



Universitat de Lleida

Diabetes, función pulmonar y respiración durante el sueño. ¿Qué ocurre en la prediabetes y cuál es el impacto de la dieta, el ejercicio y la mejora del control glucémico?

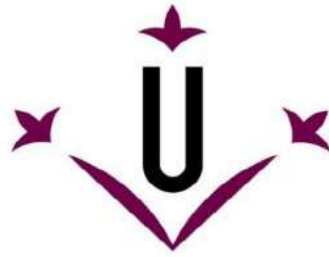
Liliana Patricia Gutiérrez Carrasquilla

<http://hdl.handle.net/10803/671386>

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

TESIS DOCTORAL

**Diabetes, función pulmonar y respiración durante el sueño.
¿Qué ocurre en la prediabetes y cuál es el impacto de la dieta, el
ejercicio y la mejora del control glucémico?**

LILIANA PATRICIA GUTIÉRREZ CARRASQUILLA

Memoria presentada para optar al grado de Doctor por la

Universidad de Lleida

Programa de Doctorado en Salud

Director

Dr. ALBERT LECUBE TORELLÓ

Tutor

Dr. REINALD PAMPLONA GRAS

2020

AGRADECIMIENTOS

Son tantas las personas a quien agradecer que este proyecto sea posible, que quizás podría omitir a alguien de forma involuntaria, por lo cual pido disculpas de antemano.

Primero quiero empezar por mi familia, por darme el apoyo diario y hacerme sentir que todo lo puedo si le coloco el empeño, cariño y dedicación. Gracias por alentarme a seguir adelante en esta carrera de la vida. Por tanto amor y apoyo incondicional en cada momento, por esos abrazos fuertes que me cubrían cuando sentía que me faltaban las fuerzas. Me hacen sentir que las cosas serán cada vez mejor. Que fortuna tenerlos en mi vida.

Toda mi gratitud y admiración para la persona que hizo posible este proyecto, al Dr. Albert Lecube Torelló, gracias por todo el apoyo y dirección, por enseñarme con mucha paciencia el camino de la investigación, por acompañarme sin presionarme en cada paso, respetando mis tiempos aunque no fuesen los suyos; y me dio ánimos para acabar este proyecto. Gracias por confiar en mí, por darme oportunidades y por este gran privilegio. Gracias de verdad.

A mi tutor el Doctor Reinald Pamplona, por sacar espacio para mí las veces que lo necesité.

A nuestros grandes colaboradores del Institut de Recerca Vall d'Hebron, a todo el servicio de Neumología del Hospital Universitario Arnau de Vilanova y del Hospital Santa María, a Rafi, Marina, Cecilia, Asun y al Doctor Barbé; por su inestimable ayuda en la interpretación de los resultados de las pruebas de función respiratoria. Al personal de la UDETMA, a la Doctora Angels Betriu y a la Doctora Elvira Fernández por compartir sus conocimientos en aterosclerosis.

Gracias a todos los que ahora son mis compañeros del Servicio de Endocrinología y Nutrición; pero que en su momento fueron mis maestros en la especialidad, por enseñarme los conceptos que he aprendido, por corregirme con cariño, por el ánimo, por su ayuda, tanto profesional como moral en los momentos difíciles. Son como una familia para mí; gracias por acogerme como parte de esta gran familia, desde el primer día que entré a este servicio, porque bien lo sabe Dios, que me siento parte de ella. Gracias por hacerme sentir así. Gracias a Lola Santos, Marta Bueno, Marta Hernández, Xavier Suárez, Didac Mauricio, Mercé Bergua, Felip Infiesta y a Ferrán Ríus, por esas tardes de café en la mesa del despacho donde te sentabas a explicarme otras formas de practicar y de ver la endocrinología, la epidemiología y la investigación.

Como no incluir a esta otra parte tan importante de esta gran familia, las enfermeras, auxiliares y nutricionistas, quienes que me han dado cariño, protección y apoyo en cada cosa

que les pedía; aun cuando algunas mañanas fueran turbulentas. Gracias a Nuria Balsells, Magda Mateu, Pilar Ibars, Pilar Aleix, Cristina Domínguez y Cristina Moreno.

Hay otras personas a quienes tengo especial afecto y doy gracias por todos los momentos compartidos, por todas las enseñanzas tanto en lo personal como en lo profesional; incluso cuando tan sólo dábamos nuestros primeros pasos en esta profesión, a Carolina López; así también, a Marta Sánchez y Chadia Mizab por todo su apoyo durante su residencia de Endocrinología. A Mónica López, por su paciencia; a Raquel Martí y Enric Sánchez, gracias por la excelente disposición cuando les montaba las mañanas de maratón, gracias por solo sonreír y ayudarme sin rechistar, gracias por su amistad. Cada día era más fácil con su ayuda.

A todo el personal hospitalario, a los visitantes médicos, a todos aquellos que participaron voluntaria y desinteresadamente en alguno de mis proyectos. Ahora me encantaría poder nombrar a todos y cada uno de ellos, pero no acabaría; en realidad mil gracias. Es muy lindo saber tengo a mi alrededor todas esas grandiosas personas.

A mis amigos que son como hermanos, que me dieron ánimos en cada momento, eran un motorcito que me impulsaba a dar cada paso y nunca perdieron su fe en mí. A un compañero de vida que me ayudó muchísimas madrugadas a completar bases de datos y darme compañía.

Y por último, gracias a los pacientes que han colaborado en las pruebas, que nos han dado su tiempo y se han sometido a pruebas incómodas para que podamos entender el porqué de las cosas.

Gracias a todos y gracias a la vida por darme el regalo de rodearme de personas tan buenas.

ABREVIATURAS

Ac: Anticuerpos
Ac GAD: Anticuerpo contra el ácido glutámico descarboxilasa
Ac IA2: Anticuerpo contra la proteína tirosina fosfatasa
Ac ZnT8: Anticuerpos transportador de cinc.
ACCORD: Action to control cardiovascular risk in diabetes
ACV: Accidente cerebro vascular
ADVANCE: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
AGEs: advanced glycation endproducts/Productos finales de glicación avanzada
AHI/IAH: Apnea-hipopnea index / Índice de apnea-hipopnea
Album/creat: Relación de albuminuria / creatinina
AOS: apnea obstructiva del sueño
ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities
Ar-GLP1: Análogos de receptor GLP1 (glucagón like peptide 1/ Péptido similar al glucagón tipo 1)
ARNm: Ácido ribonucleico mensajero
ASM: Músculo liso de las vías respiratorias humanas
AT-II: Células epiteliales alveolares de tipo II o neumocitos tipo II
 β : coeficiente estandarizado
CDC: Centers for Disease Control and Prevention
C-HDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad
CI: Capacidad inspiratoria
CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
C-LDL: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad
CPAP: continuous positive airway pressure / presión positiva continua en las vías respiratorias
CPT: capacidad pulmonar total
CRPhs: C-Reactive Protein, High Sensitivity, Serum / proteína C reactiva de alta sensibilidad
GLP1: Glucagón like peptide 1/ Péptido similar al glucagón tipo 1
HbA1c: Hemoglobina glicosilada
HOMA-IR: Homeostasis model assessment index for insulin resistance / Evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina.
HPA: Eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal
HR: Hazard ratio
HTA: Hipertensión arterial
IA-2: Proteína tirosina fosfatasa
IAH: índice de apnea e hipopneas
IC: Intervalo de confianza
ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular-1

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva
IDF: International Federation of Diabetes
IFG /GAA: Impaired Fasting Glucose / Glucosa alterada en ayunas
IGT/ TAG: Tolerancia alterada a la glucosa
IL-6: Interleucina 6
IM: Infarto del miocardio
IMC: Índice de masa corporal
IPAQ: The International Physical Activity Questionnaire
IRBLleida: Institut de Recerca Biomèdica de Lleida
KDOQI: National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LADA diabetes: DM autoinmune latente de los adultos
LADY diabetes: Diabetes autoinmune latente en jóvenes
MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener
MedDiet: Dieta mediterránea
MET: The metabolic equivalent of task
MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young; Diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes.
MRFIT: The Multiple Risk Factor Intervention Trial
MTF: Metformina
MVV: máxima ventilación voluntaria.
ND: Nefropatía diabética
ODI 3 %: Índice de desaturación de oxígeno al 3%
OMS: Organización Mundial de la Salud
OR: Odds ratio
OSA: Obstructive sleep apnea
PCR: Polisomnografía cardiorespiratoria
PCRhs: proteína C reactiva de alta sensibilidad
PEF/PEF: maximum expiratory flow / flujo espiratorio máximo
Plmax: presión inspiratoria estática máxima
PREDIMET: PREvención con Dieta MEDiterránea
r: Coeficiente de correlación de Pearson
R²: Coeficiente de determinación
RAGE: receptores para productos finales de glicación avanzada
RCV: Riesgo cardiovascular
RD: Retinopatía diabética.
REM: rapid eye movement/ movimiento ocular rápido
RI: Resistencia a la insulina

ROC: Receiver Operating Characteristic curve
RR: Riesgo relativo
RV: volumen residual
SAHOS: Síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño
SaO₂: Saturación arterial de oxígeno
SGLT: sodium-glucose linked transporter
SOG: Sobrecarga oral de glucosa
SP-D: proteína surfactante D
SU: Sulfonilureas
STOP-Bang: Snoring, Tired, Observed, Pressure, BMI, Age, Neck size and Gender questionnaire
TA: Tensión arterial
TAG/IGT: Tolerancia Alterada a la Glucosa / Impaired glucose tolerance
TG: Triglicéridos
Th: Células T colaboradoras (T helper)
TFG: tasa de filtración glomerular
TLC: capacidad pulmonar total
TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa
TSR: tratamiento sustitutivo renal.
UDETMA Unitat de detecció i tractament de malalties aterotrombòtiques
UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial.
VEF₁/FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el 1º segundo.
VEGF: factor de crecimiento endotelial antivascular
VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana
VR: Volumen residual
VRE: Volumen de reserva espiratoria
vs: Versus
ZnT8: anti tran
 Δ : cambio absoluto

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	2
ABREVIATURAS.....	5
RESUMEN.....	12
RESUM.....	16
SUMMARY.....	20
INTRODUCCIÓN.....	24
1. PREDIABETES: DIAGNÓSTICO, PREVALENCIA E INCIDENCIA.....	25
1.1. Prediabetes: una enfermedad con consecuencias a nivel micro y macrovascular...25	
1.2. Estudios de intervención en la prediabetes: cambios en el estilo de vida.....26	
1.3. Estudios de intervención en la prediabetes: tratamiento farmacológico.....27	
2. DIABETES MELLITUS TIPO 2: PREVALENCIA E INCIDENCIA.....	29
2.1. La Diabetes como problema de Salud Pública.....30	
2.2. Diagnóstico de Diabetes Mellitus.....34	
2.3. Clasificación de la Diabetes Mellitus.....34	
3. DEFECTOS FISIOPATOLÓGICOS COMPARTIDOS POR LA PREDIABETES Y LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	35
4. COMPLICACIONES “CLÁSICAS” DE LA DIABETES MELLITUS.....	37
4.1. Complicaciones oculares en la diabetes mellitus.....37	
4.2. Nefropatía diabética y enfermedad renal diabética.....38	
4.3. Neuropatía diabética.....39	
4.4. Enfermedad arterial periférica.....40	
4.5. Enfermedad cardiovascular.....40	
4.6. Accidente cerebrovascular.....41	
5. IMPACTO DEL CONTROL GLUCÉMICO SOBRE LAS COMPLICACIONES “CLÁSICAS” DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	42
5.1. Estudio Kumamoto.....42	
5.2. Estudio UKPDS.....42	
5.3. Estudio STENO-2.....42	
5.4. Estudio ADVANCE.....42	
5.5. Estudio VADT.....43	
5.6. Estudio ACCORD.....43	
6. COMPLICACIONES “NO CLÁSICAS” DE LA DIABETES MELLITUS.....	44
7. EFECTO NEGATIVO DE LA HIPERGLUCEMIA SOBRE LA FUNCIÓN PULMONAR....	44
7.1. Evidencia poblacional del efecto de la diabetes mellitus tipo 2 sobre la función pulmonar.....45	
7.2. Repercusión clínica de la diabetes mellitus tipo 2 en la función pulmonar.....46	

7.3. Mecanismos fisiopatológicos implicados en la disfunción pulmonar en la diabetes mellitus tipo 2.....	47
7.3.1. La resistencia a la insulina.....	48
7.3.2. Resistencia a la leptina e inflamación inducida por leptina.....	50
7.3.3. Inflamación crónica de bajo grado.....	50
7.3.4. Daño microvascular y microangiopatía pulmonar.....	50
7.3.5. Neuropatía autonómica.....	51
7.3.6. Glicosilación no enzimática de las proteínas del tejido conectivo pulmonar...51	
7.3.7. Déficit en las concentraciones de péptido similar al glucagón tipo 1.....	51
8. ¿PUEDE LA FUNCIÓN PULMONAR PREDECIR EL INICIO DE LA DIABETES?	52
9. DIABETES MELLITUS Y TRASTORNOS DURANTE EL SUEÑO.....	53
9.1. Fisiología normal del sueño.....	53
9.2. Efecto de los trastornos del sueño en el metabolismo hidrocarbonado.....	56
9.3. Efectos de la Diabetes Mellitus tipo 2 sobre la respiración durante el sueño y su arquitectura.....	60
10. PROYECTO ILERVAS: EL BUS DE LA SALUT.....	62
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	65
OBJETIVOS.....	68
RESULTADOS.....	70
- Estudio 1.....	71
- Estudio 2.....	85
- Estudio 3.....	108
- Estudio 4.....	127
DISCUSIÓN GENERAL.....	151
CONCLUSIONES.....	164
OTRAS CONTRIBUCIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DEL TRABAJO DE ESTA TESIS DOCTORAL.....	166
PERSPECTIVAS DE FUTURO.....	169
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	172

RESUMEN

El impacto negativo de la diabetes mellitus (DM) tipo 2 sobre la función pulmonar y la respiración durante el sueño ha adquirido un progresivo interés durante la última década. De forma paralela siguen surgiendo nuevas preguntas a las que el trabajo realizado a lo largo de esta Tesis Doctoral intentará dar respuesta: **(I)** ¿Qué ocurre con la función pulmonar en la prediabetes, una situación entre la normalidad del metabolismo hidrocarbonado y la propia DM tipo 2?; **(II)**. ¿Qué impacto ejerce el principal pilar de tratamiento en la DM tipo 2, la adopción de unos hábitos nutricionales y un estilo de vida saludable, sobre la función pulmonar?; **(III)**. ¿Cómo afecta a medio plazo la mejoría del control glucémico sobre la función pulmonar?, y **(IV)**. ¿Qué efecto tiene la mejoría del control glucémico sobre la respiración nocturna de los pacientes con DM tipo 2 con síndrome de apneas del sueño?

