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0443-1>.
222. Kopf S, Groener JB, Kender Z, Fleming T, Brune M, Riedinger C, Volk N, Herpel E, Pesta D, Szendrödi J, Wielpütz MO, Kauczor HU, Katus HA, Kreuter M, Nawroth PP. Breathlessness and Restrictive Lung Disease: An Important Diabetes-Related Feature in Patients; with Type 2 Diabetes. *Respiration*. 2018; 96: 29-40.
223. Verschoor, C. P., Cakmak, S., Lukina, A. O., & Dales, R. E. (2022). Activity-related dyspnea in older adults participating in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Journal of general internal medicine*, 37(13), 3302–3309. <https://doi.org/10.1007/s11606-021-07374-4>.
224. Guazzi M, Arena R. Type 2 diabetes and exercise unexplained dyspnoea: a new focus under the lens with a long way to go yet. *Eur J Prev Cardiol*. 2023 Jan 24;30(2):123-124.
225. Van Gent, R., Brackel, H. J., de Vroede, M., & van der Ent, C. K. (2002). Lung function abnormalities in children with type I diabetes. *Respiratory medicine*, 96(12), 976–978. <https://doi.org/10.1053/rmed.2002.1402>.

226. Pieniawska, A., Horodnicka-Józwa, A., Petriczko, E., & Walczak, M. (2012). Ocena czynności płuc u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 [Evaluation of respiratory function tests in children and adolescents with type 1 diabetes]. *Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism*, 18(1), 15–20.
227. Scano, G., Seghieri, G., Mancini, M., et al. (1999). Dyspnoea, peripheral airway involvement and respiratory muscle effort in patients with type I diabetes mellitus under good metabolic control. *Clinical science (London, England : 1979)*, 96(5), 499–506.
228. Scano, G., Filippelli, M., Romagnoli, I., Mancini, M., Misuri, G., Duranti, R., & Rosi, E. (2000). Hypoxic and hypercapnic breathlessness in patients with type I diabetes mellitus. *Chest*, 117(4), 960–967. <https://doi.org/10.1378/chest.117.4.960>.