Para ello hemos desarrollado los siguientes cuatro estudios:

I. Comparar la función pulmonar entre los pacientes con prediabetes y la población con un metabolismo hidrocarbonado normal (Acta Diabetol. 2019; 56: 1005-1012): Para ello evaluamos de forma transversal la función pulmonar en 1,392 participantes con prediabetes y 3,067 controles procedentes del proyecto ILERVAS (ClinTrials.gov Identifier: NCT03228459). Observamos que las personas con prediabetes tenían una menor capacidad vital forzada [CVF: 93 (82-105) vs. 96 (84-106) % del valor teórico; $p < 0,001$] y un menor volumen espirado forzado en el primer segundo [VEF₁: 94 (82-107) vs. 96 (84-108) % del valor teórico; $p = 0,011$], junto con una mayor prevalencia de un patrón ventilatorio no obstructivo (16,5 % vs. 13,6 %; $p = 0,015$) y de un valor de VEF₁ <80 % (20,3 % vs. 17,2 %; $p = 0,017$) en comparación con el grupo sin prediabetes. Además, el valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) se correlacionó negativamente con la CVF ($r = -0,113$; $p < 0,001$) y el FEV₁ ($r = -0,079$; $p = 0,003$). Finalmente, en el modelo de regresión logística, el control metabólico (representado por el valor de HbA1c) se asoció de forma significativa e independiente con la presencia de un patrón ventilatorio no obstructivo [OR=1,42 (1,10 a 1,83); $p = 0,008$] y un valor de VEF₁ <80 % [OR=1,50 (1,19 a 1,90); $p = 0,001$]. Concluimos, que el efecto nocivo de la DM tipo 2 sobre la función pulmonar está presente ya en la prediabetes y se relaciona con el control metabólico.

II. Estudiar la relación entre la función pulmonar, el grado de cumplimiento de la dieta mediterránea y el grado de actividad física en población general sin DM tipo 2 (Nutrients. 2019; 11: E329): Para ello realizamos un estudio transversal en 3,020 participantes sin enfermedad pulmonar, procedentes del proyecto ILERVAS (ClinTrials.gov Identifier: NCT03228459). Los participantes con una alta adherencia a la dieta mediterránea (evaluada mediante el cuestionario *Mediterranean Diet Adherence Screener*) mostraron valores superiores de su CVF [100 (87-109) vs. 94 (82-105) % teórico; $p = 0,003$] y VEF₁ [100

(89-112) vs. 93 (80-107) % teórico; $p < 0,001$] en comparación con aquellos con baja adherencia. De forma similar, los participantes con un mayor grado de actividad física (evaluada mediante la versión corta del *International Physical Activity Questionnaire*) también presentaron mejores valores en su CVF [100 (88-107) vs. 94 (83-105) % teórico; $p = 0,027$] y VEF₁ [100 (89-110) vs. 95 (84-108) % teórico; $p = 0,047$] que aquellos con una baja actividad. El análisis de regresión logística multivariante mostró una asociación significativa e independiente entre la baja adherencia a dieta mediterránea y una baja actividad física con la presencia de patrones pulmonares alterados (patrón ventilatorio obstructivo y valor de FEV₁ < 80 %), sugiriendo que la función pulmonar puede beneficiarse de un estilo de vida saludable.

III. Evaluar el impacto de tres meses de mejoría del control glucémico sobre la función pulmonar en pacientes con DM tipo 2 (Diabetes Care. 2019; 42: 617-624): Para ello reclutamos 60 pacientes con DM tipo 2, un valor de HbA_{1c} $\geq 7,5$ % y un valor de VEF₁ ≤ 90 % del valor teórico. Tras tres meses de optimización del control glucémico, aquellos con una reducción de HbA_{1c} $\geq 0,5$ % (“buenos respondedores”) mostraron una mejoría significativa en su CVF ($78,5 \pm 12,6$ vs. $83,3 \pm 14,7$ % teórico; $p = 0,029$), VEF₁ ($75,6 \pm 15,3$ vs. $80,9 \pm 15,4$ % teórico; $p = 0,010$) y flujo espiratorio máximo (FEP: $80,4 \pm 21,6$ vs. $89,2 \pm 21,0$ % teórico; $p = 0,007$). Sin embargo, no se observaron cambios en el grupo de “no respondedores” (reducción HbA_{1c} tras tres meses $< 0,5$ %) cuando se evaluaron los mismos parámetros ($p = 0,586$, $p = 0,987$ y $p = 0,413$, respectivamente). Del mismo modo, el porcentaje de pacientes con un defecto ventilatorio no obstructivo y con un VEF₁ < 80 % disminuyó de forma significativa solamente entre los buenos respondedores. Además, el cambio absoluto en HbA_{1c} se relacionó inversamente con los incrementos en el VEF₁ ($r = -0,370$, $p = 0,029$) y FEP ($r = -0,471$, $p = 0,004$) en el grupo de respondedores. Finalmente, el análisis de regresión logística multivariante mostró que el cambio en HbA_{1c}, pero no en el peso, predice de forma independiente el cambio en el VEF₁ ($R^2 = 0,174$) y el FEP ($R^2 = 0,309$). Estos datos apoyan la hipótesis de que la mejoría del control metabólico en la DM tipo 2 ejerce un efecto positivo en los parámetros espirométricos que reflejan obstrucción de la vía aérea central (VEF₁) y afectación de la fuerza muscular (PEF).

IV. Estudiar el efecto que ejerce la mejoría del control glucémico sobre la respiración nocturna durante el sueño en pacientes con DM tipo 2 (J Clin Med. 2020; 9: E1022): De forma similar al estudio anterior, reclutamos un total de 35 pacientes con DM tipo 2, con un valor de HbA_{1c} $\geq 7,5$ % y un síndrome de apneas obstructivas del sueño [SAOS; definido por un índice de apneas-hipopneas (IAH) > 5 eventos/hora de registro]. Tras cuatro meses de intensificación del control glucémico, los 24 pacientes que consiguieron reducir su HbA_{1c} $\geq 0,5$

% mostraron una disminución significativa en parámetros polisomnográficos como el IAH [26,1 (8,6-95,0) vs. 20,0 (4,0-62,4) eventos/hora; $p=0,002$] y el tiempo de registro con saturación de oxígeno <90 % [CT90:13,3 (0,4-69,0) vs. 8,1 (0,4-71,2) %; $p=0,002$]. Sin embargo, no se observaron cambios entre los pacientes que no disminuyeron su HbA1c en ese rango ($p=0,722$ y $p=0,138$, respectivamente). De forma paralela, el porcentaje de pacientes con un SAOS en grado leve incrementó del 20,8 % al 37,5 % entre los buenos respondedores ($p=0,040$). En toda la población, el cambio absoluto en la HbA1c se correlacionó positivamente con disminuciones en el IAH ($r=0,358$, $p=0,035$). Finalmente, el análisis de regresión logística multivariante mostró que el cambio absoluto en la HbA1c, junto con el IAH basal (pero no la modificación en el peso), predecían de forma independientemente el descenso en el IAH ($R^2=0,496$). Por lo tanto, la mejora en el control glucémico se asocia también con mejoras en la respiración nocturna de los pacientes con DM tipo 2.

RESUM

L'impacte negatiu de la diabetis mellitus (DM) tipus 2 sobre la funció pulmonar i la respiració durant el període de son ha adquirit un progressiu interès durant l'última dècada. De forma paral·lela segueixen sorgint noves preguntes a les que el treball realitzat al llarg d'aquesta Tesi Doctoral intentarà donar resposta: **(I)** Què passa amb la funció pulmonar en la prediabetis, una situació entre la normalitat del metabolisme hidrocarbonat i la pròpia DM tipus 2 ?; **(II)** Quin impacte exerceix el principal pilar de tractament en la DM tipus 2, l'adopció d'uns hàbits nutricionals i un estil de vida saludable, sobre la funció pulmonar?; **(III)** Com afecta a mig termini la millora del control glucèmic a la funció pulmonar?, i **(IV)** Quin efecte té la millora del control glucèmic sobre la respiració nocturna dels pacients amb DM tipus 2 amb síndrome d'apnees de la son?.

Per això hem desenvolupat els següents quatre estudis:

I. Comparar la funció pulmonar entre els pacients amb prediabetis i la població amb un metabolisme hidrocarbonat normal (Acta Diabetol. 2019; 56: 1005-1012): Per aquest objectiu vem avaluar de forma transversal la funció pulmonar en 1392 participants amb prediabetis i 3067 controls procedents del projecte ILERVAS (ClinTrials.gov Identifier: NCT03228459). Hem observat que les persones amb prediabetis tenen una menor capacitat vital forçada [CVF:93 (82-105) vs. 96 (84-106) % del valor teòric; $p < 0,001$] i un menor volum espirat forçat en el primer segon [VEF₁: 94 (82-107) vs. 96 (84-108) % del valor teòric; $p = 0,011$], juntament amb una major prevalença d'un patró ventilatori no obstructiu (16,5 % vs. 13,6 %; $p = 0,015$) i d'un valor de VEF₁ <80 % (20,3 % vs. 17,2 %; $p = 0,017$) en comparació amb el grup sense prediabetis. A més a més, el valor d'hemoglobina glucosilada (HbA1c) es va correlacionar negativament amb la CVF ($r = -0,113$; $p < 0,001$) i el FEV1 ($r = -0,079$; $p = 0,003$). Finalment, en el model de regressió logística, el control metabòlic (representat pel valor d'HbA1c) es va associar de forma significativa i independent amb la presència d'un patró ventilatori no obstructiu [OR=1,42 (1,10-1,83); $p = 0,008$] i un valor de VEF₁ <80 % [OR=1,50 (1,19-1,90); $p = 0,001$]. Per tant, l'efecte nociu de la DM tipus 2 sobre la funció pulmonar està present ja en la prediabetis i es relaciona amb el control metabòlic.

II. Estudiar la relació entre la funció pulmonar, el grau de compliment de la dieta mediterrània i el grau d'activitat física en població general sense DM tipus 2 (Nutrients. 2019; 11: E329): Per aquest objectiu vam realitzar un estudi transversal en 3020 participants sense malaltia pulmonar procedents del projecte ILERVAS (ClinTrials.gov Identifier: NCT03228459). Els participants amb una alta adherència a dieta mediterrània (avaluada mitjançant el qüestionari *Mediterranean Diet Adherence Screener*) van mostrar valors superiors de CVF [100 (87-109) vs. 94 (82-105) % teòric; $p = 0,003$] i VEF₁ [100 (89-112) vs. 93 (80-107) % teòric; $p < 0,001$] en comparació amb aquells amb baixa adherència. De manera

similar, els participants amb un major grau d'activitat física (avaluada mitjançant la versió curta del *International Physical Activity Questionnaire*) també van presentar millors valors en la seva CVF [100 (88-107) vs. 94 (83-105) % teòric; $p=0,027$] i VEF₁ [100 (89-110) vs. 95 (84-108) % teòric; $p=0,047$]. L'anàlisi de regressió logística multivariant va mostrar una associació significativa i independent entre una baixa adherència a la dieta mediterrània i una baixa activitat física amb la presència de patrons pulmonars alterats (patró ventilatori obstructiu i un valor de FEV1 <80 %), suggerint que la funció pulmonar pot beneficiar-se d'un estil de vida saludable.

III. Avaluat l'impacte de tres mesos de millora del control glucèmic sobre la funció pulmonar en pacients amb DM tipus 2 (Diabetes Care. 2019; 42: 617-624): Per aquest objectiu vam reclutar 60 pacients amb DM tipus 2, un valor de HbA1c $\geq 7,5$ % i un valor de VEF₁ ≤ 90 % del seu valor teòric. Després de tres mesos d'optimització del control glucèmic, aquells amb una reducció d'HbA1c $\geq 0,5$ % ("bons responedors") van mostrar una millora significativa en la seva CVF (78,5 \pm 12,6 vs. 83,3 \pm 14,7 % teòric; $p=0,029$), VEF₁ (75,6 \pm 15,3 vs. 80,9 \pm 15,4 % teòric; $p=0,010$), i flux espiratori màxim (FEP: 80,4 \pm 21,6 vs. 89,2 \pm 21,0 % teòric; $p=0,007$). No obstant això, no es van observar canvis en el grup de "no responedors" (reducció HbA1c després de tres mesos <0,5 %) quan es van avaluar els mateixos paràmetres ($p=0,586$, $p=0,987$ i $p=0,413$, respectivament). De la mateixa manera, el percentatge de pacients amb un defecte ventilatori no obstructiu i amb un VEF₁ <80 % va disminuir de forma significativa només entre els bons responedors. A més, el canvi absolut en l'HbA1c es va relacionar inversament amb els increments del VEF₁ ($r=-0,370$, $p=0,029$) i FEP ($r=-0,471$, $p=0,004$) en el grup de responedors. Finalment, l'anàlisi de regressió logística multivariant va mostrar que el canvi en HbA1c, però no en el pes, prediuen de forma independent el canvi en el VEF₁ ($R^2=0,174$) i el FEP ($R^2=0,309$). Aquestes dades donen suport a la hipòtesi que la millora del control metabòlic a la DM tipus 2 exerceix un efecte positiu en els paràmetres espiromètrics que reflecteixen obstrucció de la via aèria central (VEF₁) i l'afectació de la força muscular (PEF).

IV. Estudiar l'efecte que exerceix la millora del control glucèmic sobre la respiració nocturna durant el son en pacients amb DM tipus 2 (J Clin Med. 2020; 9: E1022): De manera similar a l'estudi anterior, vam reclutar un total de 35 pacients amb DM tipus 2, un valor d'HbA1c $\geq 7,5$ % i una síndrome d'apnees obstructives de la son [SAOS; definida per un índex d'apnees-hipoapnees (IAH) >5 esdeveniments / hora de registre]. Després de quatre mesos d'intensificació del control glucèmic, els 24 pacients que van aconseguir reduir la seva HbA1c $\geq 0,5$ % van mostrar una disminució significativa en paràmetres polisomnogràfics com el IAH [26-1 (8,6-95,0) vs. 20,0 (4,0-62,4) esdeveniments/hora; $p=0,002$] i el temps de registre

amb saturació d'oxigen <90 % [CT90: 13,3 (0,4-69,0) vs. 8,1 (0,4-71,2) %; p=0,002]. No obstant això, no es van observar canvis entre els pacients que no van disminuir la seva HbA1c en aquest rang (p=0,722 i p=0,138, respectivament). De forma paral·lela, el percentatge de pacients amb una SAOS en grau lleu va incrementar-se del 20,8 % al 37,5 % entre els bons responedors (p=0,040). En tota la població, el canvi absolut en l'HbA1c es va correlacionar de forma positiva amb la disminució en el IAH (r=0,358, p=0,035). Finalment, l'anàlisi de regressió logística multivariant va mostrar que el canvi absolut en l'HbA1c, juntament amb el IAH basal (però no la modificació en el pes), predeien de forma independent el descens en el IAH (R²=0,496). Per tant, la millora en el control glucèmic s'associa també amb millores en la respiració nocturna dels pacients amb DM tipus 2.

SUMMARY

The negative impact of type 2 diabetes mellitus (DM) on pulmonary function and nocturnal sleep breathing has acquired growing interest during the last decade. Furthermore, new questions continue to arise, and therefore this Doctoral Thesis will try to answer the following: **(I)** What happens to pulmonary function in the prediabetes stage, a metabolic situation between a normal hydrocarbon metabolism and type 2 DM?; **(II)** What impact does the main treatment of type 2 DM - adopting good nutritional habits and a healthy lifestyle-have on pulmonary function?; **(III)** How does the improvement of glycemic control affects pulmonary function in the short term?; and **(IV)** What effect does the improvement of glycemic control have on sleep breathing for patients with type 2 DM?.

In order to answer these questions, we have developed the following four studies:

I. Comparing pulmonary function between patients with prediabetes and people with a normal hydrocarbon metabolism (Acta Diabetol. 2019; 56: 1005-1012): For this objective, we conducted a cross-sectional study of the pulmonary function of 1392 participants with prediabetes and 3067 non-diabetic subjects from the ILERVAS project (ClinTrials.gov Identifier: NCT03228459). We observed that subjects with prediabetes showed a reduced forced vital capacity [FVC: 93 (82-105) vs. 96 (84-106) % of predicted; $p < 0.001$] and a lower forced expiratory volume in the first second [FEV1: 94 (82-107) vs. 96 (84-108) % of predicted; $p = 0.011$], combined with a higher prevalence of a non-obstructive ventilatory pattern (16.5 % vs. 13.6 %; $p = 0.015$) and a FEV1 value of < 80 % (20.3 % vs. 17.2 %; $p = 0.017$) compared to the group without prediabetes. In addition, the value of glycosylated hemoglobin (HbA1c) negatively correlated with FVC ($r = -0.113$; $p < 0.001$) and FEV1 ($r = -0.079$; $p = 0.003$). Finally, in the logistic regression model, metabolic control (represented by the HbA1c value) was significantly and independently associated with the presence of a non-obstructive ventilatory pattern [OR=1.42 (1.10 to 1.83); $p = 0.008$] and an FEV1 value < 80 % [OR=1.50 (1.19 to 1.90); $p = 0.001$]. Therefore, the harmful effect of type 2 DM on pulmonary function is already present in prediabetes stage and is related to metabolic control.

II. Studying the relation between pulmonary function and the degree of compliance with the Mediterranean diet and the degree of physical activity in the general population without type 2 DM (Nutrients. 2019; 11: E329): For this objective, we conducted a cross-sectional study on 3020 participants without lung disease from the ILERVAS project (ClinTrials.gov Identifier: NCT03228459). Participants with high adherence to the Mediterranean diet (evaluated using the *Mediterranean Diet Adherence Screener questionnaire*) showed higher values of FVC [100 (87-109) vs. 94 (82-105) % of predicted; $p = 0.003$] and FEV1 [100 (89-112) vs. 93 (80-107) % of predicted; $p < 0.001$] compared to those with low adherence. Similarly, participants with a higher degree of physical activity (evaluated

using the short version of the *International Physical Activity Questionnaire*) also presented better values in their FVC [100 (88-107) vs. 94 (83-105) % of predicted; $p=0.027$] and FEV1 [100 (89-110) vs. 95 (84-108) % of predicted; $p=0.047$] values than subjects with lower activity's degree. Multivariable logistic regression analysis showed a significant and independent association between low adherence to the Mediterranean diet and low physical activity with the presence of altered lung patterns (obstructive ventilatory pattern and FEV1 value $<80\%$), suggesting that pulmonary function may benefit from a healthy lifestyle.

III. Evaluating the impact of 3 months of improved glycemic control on pulmonary function in patients with type 2 DM (Diabetes Care. 2019; 42: 617-624). For this objective, we recruited 60 patients with type 2 DM, an HbA1c value $\geq 7.5\%$ and an FEV1 $\leq 90\%$ of predicted value. After 3 months of improved glycemic control, those with a reduction of HbA1c $\geq 0.5\%$ ("good responders") showed a significant improvement in their FVC (78.5 ± 12.6 vs. $83.3 \pm 14.7\%$ of predicted; $p=0.029$), FEV1 (75.6 ± 15.3 vs. $80.9 \pm 15.4\%$ of predicted; $p=0.010$) and maximum expiratory flow (PEF: 80.4 ± 21.6 vs. $89.2 \pm 21.0\%$ of predicted; $p=0.007$). However, no changes were observed in the group of "non-responders" (HbA1c reduction after 3 months $<0.5\%$) when the same parameters were evaluated ($p=0.586$, $p=0.987$ and $p=0.413$, respectively). Similarly, the percentage of patients with a non-obstructive ventilatory defect and FEV1 value $<80\%$ decreased significantly only among "good responders". Furthermore, the absolute change in HbA1c was inversely related to the increment in FEV1 ($r=-0.370$, $p=0.029$) and FEF ($r=-0.471$, $p=0.004$) in the group of responders. Finally, multivariable logistic regression analysis showed that the change in HbA1c, but not in weight, independently predicted the change in FEV1 ($R^2=0.174$) and FEF ($R^2=0.309$). This data supports the hypothesis that improved metabolic control in type 2 DM exerts a positive effect on spirometric parameters that reflect obstruction of the central airway (FEV1) and impairment in muscle strength (PEF).

IV. Assessing the effect of improving glycemic control on nighttime breathing during sleep in patients with type 2 DM (J Clin Med. 2020; 9: E1022): Similar to the previous study, we recruited a total of 35 patients with type 2 DM, an HbA1c value $\geq 7.5\%$ and an obstructive sleep apnea syndrome [OSA, defined by an apnea-hypopnea index (AHI) >5 events/registration time]. After four months of intensifying glycemic control, the 24 patients who managed to reduce their HbA1c $\geq 0.5\%$ showed a significant decrease in polysomnographic parameters such as AHI [26.1 (8.6-95.0) vs. 20.0 (4.0-62.4) events/hour; $p=0.002$] and oxygen saturation $<90\%$ [CT90: 13.3 (0.4-69.0) vs. 8.1 (0.4-71.2) %; $p=0.002$] throughout the duration of the study. However, no changes were observed among patients who did not decrease their HbA1c more than 0.5% ($p=0.722$ and $p=0.138$, respectively). Meanwhile, the percentage of patients

with mild OSA increased from 20.8 % to 37.5 % among the good responders ($p=0.040$). Among all participants, the absolute change in HbA1c positively correlated with decreases in AHI ($r=0.358$, $p=0.035$). Finally, the multivariable logistic regression analysis showed that absolute change in HbA1c, together with the baseline AHI (but not the change in weight), independently predicted the decrease in AHI ($R^2=0.496$). Therefore, improvement in glycemic control is also associated with improvements in nocturnal sleep breathing in patients with type 2 DM.

INTRODUCCIÓN

1. PREDIABETES: DIAGNÓSTICO, PREVALENCIA E INCIDENCIA

Se conoce con el término de “prediabetes” a la situación intermedia entre la normalidad y la diabetes mellitus (DM) tipo 2. Un estudio realizado en individuos post mortem mostró que los individuos con prediabetes tenían un déficit de aproximadamente el 40 % en el volumen relativo de las células β -pancreáticas en comparación con aquellos con concentraciones normales de glucosa en ayunas (1).

Siguiendo los criterios de la *American Diabetes Association* la presencia de prediabetes puede diagnosticarse con tres criterios distintos en función del parámetro analítico utilizado (2):

- I. Una determinación de glucosa sérica en ayunas con valores entre 100 y 125mg/dl (5,6-6,9 mmol/L), denominándose Glucemia Alterada en Ayunas (GAA) o *Impaired Fasting Glucose* (IFG), y/o
- II. Una determinación de glucosa sérica a las 2 horas de la ingesta de 75 gr de glucosa anhidrada entre 140 y 199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/L), denominándose Tolerancia Alterada a la Glucosa (TAG) o *Impaired Glucose Tolerance* (IGT), y/o
- III. Un valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 5,7 y 6,4 % (39-47 mmol/mol).

En el año 2014, *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* de Estados Unidos de América, estimaron la presencia de 86 millones de adultos con prediabetes en Estados Unidos. En todo el mundo hay más de 400 millones de personas con prediabetes y las proyecciones indican que en el año 2030 esta cifra aumentará hasta los 470 millones de individuos (3-6). Se calcula que la tasa estimada de conversión anual de prediabetes a diabetes es aproximadamente del 10 % (7,8), siendo los principales factores de riesgo para esta progresión la ganancia ponderal, el sedentarismo y la historia familiar de DM tipo 2 (2,9).

En España, el estudio *di@bet.es* mostró que al menos un 30 % de la población estudiada en el año 2012 tenían prediabetes, en forma de GAA o TAG (10). En el 2020, los mismos autores han estimado la incidencia de DM tipo 2 de 32,1 casos/1000 personas-año en hombres y de 40,4 casos/1000 personas-año en mujeres, con una OR ajustada 3,5 (1,9 - 6,2) y 12,4 (7,1 - 21,8), respectivamente (11).

1.1. Prediabetes: una enfermedad con consecuencias a nivel micro y macrovascular.

Es importante destacar que las tres clásicas complicaciones microvasculares de la DM tipo 2 (retinopatía, neuropatía y nefropatía) pueden estar presentes ya en el estadio de prediabetes (7,12-16). Este dato nos indica que no puede considerarse a la prediabetes como una

situación metabólica “benigna”. En el estudio *Diabetes Prevention Program (DPP)*, aproximadamente el 8,0 % de las personas con TAG tenían algún grado de retinopatía (16). Este porcentaje es prácticamente idéntico a la prevalencia de retinopatía del 8,1 % observada en los individuos con prediabetes del *Gutenberg Health Study* en Alemania (17). Respecto a la microalbuminuria, se ha descrito una prevalencia del 15,5 % en individuos con prediabetes (14,18). Así también se ha establecido la relación entre prediabetes y neuropatía periférica, con una prevalencia que oscila entre el 11 y 25 % (12,19,20), y disfunción autonómica, incluyendo una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca y disfunción eréctil entre otras manifestaciones (12).

La prediabetes es también un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) con un incremento en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis (51 %) y en la prevalencia de infartos agudos de miocardio (12-28 %) (21–26). Este mayor riesgo cardiovascular en la prediabetes se traduce en un incremento de la mortalidad. Así, en un estudio prospectivo con *la cohorte de París*, que incluía 7,166 varones de 44 a 55 años de edad, la presencia de TAG se asoció con una duplicación de la mortalidad por ECV en comparación con los varones en normoglucemia (27). De forma similar, el estudio *EPIC-Norfolk* describe como un incremento del 1 % en el valor de la HbA1c, aun permaneciendo en el rango de prediabetes, va asociado con un aumento de la mortalidad cardiovascular a los 10 años (28).

Por último, debe recordarse que la prediabetes es también un factor de riesgo independiente asociado con un riesgo aumentado de muerte por cualquier causa en comparación con las personas con un nivel de glucosa en sangre normal (2,11,29–32).

1.2. Estudios de intervención en la prediabetes: cambios en el estilo de vida.

¿Cómo podemos enlentecer o prevenir la evolución de la prediabetes hacia la DM tipo 2? Diferentes estudios clínicos han demostrado cómo estrategias dirigidas a modificar el estilo de vida pueden ser eficaces al plantearnos este objetivo (7,21,33–35) (**Tabla 1**). Así, los resultados del *Diabetes Prevention Program*, el *Finnish Diabetes Prevention Study* y otros estudios que evalúan el impacto de la modificación del estilo de vida, mostraron una reducción del riesgo de progresión de prediabetes a DM tipo 2 de aproximadamente el 60 % en comparación con el placebo. Además, y remarcando la importancia del exceso de peso en esta interacción, cada kilogramo de peso perdido se asoció a una reducción de la progresión entre un 15 y 16 % (35–37).

En el *Diabetes Prevention Program (DPP)*, la intervención intensiva en el estilo de vida en la prediabetes no solo disminuyó de forma significativa el riesgo de diabetes, sino que también redujo las cifras de tensión arterial y produjo cambios en el perfil lipídico (aumento de los niveles de colesterol HDL, reducción de valores de triglicéridos y reducción en las partículas pequeñas y densas de colesterol LDL). Con ello, se consiguió la reducción significativa en la prescripción de fármacos antihipertensivos e hipolipemiantes durante los tres años de seguimiento (38).

Los cambios en el estilo de vida en pacientes con prediabetes han demostrado también la posibilidad de reducir el riesgo cardiovascular. Así, el estudio *China Da Qing IGT* mostró una disminución del 42 % en la incidencia de diabetes en el grupo de intervención en comparación con aquellos en el grupo control tras seis años de seguimiento (39). Pero además, cuando el tiempo de seguimiento se prolongó hasta los 23 años en la cohorte inicial, también se consiguió en el brazo de intervención una reducción en la incidencia acumulada por ECV de [11,9 % (intervalo de confianza: IC 95 % 8,8-15,0) vs. 19,6 % (IC 95 % 12,9-26,3); $p=0,033$] y mortalidad por todas las causas [28,1 % (IC 95 % 23,9-32,4)] vs [38,4 % (IC 95 % 30,3-46,5); $p=0,049$]] (39,40).

También disponemos de datos en población española, como los procedentes del estudio aleatorizado de intervención nutricional para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (*PREDIMED, PREvención con Dieta MEDiterránea*). Dicho estudio mostró una reducción del 30% en la incidencia de DM tipo 2 en el brazo de participantes asignados a dieta mediterránea (MedDiet) suplementada con aceite de oliva virgen extra, en comparación con aquellos asignado a una dieta control, baja en grasas (41–43).

1.3. Estudios de intervención en la prediabetes: Tratamiento farmacológico.

Además de la modificación del estilo de vida, se ha evaluado la eficacia de varios tratamientos farmacológicos en la prevención de la progresión de prediabetes a DM tipo 2 (**Tabla 1**). Algunos agentes farmacológicos aprobados para el tratamiento de la obesidad (orlistat y liraglutide), la DM tipo 2 (acarbose, metformina y tiazolidinedionas) o incluso la hipertensión (valsartan) han mostrado retrasar o prevenir la conversión de prediabetes a DM tipo 2 con una eficacia variable (8,39,40,44,45). Entre estos estudios encontramos el *ACT-NOW* (70 % de reducción de riesgo con pioglitazona), *STOP-NIDDM* (25 % de reducción de riesgo con acarbose), *XENDOS* (45 % de reducción de riesgo con orlistat), *DREAM* (62 % de reducción de riesgo con rosiglitazona), *CANOE* (26 % de reducción de riesgo con la combinación

rosiglitazona y metformina) y el estudio *NAVIGATOR* (14 % de reducción de riesgo con valsartan). Sin embargo, en el estudio *IDPP1* como en el estudio de seguimiento *IDPP2*, la intervención farmacológica con pioglitazona y/o metformina no proporcionaron ningún beneficio adicional más allá del conseguido mediante la modificación del estilo de vida (46–53).

Tabla 1. Estudios de intervención de prediabetes. (Modificado de Brannick y col.) (7,21)

Estudios	Intervención	n	Población de estudio	Reducción del riesgo	Período
Da Qing (39)	Dieta y ejercicio	577	Adultos chinos con TAG; edad media 46; IMC 26	31-46 % tras 6 años	1986-1992
Finnish DPS (37)	Dieta y ejercicio	522	Adultos finlandeses con TAG; edad media 55; IMC 31	58 % tras 3,2 años	1993-1998
STOP-NIDDM (54)	Acarbosa	1,428	Adultos de varios países con TAG; edad media 55; IMC 31	25 % tras 3,3 años	1995-1998
DPP (36)	Metformina vs dieta y ejercicio	3,234	Adultos con TAG; edad media 54; IMC 34	Metformina 31 %; estilo de vida 58 % tras 2 años	1996-1999
XENDOS (48)	Orlistat, dieta y ejercicio	3,305	Adultos suecos con TAG (21 %); edad media 43	Grupo completo 37 %, TAG 45 % tras 4 años	1997-2002
DREAM (49)	Rosiglitazona	5,269	Adultos de varios países con TAG y/o GAA; edad promedio 54,7; IMC 30,9	62 % tras casi 3 años	2001-2003
IDDP-1 (52)	Modificaciones de estilo de vida; metformina; o ambas	531	Personas de la India con TAG; edad media 46; IMC 25,8	Dieta y ejercicio 28,5 %; metformina 26,4 %; ambas 28,2 % tras 30 meses	2001-2004
ACT-NOW (47)	Pioglitazona	602	Adultos TAG; edad media 53; IMC 33	72 % con pioglitazona tras 2,4 años	2004-2006
CANOE (50)	Combinación de rosiglitazona y metformina vs placebo	207	Adultos con TAG; edad media 50; IMC 31,3	26 % en el grupo combinado tras 3,9 años	2004-2006
IDDP-2 (53)	Modificaciones de estilo de vida y pioglitazona con modificaciones de estilo de vida	407	Adultos de la India con TAG; edad media 45,3; IMC 25,9	28 %; no se observó ningún efecto adicional de pioglitazona por encima del logrado con la modificación del estilo de vida	2006-2009
NAVIGATOR (51)	Nateglinida y modificaciones del estilo de vida vs valsartán y modificaciones del estilo de vida	9,306	Adultos con TAG; edad media 63,7; IMC 30,5	Nateglinida ninguna, valsartán 14 %	2005-2010

TAG: Tolerancia alterada a la glucosa; GAA: Glucosa alterada en ayunas; IMC: Índice de masa corporal en Kg/m², Edad en años.

No debe olvidarse que el tratamiento farmacológico puede asociar efectos adversos, y que su retirada puede conducir a un nuevo incremento de las cifras de glucemia (46,47). Es por

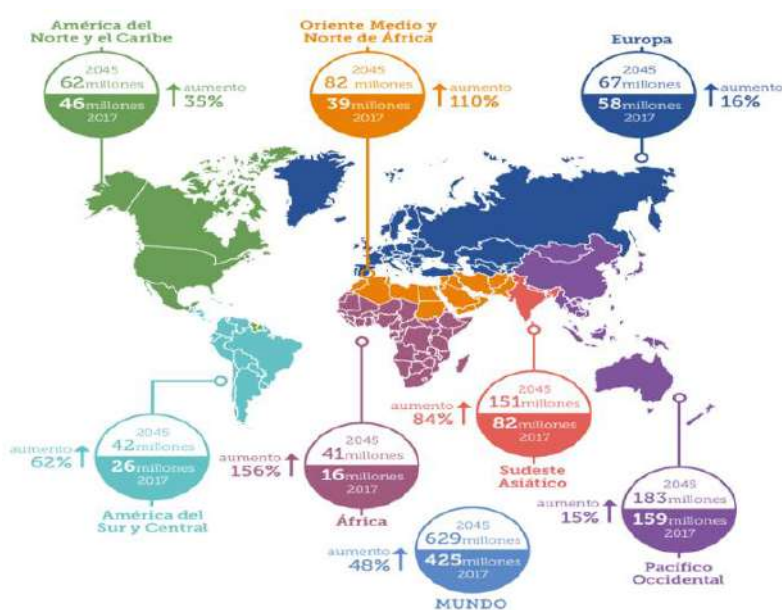
ello que las pautas actuales de la *American Diabetes Association* recomiendan las modificaciones del estilo de vida sin fármaco añadido, como primera línea de intervención para la prevención de la DM tipo 2 en las personas con prediabetes. Solamente se considera el uso de metformina, asociado a la modificación del estilo de vida, en individuos con prediabetes con antecedentes de diabetes gestacional y alto riesgo (especialmente IMC >35 kg/m² y más de 60 años) que no respondan a modificaciones óptimas del estilo de vida

2. DIABETES MELLITUS TIPO 2: PREVALENCIA E INCIDENCIA

La DM tipo 2 es una enfermedad crónica que provoca cambios fisiopatológicos en múltiples sistemas y órganos. Se caracteriza por la hiperglucemia mantenida que resulta del defecto en la producción y/o secreción de insulina, en la acción de la insulina o de ambas (2).

En la actualidad se reconoce la existencia de aproximadamente 425 millones de personas adultas con DM tipo 2, lo que supone el 8,8 % de la población mundial (es decir, uno de cada 11 adultos, siendo los dos tercios de esta cifra menores de 65 años) (54,55). Las proyecciones de la *International Diabetes Federation (IDF)* para el 2045, aumentan esta cifra hasta los 693 millones (**Figura 1**).

Figura 1. Personas afectas de diabetes en el 2017 y previsión en el 2045. *International Diabetes Federation (54).*



De forma paralela, en los próximos 25 años se estima a nivel de Europa, una incidencia de diabetes de 4,2 casos/1000 personas-año con una prevalencia que aumenta al 16 % en el 2045 (**Figura 2**). Pero hay datos aún más desoladores, a nivel mundial hasta 212 millones de personas (el 50 % del total personas con diabetes entre 20 y 79 años) desconocen sufrir la enfermedad (11,54,56).

Figura 2. Personas afectas de diabetes según la edad, en el 2017 y previsión en el 2045 (54)



La situación en España es muy similar a lo descrito. En el año 2012, el estudio *di@bet.es* mostró una prevalencia de diabetes del 13,8 %, lo que implicaba cerca de cuatro millones de españoles; de éstos, casi la mitad (6,8 %) desconocía sufrir diabetes (10). Los resultados del 2020, del mismo estudio reveló una incidencia anual bruta de diabetes de 8,5 casos/1000 personas-año (11).

No hay duda de que factores como una población de mayor edad, con mayor tasa de sobrepeso y obesidad, y un estilo de vida más sedentario contribuyen de forma sustancial a este progresivo incremento (56).

2.1.La Diabetes como problema de Salud Pública

La diabetes es considerada la séptima causa de mortalidad a nivel mundial y como tal, un problema de salud pública desde la perspectiva de la *Organización Mundial de la Salud (OMS)*. En el año 2016 la diabetes fue responsable de 1,6 millones de muertes (2,6), pudiendo esta cifra multiplicarse por dos entre 2005 y 2030 (54,55) (**Figura 3**). Las graves consecuencias que de ella derivan, en forma de enfermedad renal terminal, ceguera, enfermedad cardio y cerebrovascular, neuropatía dolorosa y amputación de miembros inferiores, convierten a esta enfermedad no transmisible en uno de los retos actuales de la ciencia médica (55,57). Tampoco debe olvidarse que junto con la alta tasa de morbi-mortalidad, la diabetes produce también un mayor empobrecimiento de las familias con algún miembro afecto (**Figura 4**).

Figura 3. Las 10 principales causas de muerte en el 2016. Organización Mundial de la Salud (57).

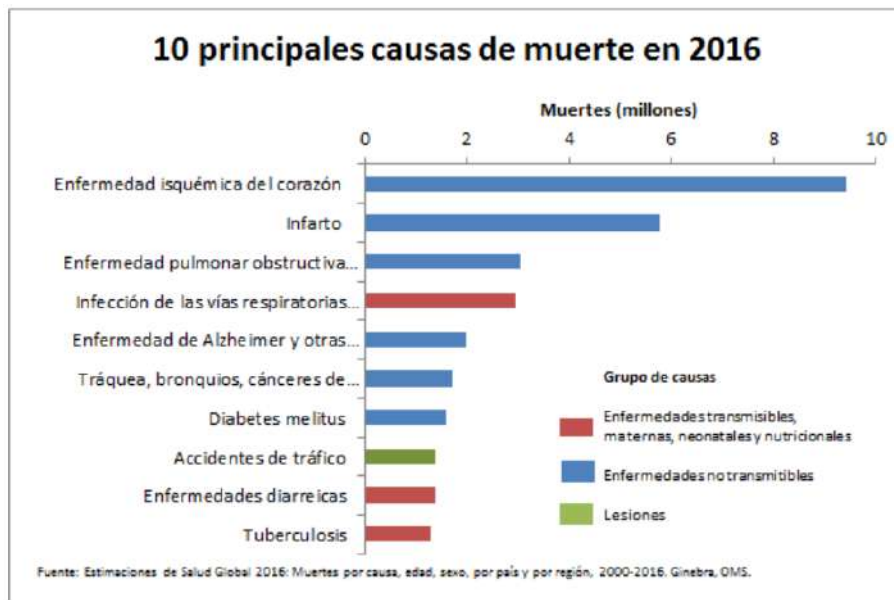
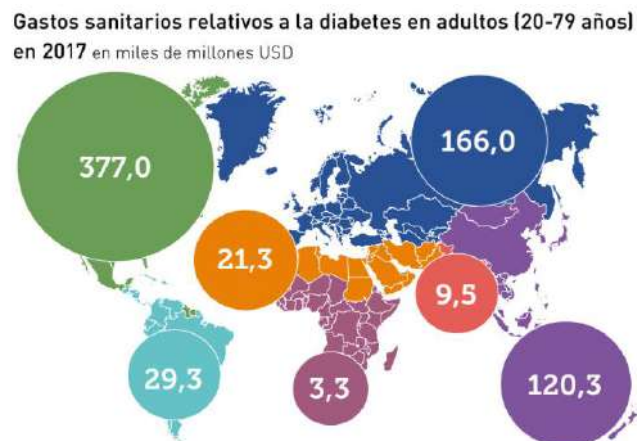
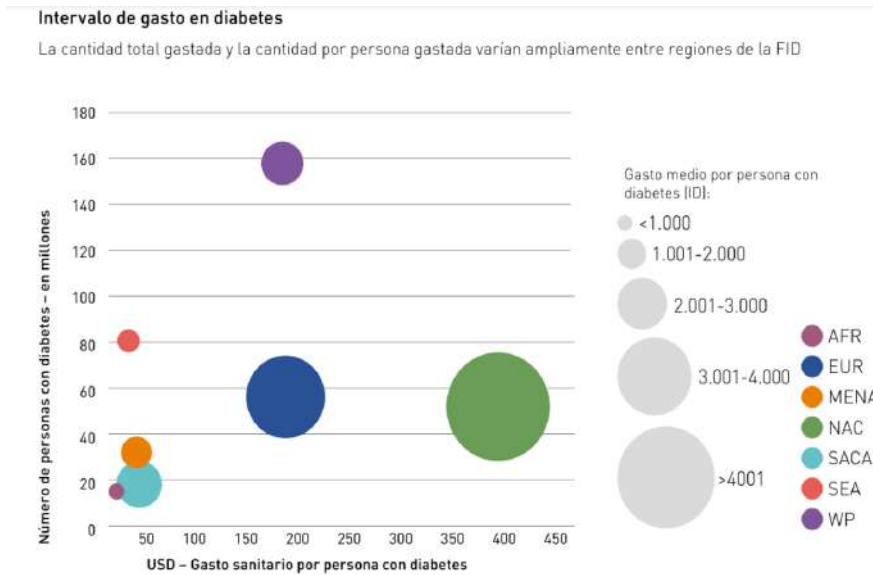


Figura 4. Gastos sanitarios en diabetes en el 2017. International Diabetes Federation (54).



Los costes sanitarios dedicados al tratamiento y seguimiento de la diabetes, así como al abordaje de sus complicaciones micro y macroangiopáticas, supone una media de dos a tres veces más que los generados por las personas sin diabetes, con un total de 727,000 millones de dólares americanos (54). **(Figura 4-5)**

Figura 5. Gastos sanitarios en diabetes en el 2017. International Diabetes Federation (54).



En Europa, se estima que la media de gasto destinado a la diabetes supone el 9,1 % del presupuesto sanitario total; y en el 2011, en Cataluña, el costo anual por persona con DM tipo 2 fue 72,4 % mayor que el generado por una persona sin diabetes [3,110 € vs. 1,803 €] (6,57). Como es de esperar, este coste es aún mayor en los pacientes con complicaciones micro y macrovasculares y un control glucémico deficiente (58). **(Tabla 2)**

Tabla 2. Media anual de coste médico directo en pacientes con y sin DM tipo 2 en las principales categorías de costes en Cataluña, España (2011). (Modificado de Mata-Cases y col.) (58).

	Pacientes con DM tipo 2 (n = 126,811)	Pacientes sin DM tipo 2 (n = 126,811)	Diferencia entre medias	Incremento en el costo
Coste directo anual total (€)	3110,1 (3065,8–3154,3)	1803,6 (1759,6–1847,3)	1306,6 (1244,3–1368,9)	+72,4 %
Visitas de atención primaria (€)	577,0 (573,9–580,0)	369,1 (366,7–371,4)	207,9 (204,0–211,9)	+56,3 %
Hospitalizaciones (€)	1303,1 (1262,0–1344,0)	801,6 (758,9–844,2)	501,4 (442,3–560,6)	+62,9 %
Derivación a otras especialidades médicas (€)	114,8 (113,9–115,7)	77,5 (76,8–78,3)	37,3 (36,2–38,4)	+48,1 %
Pruebas de diagnóstico (€)	82,4 (81,8–83,1)	46,5 (45,9–46,9)	35,9 (35,2–36,8)	+77,2 %
Tiras para determinar glucosa capilar (€)	50,1 (49,9–50,1)	0	50,1 (49,99–50,12)	-
Medicación (€)	925,0 (919,2–930,8)	489,2 (485,0–493,5)	435,8 (428,6–443,0)	+89,1 %
Diálisis (€)	57,8 (51,0–64,6)	19,7 (15,7–23,7)	38,1 (30,2–46,0)	+193,4 %

2.2. Diagnóstico de Diabetes Mellitus.

Al igual que para la prediabetes, los criterios más utilizados para el diagnóstico de la diabetes se basan en los propuestos por la *American Diabetes Association* y engloban tres criterios distintos en función del parámetro analítico utilizado (2):

- I. Una determinación de glucosa sérica en ayunas igual o mayor de 126 mg/dl (7,0 mmol/L), y/o
- II. Una determinación de glucosa sérica a las 2 horas de la ingesta de 75 gr de glucosa anhidrada igual o mayor de 200 mg/dl (11,1 mmol/L), y/o
- III. Un valor de HbA1c igual o mayor de 6,5 % (48 mmol/mol).

Para cualquiera de estos tres criterios, el diagnóstico debe confirmarse con la detección de un segundo valor alterado en la misma muestra de sangre o en dos muestras diferentes.

El diagnóstico de diabetes también puede realizarse, sin necesidad de una segunda confirmación, ante la presencia de síntomas compatibles con hiperglucemia (polidipsia, polifagia, poliuria y/o pérdida de peso) y una glucemia plasmática al azar mayor o igual a 200 mg/dl (11,1 mmol/L).

2.3. Clasificación de la Diabetes Mellitus.

La diabetes mellitus puede clasificarse de acuerdo con la *American Diabetes Association* y la *Organización Mundial de la Salud*, en los siguientes tipos (**Tabla 3**):

- I. **Diabetes mellitus tipo 1 (DM tipo 1):** Caracterizada por la destrucción autoinmune de la célula beta pancreática, produciendo una deficiencia absoluta de Insulina.
- II. **Diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2):** Pérdida progresiva de la secreción de insulina por parte de la célula beta pancreática en un ambiente generalmente de resistencia insulínica.
- III. **Diabetes mellitus gestacional (DMG):** Diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo, que no estaba presente antes de la gestación o antes de la semana 24 de gestación (en este caso se clasificaría como una diabetes pregestacional).
- IV. **Formas híbridas de diabetes:** Incluye aquellos tipos de diabetes que no entran en la clasificación de DM tipo 1 ni tipo 2, y entre las que encontramos a la diabetes latente autoinmune del adulto (DM LADA) y la DM tipo 2 propensa a la cetosis (DM Ketosis-prone) (59).
- V. **Otros tipos específicos de diabetes** debido a causas diversas como por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica [diabetes neonatal y la diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes (MODY, del inglés, Maturity Onset Diabetes of the Young)],

enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística y pancreatitis), y diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas [como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), o después del trasplante de órganos] (2,59).

Tabla 3. Clasificación de la diabetes mellitus. Organización Mundial de la Salud, 2019. (59)

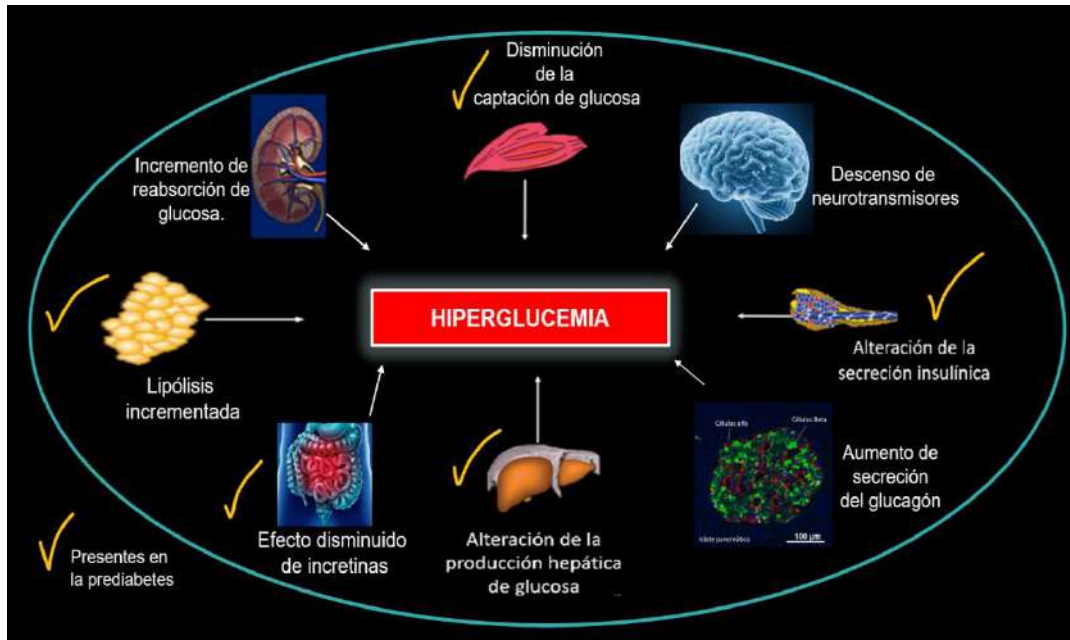
Type 1 diabetes
Type 2 diabetes
Hybrid forms of diabetes
Slowly evolving immune-mediated diabetes of adults
Ketosis prone type 2 diabetes
Other specific types (see Tables)
Monogenic diabetes
- Monogenic defects of β -cell function
- Monogenic defects in insulin action
Diseases of the exocrine pancreas
Endocrine disorders
Drug- or chemical-induced
Infections
Uncommon specific forms of immune-mediated diabetes
Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes
Unclassified diabetes
This category should be used temporarily when there is not a clear diagnostic category especially close to the time of diagnosis of diabetes
Hyperglycemia first detected during pregnancy
Diabetes mellitus in pregnancy
Gestational diabetes mellitus

3. DEFECTOS FISIOPATOLÓGICOS COMPARTIDOS POR LA PREDIABETES Y LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Como ha quedado claro por lo comentado hasta ahora, la prediabetes y la DM tipo 2 deberían ser consideradas distintas fases de una única enfermedad, con unos mecanismos fisiopatológicos subyacentes comunes que incluyen a la resistencia a la insulina, la disfunción de las células alfa y beta del páncreas endocrino, el aumento de la lipólisis, la expresión

aberrante de citocinas proinflamatorias y efecto incretínico subóptimo con disminución endógena de los niveles de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) (12,14–17,18,19,21-25) (**Figura 6**). De todos ellos, la resistencia a la insulina es probablemente la que mejor caracteriza a las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

Figura 6. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 y la prediabetes. Modificado de Brannick (21,60).



De forma paralela, en el sistema nervioso central se ha descrito la disminución y retraso en la producción de péptidos anorexígenos, estimulando la ingesta y favoreciendo la obesidad. Además, hay un aumento de gluconeogénesis hepática en relación con la inhibición de la cascada de señalización de la insulina y con el aumento de la secreción de glucagón en el período postprandial (61–64).

Por otra parte, en el riñón de individuos con hiperglucemia crónica existe una sobreexpresión de cotransportadores sodio-glucosa o SGLT por su nombre en inglés (sodium-glucose linked transporter), principalmente el tipo 2, con el consecuente incremento en la reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal, que contribuye a empeorar la hiperglucemia (65,66).

4. COMPLICACIONES “CLÁSICAS” DE LA DIABETES MELLITUS

4.1. Complicaciones oculares en la diabetes mellitus.

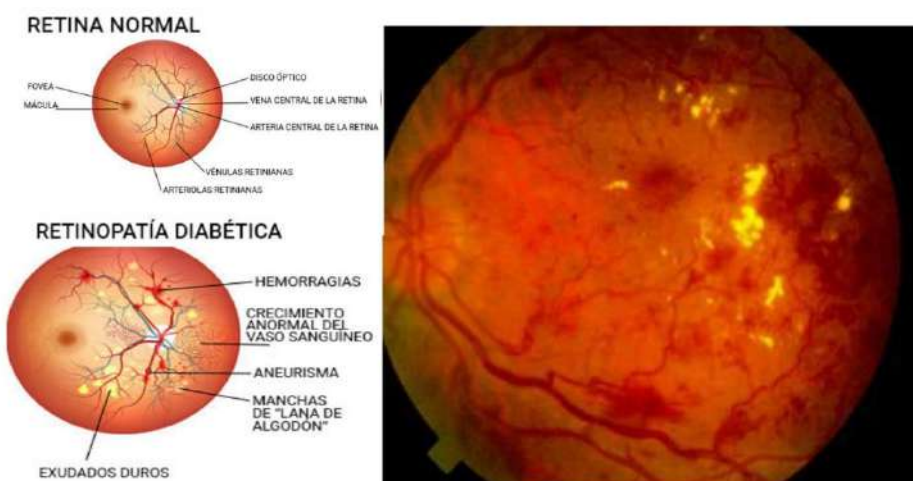
La DM tipo 2 es la principal causa de pérdida visual y ceguera en los adultos en edad activa (20-65 años) en los países occidentales, y la responsable del 2,6 % de cegueras a nivel mundial. De hecho, la pérdida visual es 25 veces más común entre las personas con diabetes que en personas sin la enfermedad (54,67–71). De los 415 millones de personas en el mundo que viven con diabetes según *la IDF del 2015* y *la International Association on the Prevention of Blindness*, una de cada tres, desarrollará alguna forma de daño ocular ocasionado por la diabetes a lo largo de su vida (54,72,73).

Dentro de las complicaciones oculares producidas por la diabetes debe diferenciarse entre:

- I. **Retinopatía diabética (RD)**, que afecta a los pequeños vasos de la retina y se caracteriza por una mayor permeabilidad vascular, hemorragias oculares, exudados lipídicos, y desarrollo de nuevos vasos tanto en la retina como en la superficie vítrea posterior (74). Es la complicación microvascular más común de diabetes y la principal causa de ceguera en adultos de edad activa. Se clasifica en RD proliferativa y RD no proliferativa, que puede ser leve, moderada o grave. La RD no proliferativa leve y moderada, puede no progresar y no amenaza la visión; a diferencia de la RD no proliferativa grave, en el que hay un aumento en el número de hemorragias y microaneurismas en la retina (75–78) (**Figura 7**).

La prevalencia de retinopatía diabética en cualquier estadio es del 35 %, mientras que la retinopatía diabética proliferativa es del 7 % (54,72,79). En pacientes con más de 20 años de enfermedad, la prevalencia de retinopatía diabética es del 95 % en DM tipo 1 y del 60 % en DM tipo2 (67). La incidencia de retinopatía diabética está relacionada principalmente con la duración y el control de la diabetes, la hipertensión arterial, la hiperlipemia, el embarazo, la nefropatía y la coexistencia de anemia (80–82).

Figura 7. Retinopatía diabética (Modificado) (83)



- II. **Edema macular diabético:** puede ocurrir en cualquier etapa de la retinopatía diabética, se caracteriza por la inflamación-engrosamiento de la retina o la presencia de exudados duros a dos discos de diámetro de la mácula (responsable de la visión central y la visión fina de los detalles), y su mecanismo fisiopatológico más importante es la resistencia a la insulina. Es la causa más común de la pérdida de la agudeza visual moderada-grave en pacientes con DM tipo 2 (68).
- III. **Otras complicaciones oculares** también incluyen el glaucoma neovascular y la catarata. (68,84,85).

4.2. Nefropatía diabética y enfermedad renal diabética.

En la actualidad, la diabetes continúa siendo la primera causa de enfermedad renal crónica (ERC) terminal con requerimiento de tratamiento sustitutivo renal (TSR), y la tercera causa de trasplante renal tras la poliquistosis renal y la glomerulonefritis crónica. Según el registro de 54 países expuesto en el informe del 2017 de *la IDF*, más del 80 % de los casos de ERC terminal son causados por diabetes, hipertensión arterial (HTA) o una combinación de ambas.

En los Estados Unidos de América, hasta un 44 % aproximadamente de los nuevos casos que inician TSR son pacientes con diabetes (54,86); y en el 2016, el registro anual de la *Sociedad Española de Nefrología* situó en un 23,1 % la cifra de pacientes con diabetes que iniciaron TSR (87).

Definimos como nefropatía diabética (ND) a la afección renal en el paciente con diabetes, caracterizado por la presencia de excreción de albúmina urinaria igual o superior a 300 mg/día, lesiones glomerulares características y pérdida de la tasa de filtración glomerular (TFG), siempre en ausencia de otra patología renal. La presencia de retinopatía es un criterio diagnóstico de nefropatía diabética, pero su ausencia no excluye la existencia de afectación renal inducida por la diabetes (88). Podemos clasificar la gravedad de la enfermedad renal crónica en diferentes estadios según el filtrado y la albuminuria (KDIGO,2012) (89): **(Tabla 4)**

Tabla 4. Estadificación de la enfermedad renal crónica: KDIGO,2012 (89)

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m ²)	G1	Norma o alto	> 90	Normal o aumento leve < 30 mg/g < 30 mg/mmol	Aumento moderado 20-299 mg/g 3-29 mg/mmol	Aumento grave ≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; KDIGO: *Kidney Disease Global Outcomes*.

Cociente albúmina/creatinina 1 mg/g = 0,113 mg/mmol; 30 mg/g (3,4 mg/mmol).

Los colores mostrarían el riesgo relativo ajustado para 5 sucesos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metaanálisis de cohortes de población general.

El riesgo menor corresponde al color verde (categoría «bajo riesgo») y si no hay datos de lesión renal no se puede catalogar siquiera como ERC), seguido del color amarillo (riesgo «moderadamente aumentado»), naranja («alto riesgo») y rojo («muy alto riesgo»), que expresan riesgos crecientes para los sucesos mencionados. Reproducida con permiso de *Kidney Disease Global Outcomes* (KDIGO)

4.3. Neuropatía diabética.

Se define como neuropatía diabética a la presencia de signos y/o síntomas de afectación del nervio periférico en paciente con diabetes tras la exclusión de otras etiologías. Los dos tipos más frecuentes de neuropatía diabética son la polineuropatía sensitivo-motora distal simétrica (75 % de las neuropatías diabéticas) y la neuropatía diabética autonómica (90–92). Se estima que un 45 % de pacientes con DM tipo 2 y un 54-59 % de pacientes con DM de tipo 1 presentarán neuropatía diabética: esta puede ser asintomática hasta en un 50 % de los casos y acontecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad (90–92). La neuropatía diabética en la DM tipo 2 está más relacionada con el síndrome metabólico que con el control glucémico, a diferencia de lo que ocurre en la DM tipo 1. (90–92).

El diagnóstico de la neuropatía diabética sensitivo-motora distal simétrica es fundamentalmente clínico (exploración física, clínica y anamnesis). Los síntomas sensitivos son los más precoces mientras que la afectación motora es infrecuente y ocurre en fases avanzadas. Además, la neuropatía favorece el desarrollo de otras complicaciones tardías como la ulceración del pie y alteraciones osteoarticulares como la neuro-artropatía de Charcot (90–92). En los países de altos ingresos, la incidencia anual de ulceración del pie de personas con diabetes es de aproximadamente el 2 %, siendo la diabetes la causa más común de amputación no traumática. Aproximadamente el 1 % de las personas con diabetes sufren amputación de miembros inferiores (54,93,94).

La neuropatía autonómica puede afectar el sistema cardiovascular, gastrointestinal o urogenital, con manifestaciones clínicas muy diversas; por ejemplo, hipotensión postural, intolerancia al ejercicio, taquicardia o bradicardia en reposo o variabilidad reducida de la frecuencia cardíaca, gastroparesia, disfunción eréctil, entre otras (95).

4.4. Enfermedad arterial periférica.

Las consecuencias más significativas de los trastornos circulatorios periféricos en la diabetes son las lesiones del pie (úlceras y gangrena) y la necesidad de realizar amputaciones menores y mayores como resultado del síndrome isquémico o neuro-isquémico (96). La enfermedad arterial periférica (EAP) en la diabetes se caracteriza por una afectación multisegmento con estenosis/oclusiones largas y calcificadas, de localización distal, con formación colateral insuficiente, siendo más grave a nivel crural y distal de extremidades inferiores (97). Tras el abuso de nicotina, la diabetes es el factor de riesgo más importante para la aparición de EAP (98), teniendo estos pacientes un riesgo entre dos y cuatro veces mayor de desarrollarla que los personas sin diabetes. Así, se estima que la prevalencia general de EAP en personas con diabetes mayores de 40 años es del 20 % (99) y se incrementa al 29 % en los mayores de 50 años (97,100,101); siendo sintomáticos sólo el 25 % (96). De hecho, se estima que el 1% de los pacientes con diabetes sufrirán alguna amputación de miembros inferiores (54,93,94).

4.5. Enfermedad cardiovascular.

Es bien conocido que la diabetes se asocia con un aumento de la morbimortalidad cardiovascular. Este aumento de ECV empezó a describirse en ensayos clínicos como los de *Framingham* y *MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial)* que comunicaron un riesgo

entre dos y cuatro veces mayor de padecer ECV en comparación con aquellos individuos sin diabetes (102–104).

La ECV en los pacientes con diabetes engloba una serie de condiciones tales como la cardiomiopatía diabética, la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardiaca (ICC), al mismo tiempo que asocia mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, el tabaquismo, la obesidad y la dislipemia (104). Es por ello que la diabetes ha llegado a considerarse por diversas sociedades científicas un “equivalente de riesgo cardiovascular (RCV)”. Esta afirmación se basó en el estudio *Finnish de Haffner y col*, en el que los pacientes con DM tipo 2 sin ECV presentaban una mortalidad similar a pacientes sin diabetes con ECV previa. La diabetes también aumentaba las tasas de mortalidad coronaria, confiriendo un peor pronóstico tras un episodio coronario agudo (104–106). En el 2016 y posteriormente en el 2019, las *Sociedades Europeas de Cardiología y de Aterosclerosis*, establecieron que el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes es equiparable a tener patología coronaria cuando la duración de la enfermedad supera los 10 años y/o cuando existe un deterioro de la función renal con/sin microalbuminuria (107,108).

4.6. Accidente cerebrovascular.

La diabetes es también un factor de riesgo bien establecido para el accidente cerebrovascular (ACV), aumentando la mortalidad posterior al ACV isquémico y hemorrágico. La incidencia de ACV isquémico incrementa en todos los grupos de edad, siendo más elevado en pacientes con diabetes de raza afroamericana <55 años y antes de los 65 años en la raza blanca (109). Una de las razones por la que hay peor pronóstico en la hiperglucemia crónica, es el exceso de producción de lactato cerebral, el cual, en el ACV isquémico, reduce la recuperación del tejido en penumbra y provoca un mayor tamaño del infarto final (110); y en el ACV hemorrágico, está relacionada con la expansión del hematoma y del edema perilesional (111,112).

5. IMPACTO DEL CONTROL GLUCÉMICO SOBRE LAS COMPLICACIONES “CLÁSICAS” DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Uno de los principales objetivos de la mejoría del control metabólico es la prevención de complicaciones relacionadas con la diabetes y enlentecer su desarrollo, así como prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Múltiples estudios han demostrado la relación inversa entre la mejoría del control glucémico respecto al desarrollo y

evolución de estas complicaciones “clásicas”, tanto en la DM tipo 1 como en la DM tipo 2. A continuación, describimos algunos de los más destacados:

5.1. Estudio Kumamoto, demostró los beneficios de un control estricto en 110 pacientes japoneses con DM tipo 2, con y sin complicaciones microvasculares (50 % en cada grupo). Se aleatorizaron a tratamiento convencional versus intensivo con insulina, consiguiendo cifras de HbA1c al final del estudio de 9,4 y 7,1 % respectivamente. Tras seis años de seguimiento, en el grupo de tratamiento intensivo, se detectó menor incidencia de nuevos casos y de progresión de retinopatía diabética, nefropatía y neuropatía (113).

5.2. Estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), en una población de 4,209 pacientes comparó los efectos del tratamiento convencional (dieta e intensificación, HbA1c final de 7,9 %), versus a un tratamiento intensivo (objetivo de glucemia de 6 mmol/L y 108 mg/dl, HbA1c \leq 7,0 %) y un seguimiento a 10 años. Se observó una reducción del 12 % de cualquier episodio relacionado con la diabetes y el 25 % de reducción de complicaciones microvasculares en el grupo intensivo. Además se observó que una reducción del 1 % de HbA1c se asoció a una reducción del 35 % de complicaciones microvasculares (114).

5.3. Estudio STENO-2 (Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes), realizado en 160 pacientes daneses con una edad media de 55 años, con microalbuminuria persistente, que fueron aleatorizados a una rama de tratamiento intensivo de los factores de RCV (objetivos: HbA1c $<$ 6,5 %; colesterol total $<$ 175 mg/dl; triglicéridos $<$ 150 mg/dl y tensión arterial (TA) $<$ 130/80 mm Hg) o una rama de tratamiento convencional (115). Tras una media de ocho años de seguimiento se observó en el grupo de tratamiento intensivo una reducción del riesgo absoluto de eventos cardiovasculares del 20% con un riesgo relativo (RR) [0,47 (IC 95 % 0,24-0,73); $p <$ 0,001]; así como también, un riesgo significativamente menor de nefropatía [RR 0,39 (IC 95 % 0,17-0,87); $p <$ 0,003], de retinopatía [RR 0,42 (IC 95 % 0,21-0,86); $p <$ 0,020] y de neuropatía autonómica [RR 0,37 (IC 95 % 0,18-0,79); $p <$ 0,002].

5.4. Estudio ADVANCE (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Realizado en 11,140 pacientes con DM tipo 2 con alto RCV con una media de edad de 69 años y que fueron aleatorizados a recibir tratamiento intensivo para la diabetes (logrando un valor de HbA1c \leq 6,5 %) o un tratamiento convencional (logrando un valor de HbA1c de 7,3 %); y una TA sistólica menor de 135,5 mmHg versus a 137,9 mmHg. En el grupo de tratamiento intensivo se produjo una reducción del 10% en el RR para el objetivo combinado de eventos macrovasculares y microvasculares mayores del 14 % ($p = 0,025$) para la mortalidad por todas

las causas y del 18 % en mortalidad por causas cardiovasculares ($p=0,027$). También se obtuvieron reducciones del 14 % en la aparición de sucesos coronarios totales ($p=0,02$) y del 21 % en sucesos renales totales ($p<0,0001$). Los resultados indican que por cada 79 pacientes tratados de forma intensiva, se evitaría 1 muerte cada 5 años. Sin embargo, no se encontraron beneficios relacionados con la retinopatía diabética (116,117).

5.5. Estudio VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*). Se incluyeron a 1,791 veteranos militares con DM tipo 2, con una media de edad de 60,4 años y una media de evolución de la enfermedad de 11,5 años. El 40 % de los pacientes ya había tenido un evento cardiovascular. Los pacientes se aleatorizaron para recibir un control de glucosa estándar o intensivo, alcanzando una HbA1c de 8,4 % y 6,9 % respectivamente. Tras una media de seguimiento de 5,6 años no se observaron diferencias entre los dos grupos en las complicaciones macrovasculares ni microvasculares, con la excepción de una menor progresión de la albuminuria en el grupo de tratamiento intensivo ($p=0,01$). Se ha sugerido que, probablemente, se deba a un número insuficiente de participantes, mayor duración de la enfermedad que en el UKPDS y un tratamiento agresivo de otros factores de riesgo similar en ambos grupos, lo que minimiza el beneficio aislado de la mejoría glucémica (117,118).

5.6. Estudio ACCORD (*Action to control cardiovascular risk in diabetes*). Estudio aleatorizado, multicéntrico, que involucró a 10,251 participantes con DM tipo 2 con una media de 10 años de evolución y una media de edad de 62, con una ECV existente o factores de riesgo adicionales. El estudio quiso probar los efectos de tres estrategias de tratamiento médico mediante el control glucémico, lipídico y tensional. Durante una media de 5,6 años de seguimiento se encontraron beneficios en el grupo de tratamiento intensivo en la reducción de episodios microvasculares renales, tanto en el desarrollo de microalbuminuria [RR 0,81 (IC 95 % 0,70-0,94); $p=0,005$] como de macroalbuminuria [RR 0,71 (IC 95 % 0,59-0,86); $p<0,001$]. Así mismo, demostró una mejoría significativa de parámetros relacionados con la neuropatía: menor puntuación en la escala *Michigan Neuropathy Screening Instrument* [RR 0,92 (IC 95 % 0,86-0,99); $p=0,027$] y reducción de exploraciones patológicas con el monofilamento en el grupo de tratamiento intensivo.

El subestudio *ACCORD-eye* incluyó 2,856 pacientes y mostró una reducción de la progresión de retinopatía diabética, en cualquier estadio, en el tratamiento intensivo frente al grupo de tratamiento estándar [7,3 % vs 10,4 %; OR 0,67 (IC 95 % 0,51 – 0,87); $p<0,001$], sin encontrar diferencias en la pérdida de visión. Además, en los pacientes asignados al control intensivo de lípidos; el uso añadido de fenofibrato también redujo de forma significativa el riesgo de

progresión de cualquier estadio de retinopatía (6,5 % con fenofibrato vs 10,2 % con placebo [OR 0,60 (IC 95 % 0,42 – 0,87); p=0,006] (119).

De forma global, todos estos estudios ponen de manifiesto que la mejoría del control glucémico, así como de otros componentes del síndrome metabólico, previene el desarrollo y la progresión de complicaciones microvasculares “clásicas” de la diabetes como la retinopatía diabética, enfermedad renal crónica y la neuropatía; así como también enlentece las complicaciones macrovasculares.

6. COMPLICACIONES “NO CLÁSICAS” DE LA DIABETES MELLITUS.

En la última década se han descrito la presencia de otras complicaciones “no clásicas” asociadas a la diabetes, como son el deterioro cognitivo, la depresión, la enfermedad periodontal, la hipoacusia, la alteración de la función pulmonar y de la respiración durante el sueño (115–117,120–124). En las siguientes páginas de este trabajo vamos a centrarnos exclusivamente en estas dos últimas.

7. EFECTO NEGATIVO DE LA HIPERGLUCEMIA SOBRE LA FUNCIÓN PULMONAR.

El pulmón no se incluye habitualmente entre los órganos “diana” susceptibles a los efectos deletéreos de la diabetes. Sin embargo, se trata de un órgano compuesto por una gran cantidad de fibras de colágeno y elastina, y dotado de una inmensa red alveolocapilar (cerca de 140 m²) que lo convierte en el órgano microvascular más grande del organismo (125–127). En consecuencia, es un órgano altamente susceptible y potencial objetivo de la hiperglucemia crónica. De hecho, algunas alteraciones histológicas y fisiológicas que explican el desarrollo de las complicaciones en otros sistemas y órganos también están presentes a nivel pulmonar, pudiendo explicar en parte la afección de la función respiratoria descrita en la DM tipo 2. Además se han descrito modificaciones de la secreción mucosa, el engrosamiento de la membrana basal del epitelio pulmonar, la disminución del espacio alveolar, la glicación no enzimática de las proteínas del tejido conjuntivo pulmonar, la alteración de la capa alveolar de surfactante, mayores grados de rigidez y fibrosis en el parénquima pulmonar y la pared torácica, el enfisema centrolobulillar, la microangiopatía pulmonar y la neuropatía autonómica y/o frénica; entre otras (128–138).

7.1. Evidencia poblacional del efecto de la diabetes mellitus tipo 2 sobre la función pulmonar

Múltiples estudios han mostrado que en pacientes con DM tipo 2 y en estadio de prediabetes hay un leve empeoramiento de la función pulmonar, principalmente en forma de patrón restrictivo. La manifestación más frecuente es un descenso del 8-10% en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) y la capacidad vital forzada (CVF) en comparación a la población general sin diabetes, lo que es comparable a la diferencia entre una persona fumadora y otra no fumadora (125–128,130,139,140). La mayoría de estos estudios se han realizado con cohortes de gran tamaño y han tenido en cuenta varios factores de confusión como la edad, el sexo, el IMC, el hábito tabáquico y la duración de la diabetes (**Tabla 5**). El primero de ellos fue el *Cardiovascular Health Study*, en el que se determinaron los valores espirométricos de referencia para una población general entre 65 y 85 años, observando que la DM tipo 2 se asociaba con una reducción significativa del VEF_1 (141). Tres años más tarde, en 1996, *Barrett-Connor y col.* observaron en el *Rancho Bernardo Study*, que involucró a 525 hombres y 714 mujeres entre 51 y 95 años de edad, que los valores de VEF_1 y CVF eran más bajos en hombres con DM tipo 2 o GAA que en los hombres sin diabetes, particularmente en aquellos con al menos 10 años de evolución de la enfermedad (142). Curiosamente, no se detectaron asociaciones entre la función pulmonar y los niveles de glucosa plasmática en ayunas (GPA) en las mujeres. Desde entonces, grandes estudios epidemiológicos como el *Fremantle Diabetes Study*, el *Framingham Heart Study*, el *British Women's Heart and Health Study*, el *Normative Aging Study*, el *Copenhagen City Heart Study*, el *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study* o el *Strong Heart Study* han replicado de forma consistente una asociación entre DM tipo 2 y el deterioro de varios parámetros respiratorios como el VEF_1 , la CVF y la relación VEF_1 / CVF (139,140,143–148).

Recientemente, un metaanálisis de 40 estudios sobre la función pulmonar en que incluyó un total de 3,182 pacientes con DM tipo 2 y 27,080 controles, así como una revisión sistemática de 34 estudios, respaldaron la evidencia que la DM tipo 2 se asocia con anomalías en la función respiratoria, con mayor tendencia a presentar un patrón restrictivo pulmonar (128,149).

Si bien la mayoría de los estudios que muestran la relación entre diabetes y descenso de la función pulmonar están realizadas en Norte América y Europa, otros trabajos reflejan resultados similares en población asiática e hispana (148,150–154). Un ejemplo es el estudio observacional *The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos*, que incluyó a 14,455 personas de la comunidad hispana y latinoamericana con edades comprendidas entre 18 y 74 años. Este estudio, confirmó que aquellas personas con DM tipo 2 tenían valores de VEF_1

y CVF más bajos, con una puntuación más alta en un índice de disnea que aquellos individuos sin diabetes (154). Merece la pena destacar un estudio publicado en el 2011 que examinó en 19,882 adultos si la variable de la raza influía en el impacto negativo de la DM tipo 2 en la función pulmonar. La conclusión fue que estando en el mismo entorno clínico, la función pulmonar presenta un mayor deterioro en los sujetos con DM tipo 2 de origen caucásico que en los afroamericanos e hispanos (155).

7.2. Repercusión clínica de la diabetes mellitus tipo 2 en la función pulmonar.

Los síntomas y la discapacidad relacionados con la disfunción pulmonar en la DM tipo 2, son en general, poco remarcables hasta estadios moderados-graves de la enfermedad. Ello contrasta con otras complicaciones de la diabetes como la nefropatía y la retinopatía, a pesar de una gravedad anatómica similar (127). Esta situación puede explicarse por la gran reserva pulmonar en vasos y áreas de intercambio gaseoso, lo que permite al individuo mantenerse paucisintomático hasta tener la muy evolucionada la enfermedad. Sin embargo, no podemos dejar de lado la gran importancia clínica que esto genera, dado que en la población general una reducción del valor de VEF_1 es un predictor de supervivencia global tras 29 años de seguimiento en el *Buffalo Health study* (156), ratificado en otros estudios epidemiológicos (138,140,157–160). Además, en el *Fremantle Diabetes study* la reducción de un 10% en el VEF_1 de una persona con diabetes se asocia a un incremento del 12% en la mortalidad por cualquier causa en un período de seguimiento de tan sólo siete años (138,143). Esto indica que, a pesar de la presencia de otras causas de muerte relacionadas con la diabetes, como las enfermedades micro y macroangiopáticas, la limitación del flujo aéreo es un predictor de mortalidad global añadido (142). Este hallazgo es consistente con los datos del *Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy* que muestran también una asociación entre Flujo espiratorio máximo o pico (FEP) y mortalidad en pacientes con diabetes (161).

Otro hallazgo revelado en el *Fremantle Diabetes study* (138,143) fue la disminución anual añadida del VEF_1 en sujetos con DM tipo 2 de 71 ml en comparación los controles sin diabetes quien sólo reducían 25 a 30 ml/año. Estableciéndose, una correlación positiva entre la disminución de la CVF y los niveles de HbA1c: por cada aumento del 1% en el nivel de HbA1c, se observó una disminución del 4% de la CVF. **(Tabla 5).**

Tabla 5. Estudios transversales que evalúan la relación entre la DM tipo 2 y la alteración de la función pulmonar. (Modificada de Lecube y col.) (135).

Autor	Año	Muestra	n	DM tipo 2 vs no DM		
				VEF1	CVF	DLCO
Barrett-Connor y col. (142)	1996	Rancho Bernardo Study	1,239	↓a	↓a	-
Davis y col. (143)	2000	Fremantle Diabetes Study	495	↓	↓	-
Lange y col. (139)	2002	Copenhagen City Heart Study	12,062	↓	↓	-
Walter y col. (144)	2003	Framingham Heart Study	3,254	↓	↓	-
Lawlor y col. (145)	2004	British Women's Heart and Health Study	3,911	↓	↓	-
Litonjua y col. (140)	2005	Normative Aging Study	704	↓b	↓b	-
Chance y col. (146)	2008	Pacientes con DM2 y no fumadores	114	↔	↓	↓c
Yeh HC y col. (147)	2008	Atherosclerosis Risk in Communities Study	11,262	↓	↓	-
Oda y col. (148)	2009	Hombres y mujeres japoneses	2,608	-	↓	-
Oda y Kawai (150)	2009	Hombres japoneses	1,353	-	↓	-
Yeh F y col. (162)	2011	Strong Heart Study	2,396	↓	↓	-
Klein y col. (155)	2012	Estudio de entorno clínico	4,164	↓	↓	↓
Huang y col. (151)	2014	Estudio de entorno clínico	584	↓	↓	-
Klein y col. (154)	2016	Hispanic Community Health Study/Study of Latinos	14,455	↓	↓	-

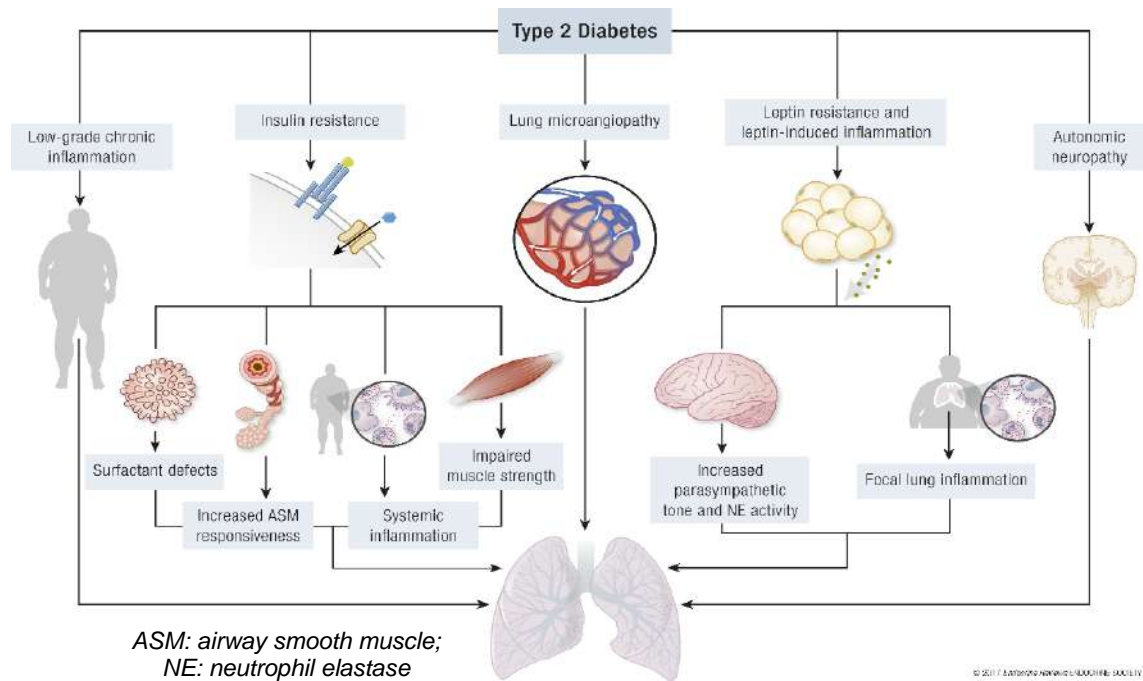
DM: Diabetes mellitus; VEF1: Volumen espiratorio forzado en el 1º segundo; col.: colaboradores; CVF: Capacidad vital forzada; DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono; a: La asociación solo se observó en personas con duración de la diabetes de más de 10 años; b: VEF1 y CVF más bajos en los fumadores, pero no en los no fumadores; c: Disminución de DLCO solo con ejercicio y no en reposo; ↓: Descenso; ↔: no cambia; -: no disponemos de la información.

7.3. Mecanismos fisiopatológicos implicados en la disfunción pulmonar en la diabetes mellitus tipo 2.

Si bien no se conocen las causas exactas por las que la diabetes ejerce un impacto negativo sobre la función pulmonar, se ha sugerido la implicación de diversos mecanismos fisiopatológicos. Entre ellos podemos diferenciar algunos en los que el grado de evidencia

existente es fuerte, mientras que otros aún requieren evidencia adicional antes de ser reconocidos formalmente (**Figura 8**)

Figura 8. Mecanismos patogénicos responsables de disfunción pulmonar en la DM tipo 2 (135).



7.3.1. La resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina (RI) es uno de los principales mecanismos fisiopatológicos reconocidos que conducen al inicio de anomalías pulmonares e inflamatorias en la DM tipo 2 (163). Diversos estudios como el *Normative Aging Study*, *British Women's Heart and Health Study*, entre otros, han reportado la asociación de la RI con la disminución de pruebas de función ventilatoria [CVF, VEF₁ y flujo espiratorio forzado en el período 25-75 de la CVF (FEF₂₅₋₇₅)] (140,145,164–166). Se han propuestos diversos mecanismos que vinculan el deterioro de la función pulmonar con la RI, relacionados principalmente con la fuerza muscular, la inflamación y alteraciones en la capa del surfactante pulmonar.

En la RI hay una alteración de la función mitocondrial en el músculo esquelético, lo que conlleva a la disregulación del metabolismo de los ácidos grasos, su acúmulo intramiocelular y el deterioro de la fuerza muscular (167,168). En este sentido, en el *Normative Aging Study* se evaluó la fuerza muscular mediante dinamometría y los niveles de insulina plasmática en ayunas en 655 hombres, encontrando una asociación negativa entre la fuerza muscular y los

valores de insulina. Estos hallazgos sugerirían que la debilidad del músculo esquelético puede preceder y ser un marcador del desarrollo de RI (169).

Por otra parte, diversos estudios han valorado la relación entre marcadores inflamatorios, la RI y los parámetros respiratorios. De esta forma, un estudio realizado en 9,581 hombres coreanos no fumadores y sin enfermedad pulmonar o cardíaca evaluó la concentración sérica de proteína C reactiva de alta sensibilidad (*CRPhs; abreviatura en inglés, C-Reactive Protein High Sensitivity Serum*) y la resistencia a la insulina medida mediante el *homeostasis model assessment index for insulin resistance (HOMA-IR)* en función de los cuartiles de la CVF y el VEF₁. Este estudio observó que a medida que disminuyen los parámetros respiratorios se incrementan de forma significativa los niveles de CRPhs y el *HOMA-IR*, convirtiendo ambos parámetros en predictores independientes de una baja función pulmonar (170). Finalmente la hiperinsulinemia propia de la RI es capaz de aumentar la capacidad de proliferación de las células primarias del músculo liso de las vías respiratorias, así como su hiperreactividad y contractilidad ante la exposición a la insulina (171–173).

Finalmente, es importante recordar que las células epiteliales alveolares tipo II (AT-II) o neumocitos tipo II tienen receptores de insulina que regulan la captación celular de glucosa. En estas células, la glucosa se convierte en el principal sustrato para la biosíntesis de surfactante pulmonar, el cual permite estabilizar la superficie de intercambio gaseoso y evitar el colapso de las vías respiratorias (133,174). Así, se ha descrito como la RI ejerce un efecto tóxico sobre estas células disminuyendo la producción de surfactante (175–177). El surfactante está compuesto por fosfolípidos y cuatro proteínas (A, B, C y D). En condiciones normales estas proteínas son secretadas en el espacio alveolar y de forma fisiológica solo están presentes en pequeñas cantidades en la circulación periférica. De ahí que una elevación en la concentración sérica de estas proteínas debe interpretarse como la presencia de una lesión a nivel pulmonar que destruye la barrera del surfactante. Así, esta fuga al compartimento intravascular aumenta en condiciones de inflamación pulmonar y/o lesión epitelial pulmonar (174,178,179). En el estudio realizado por *López-Cano y col.* la cuantificación de los niveles séricos de la proteína D del surfactante pulmonar permitió identificar a los pacientes con DM tipo 2 con peor función respiratoria, sugiriendo su determinación como marcador de lesión pulmonar en la DM tipo 2 (137). Sin embargo, *Fernández-Real y col.* reportaron en pacientes con DM tipo 2 niveles séricos de la proteína A y D del surfactante pulmonar más bajos que en sujetos sin diabetes; atribuyendo este incremento, a los niveles aumentados de insulina en estas patologías (177,180). Sin embargo, la población con diabetes seleccionada no era obesa y presentaba un excelente

control glucémico, probablemente relacionado con el hecho de que en una proporción significativa de pacientes fue diagnosticada mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa. Estas diferentes características clínicas, y en particular, la mayor duración de la diabetes en aquellos pacientes incluidos el primer estudio, podría explicar las discrepancias entre ambos estudios.

7.3.2. Resistencia a la leptina e inflamación inducida por leptina.

La leptina es una hormona proteica proinflamatoria secretada principalmente en el tejido adiposo, que media el equilibrio entre la ingesta de alimentos y el gasto energético (181). En el pulmón humano, la leptina se produce en las células alveolares, epiteliales bronquiales y en los macrófagos alveolares; donde tiene sus receptores (182–184). Por lo tanto, la leptina puede desempeñar un papel en la regulación del diámetro de las vías respiratorias y en la patogénesis de las enfermedades pulmonares (185,186). El desarrollo de la resistencia a la leptina, así como la inflamación que produce a nivel del epitelio pulmonar, conllevará a la desaparición de las vías aéreas pequeñas y desarrollo de enfisema centrolobulillar; así como a un aumento del tono parasimpático, que facilitará la broncoconstricción de la vía aérea (187). La resistencia a la leptina también se ha relacionado con un desequilibrio entre la antitripsina alfa-1 y la actividad de la elastasa de neutrófilos, lo que resulta en una hiperactividad de la elastasa de neutrófilos con capacidad de degradar las proteínas del tejido pulmonar (188). Ambas afecciones, la inflamación y la resistencia a la leptina, son trastornos comunes en pacientes con DM tipo 2 (187).

7.3.3. Inflamación crónica de bajo grado.

La inflamación crónica de bajo grado es inherente a la fisiopatología de la DM tipo 2 (189). Diversos estudios han evidenciado la asociación inversa de algunos marcadores inflamatorios como la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la CRP, el fibrinógeno y la ferritina con la disminución de pruebas de función pulmonar como la CVP, el VEF₁ y el VEF₁/CVP (190,191). Es así como *Lecube y col.* encontraron en 31 mujeres con obesidad mórbida y sin enfermedad respiratoria conocida, una relación inversa entre los niveles circulantes del receptor soluble del TNF- α y los volúmenes pulmonares, sugiriendo que el TNF- α es un factor patogénico temprano en la disfunción pulmonar (191).

7.3.4. Daño microvascular y microangiopatía pulmonar.

La red alveolocapilar constituye el lecho microvascular más grande del ser humano, por ende, susceptible a ser objetivo de la microangiopatía relacionada con la DM tipo 2 (127). Es posible cuantificar de forma no invasiva esta gran reserva pulmonar mediante el estudio de la

capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y su relación con la ventilación alveolar. De esta forma, diferentes estudios han mostrado como en sujetos con DM tipo 2 se observan reducciones significativas del volumen pulmonar y con ello de la DLCO hasta en un 50 % del valor teórico, sin manifestar disnea en reposo (135,151,192,193). Por otra parte, la reducción de la DLCO se correlaciona significativamente con el grado de retinopatía diabética y la tasa de excreción de proteínas en 24 horas, lo que sugiere que algunos procesos relacionados con la microangiopatía en la DM tipo 2 también estén involucrados en el daño pulmonar (194,195).

7.3.5. Neuropatía autonómica.

La neuropatía está involucrada en el desarrollo de los trastornos respiratorios del sueño y la disfunción pulmonar hasta en un 30% de las personas con DM tipo 1 y tipo 2 (196–198). En pacientes con neuropatía autonómica pulmonar, se han descrito anormalidades en el tono broncomotor y la respuesta específica de la vía aérea a diferentes estímulos, mostrando un control defectuoso de los mecanismos que regulan el calibre bronquial (197).

7.3.6. Glicosilación no enzimática de las proteínas del tejido conectivo pulmonar.

El pulmón es un órgano rico en fibras de colágeno, elastina y fibronectina que al glicosilarse favorecen la rigidez del parénquima pulmonar y de los cartílagos de la pared torácica, favoreciendo el patrón restrictivo descrito en pacientes con DM tipo 2 (136,199–201). También es importante tener en cuenta que las células epiteliales AT-II expresan el ARNm (ácido ribonucleico mensajero) de los receptores para productos finales de glicación avanzada (RAGE) (202). Así, la unión de los AGEs (productos finales de glicación avanzada) con su respectivo receptor activará las cascadas fisiopatológicas, que conduce a la disfunción de las células AT-II, el aumento de citocinas proinflamatorias y la apoptosis celular por hiperoxia (203,204).

7.3.7. Déficit en las concentraciones de péptido similar al glucagón tipo 1.

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es una hormona peptídica, familia de las incretinas, producido en múltiples órganos como las células L del intestino, las células alfa del páncreas, el sistema nervioso central, los neumocitos tipo II a nivel pulmonar, entre otros. Si bien la acción gastrointestinal del GLP-1 es mantener la homeostasis de la glucosa, se le han atribuido también múltiples acciones en función de la localización de sus receptores, ampliamente distribuidos por todo el organismo. Un ejemplo de esto es en el pulmón, hallándose en los vasos sanguíneos y en los neumocitos tipo II, donde estimulan la secreción de fosfatidilcolina, principal componente lipídico del surfactante pulmonar (205–209).

Como los sujetos con hiperinsulinemia y DM tipo 2 tienen una reducida secreción de GLP-1 en comparación a sujetos sin diabetes (205), parece lógico pensar que el tratamiento con análogos de GLP-1 podría ejercer un impacto positivo sobre la deteriorada función pulmonar de los pacientes con DM tipo 2. En este sentido, un ensayo clínico en sujetos con DM tipo 2, diseñado específicamente para abordar esta pregunta, está en curso (*ClinicalTrials.gov: NCT02889510: LIRALUNG*). Otros estudios previos han sido realizados en ratas, donde se observa un beneficio a nivel pulmonar tras la administración del análogo del GLP1. En uno de ellos, realizado con un modelo de hipoplasia pulmonar, la producción de surfactante mejoró tras la administración del agonista del receptor de GLP-1 liraglutida (210); y en otro estudio con un modelo de rata con diabetes inducida por estreptozotocina, la administración de liraglutida también logró restablecer los niveles pulmonares de surfactante A y B (210).

8. ¿PUEDE LA FUNCIÓN PULMONAR PREDECIR EL INICIO DE LA DIABETES?

Gran parte de los estudios de función pulmonar y diabetes intentan evaluar con qué frecuencia los parámetros espirométricos son capaces de identificar sujetos que desarrollarán DM tipo 2. En el *Fremantle Diabetes Study*, la disminución de la función pulmonar comenzó tres años antes del diagnóstico de diabetes (143); y previamente, en el *Copenhagen City Heart Study*, se observó una asociación entre la diabetes de reciente diagnóstico y una deteriorada función pulmonar (194). Asimismo, en una cohorte sueca, *Engström, Janzon y col.* informaron que los bajos niveles de CVF y VEF₁ son capaces de predecir el inicio de diabetes independientemente del nivel de adiposidad (211,212). Además, los datos del *National Health and Nutrition Examination en los Estados Unidos*, informaron que la CVF y el VEF₁ junto con la presencia de un patrón ventilatorio restrictivo, se asociaron de manera significativa e inversa con la incidencia de diabetes (213). Más recientemente, en el *Strong Heart Study of Native Americans*, se detectó deterioro de la función pulmonar previo al desarrollo del síndrome metabólico o DM tipo 2; y durante los cuatro años de seguimiento, la incidencia de DM tipo 2 se incrementó en un 2% por cada 1% de descenso en los porcentaje de la CVF (162).

En general, estos hallazgos sugieren que los mecanismos etiopatogénicos que preceden al desarrollo de la DM tipo 2, como la RI e inflamación crónica de bajo grado, también juegan un papel esencial en el daño pulmonar y las anomalías respiratorias asociadas con la DM tipo 2 (135).

9. DIABETES MELLITUS Y TRASTORNOS DURANTE EL SUEÑO.

9.1. Fisiología normal del sueño

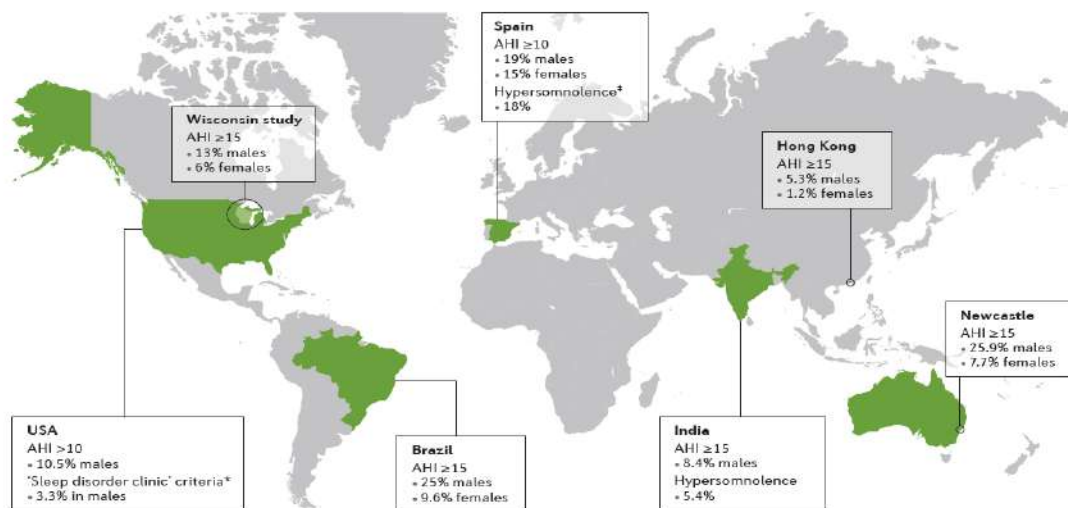
El sueño es un proceso altamente activo y dinámico, compuesto por fases características que se repiten durante toda la noche. Por una parte, la fase de movimiento ocular rápido (REM; de las siglas en inglés *rapid eye movements*); por otra, la fase no REM, compuesta a su vez por tres etapas de ondas lentas (N1, N2 y N3), que son las más reparadoras (214).

La denominada "arquitectura" del sueño consiste en varios ciclos recurrentes, de aproximadamente 90 minutos duración, donde se combinan las fases REM y no REM. Su repetición a lo largo del sueño y en cantidades suficientes es necesaria para una correcta restauración de las funciones cerebrales, así como para la modulación de una gran variedad de sistemas metabólicos, endocrinos y cardiovasculares (215–217). Normalmente, durante el sueño no REM, hay una disminución en la tasa metabólica, la actividad del sistema nervioso simpático, la presión arterial, y la frecuencia cardíaca, así como también un aumento en la actividad vagal cardíaca (218). Sin embargo, esta fisiología del sueño puede verse alterada en las personas con síndrome de apnea-hipoapneas obstructiva del sueño (SAHOS) y/o diabetes. Y a su vez, la alteración de la arquitectura normal del sueño repercute en la homeostasis normal de glucosa (215,217,219,220). Así, *Tasali y col.* mostraron cómo, en adultos jóvenes y sanos, la supresión selectiva de las ondas lentas N3 durante toda la noche producía una marcada disminución en la sensibilidad a la insulina sin un aumento compensatorio en su liberación, lo que condujo a una menor tolerancia a la glucosa y un aumento del riesgo de diabetes (221)

Actualmente la Clasificación Internacional de los trastornos del sueño (222,223) distingue entre desórdenes respiratorios y no respiratorios durante el sueño. El SAHOS es el desorden respiratorio más común durante el sueño y se reconoce clínicamente como un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por episodios recurrentes de obstrucción completa (apnea) o parcial (hipoapneas) de la vía aérea superior. La repetición de estos episodios causa hipoxemia e hipercapnia intermitentes, seguida de reoxigenación y despertares transitorios, responsable de los síntomas y alteraciones fisiopatológicas como el aumento del estrés oxidativo y la inflamación crónica (224,225). Estos efectos adversos del SAHOS son importantes mediadores de riesgo metabólico, cardiovascular y neurocognitivo (226).

Se estima que el SAHOS puede afectar al 5-15% de la población general. Sin embargo, la prevalencia es mucho más elevada cuando se consideran algunas variables como la edad, el sexo o el IMC (224,227–229) (**Figura 9**). Además, en la población con DM tipo 2 esta prevalencia también se eleva considerablemente, hasta cifras que se sitúan entre el 23,4-49,7%, e incluso hasta el 60-80% en estudios más pequeños que incluyen pacientes con obesidad (225,251,252).

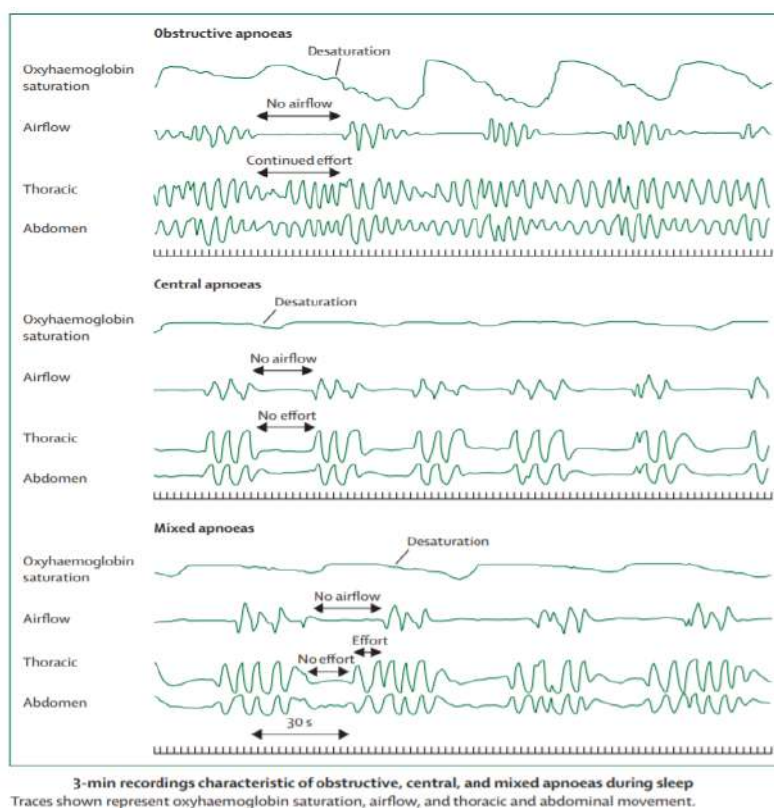
Figura 9. Prevalencia global del Síndrome de apnea-hipoapnea obstructiva del sueño, definida por un índice de apnea-hipoapnea (IAH) igual o superior a 10-15 eventos por hora de sueño según el área (228).



El diagnóstico de SAHOS se realiza mediante el estudio del sueño, ya sea por medio de una polisomnografía completa (que incluye señales neurofisiológicas, cardíacas y respiratorias) o mediante la poligrafía cardio-respiratoria (que no incluyen sensores neurofisiológicos) (232). Para definir SAHOS es necesario valorar los eventos respiratorios, cuya clasificación depende de la presencia del esfuerzo respiratorio en ausencia de flujo de aire. Un evento obstructivo se define como la ausencia de flujo de aire a pesar del esfuerzo respiratorio continuo. Por el contrario, un evento central se define como la ausencia de flujo de aire sin esfuerzo respiratorio asociado, uno de cuyos ejemplos más conocidos es la respiración de Cheyne-Stokes (trastorno que se caracteriza por eventos centrales recurrentes durante el sueño y un patrón de aumento de volumen creciente y decreciente) (**Figura 10**). Finalmente, un evento respiratorio mixto generalmente comienza con un período que cumple criterios de evento central para terminar con un esfuerzo respiratorio creciente (251,254,234).

El número de eventos (apneas e hipoapneas) por hora de sueño se usa como medida para definir la gravedad de la enfermedad. Por convención clínica, se utilizan los siguientes umbrales: normal (IAH < 5 eventos/hora), leve (IAH 5–15 e/h), moderada (IAH 15-30 e/h) y grave (IAH > 30 e/h). Se considera que una persona tiene SAHOS cuando se producen más de cinco eventos respiratorios obstructivos por hora de sueño con la presencia de alguno de los síntomas o signos clínicos; así como cuando hay ≥ 15 eventos respiratorios por hora de sueño independientemente de la presencia de síntomas o signos clínicos (228,230,233).

Figura 10. Representación gráfica de un episodio de apnea obstructiva, central y mixta mediante los registros de la saturación arterial de oxígeno, el flujo aéreo y los movimientos de abdomen y caja torácica (228).



Los síntomas más comunes que refieren los sujetos con SAHOS los podemos dividir entre nocturnos y diurnos. Los síntomas nocturnos más característicos son los ronquidos y las apneas presenciadas, ya que reflejan el estrechamiento crítico de la vía aérea superior. La asfixia nocturna o el jadeo también pueden ser útiles para identificar pacientes con SAHOS. En una revisión sistemática dan a estos síntomas una sensibilidad y especificidad del 52% y 84%, respectivamente (235). Otros síntomas también frecuentes son la nicturia y un sueño inquieto, probablemente como reflejo de los efectos perturbadores de las excitaciones en el sueño (228). Dentro de los síntomas diurnos, la somnolencia durante el día es la queja más

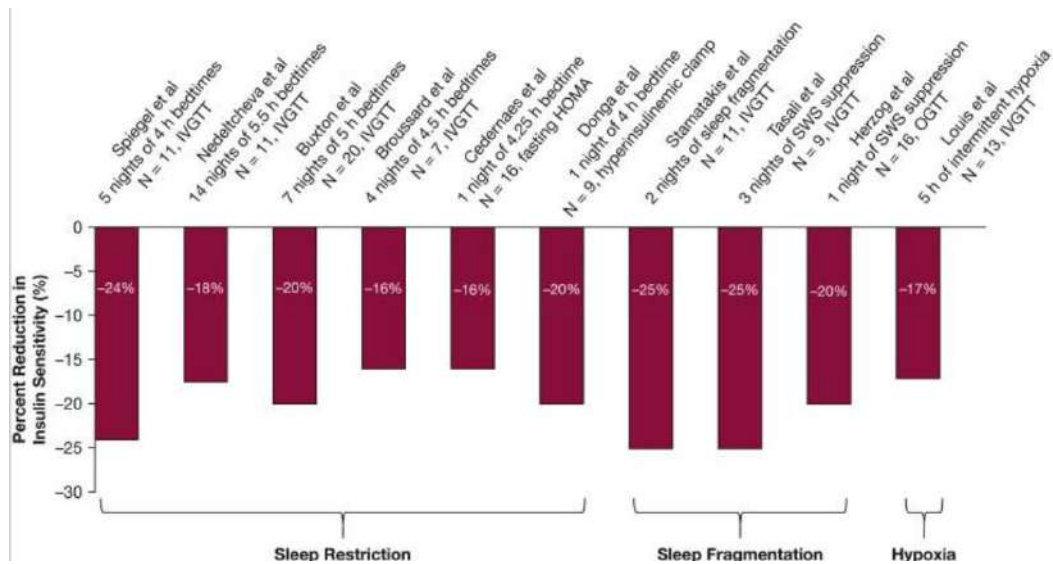
común, aunque no parece correlacionarse con su gravedad (236). Otros síntomas diurnos frecuentes en el SAHOS incluyen la fatiga, la dificultad para concentrarse, los cambios de personalidad, la depresión y los déficits cognitivos y de atención (237,238). El cuestionario más utilizado para evaluar dicha somnolencia es el *Epworth Sleepiness Scale*, que pide a los pacientes que califiquen su tendencia a quedarse dormido en ocho situaciones diferentes del día a día (239). Otras pruebas objetivas para evaluar la somnolencia incluyen la prueba de latencia múltiple del sueño, el mantenimiento de la prueba de vigilia, la prueba de Osler, el índice de calidad del sueño de Pittsburgh (236,240–242); sin embargo, tales pruebas llevan mucho tiempo y son costosas, por lo que, rara vez se usan en la práctica clínica diaria.

La CPAP (*por sus siglas en inglés, continuous positive airway pressure: presión positiva continua en las vías respiratorias*) sigue siendo el tratamiento más eficaz del SAHOS moderado a grave (225,243–247). Más allá de la CPAP, la pérdida de peso a través de la intervención en el estilo de vida, de fármacos o de la cirugía bariátrica; también ha demostrado ser eficaz en reducir la gravedad del SAHOS.

9.2. Efecto de los trastornos del sueño en el metabolismo hidrocarbonado.

El SAHOS se ha implicado como un factor de riesgo independiente para la hipertensión, el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular y varios componentes del síndrome metabólico, particularmente la resistencia a la insulina y las anormalidades en el metabolismo de los lípidos (248). En este sentido, diferentes estudios han demostrado como sujetos sanos presentan alteraciones en la sensibilidad a la insulina y el metabolismo hidrocarbonado cuando se exponen a situaciones de hipoxia, sostenida o intermitente, y a la restricción y fragmentación del sueño (77,225,249–255) (**Figura 11**).

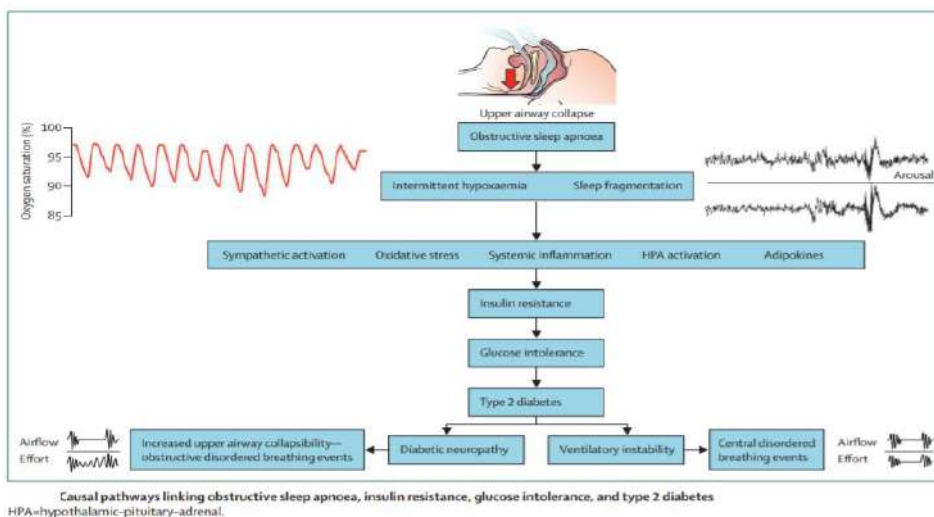
Figura 11. Diferentes estudios que evalúan en sujetos sanos los cambios en la sensibilidad a la insulina después de las manipulaciones del sueño. Reutrakul y Van Cauter (255), modificado Reutrakul y Mokhlesi (225).



HOMA = homeostasis model assessment; IVGTT = intravenous glucose tolerance test; OGTT = oral glucose tolerance test; SWS = slow wave sleep

Algunas de las vías intermedias a través de las cuales la hipoxemia intermitente y la fragmentación del sueño afectan el metabolismo de la glucosa se muestran en la **Figura 12**. Estos mecanismos incluyen la activación del sistema nervioso simpático, cambios en la actividad del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, la formación de especies reactivas de oxígeno, el aumento de citocinas proinflamatorias (interleucina 6 y factor de necrosis tumoral α) y adipocinas (leptina, adiponectina y resistina), y la hiperactivación simpática (230).

Figura 12. Esquema de las vías por las que el SAHOS produce alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado (230).



En la **Tabla 6** se muestran algunos de los principales estudios poblacionales que han mostrado la correlación negativa entre el SAHOS y la incidencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

Tabla 6. Estudios epidemiológicos que examinaron la asociación entre el SAHOS y la diabetes mellitus tipo 2. Modificado de KristenL y col. (225)

Prospective Cohort Studies on the Relationship Between OSA and Incident Type 2 Diabetes								
Study/Year	No.	Setting	Mean Age (y)	Mean BMI (kg/m ²)	Male Sex (%)	Sleep Assessment	Follow-up (y)	Results
Reichmuth et al /2005	1,387	USA	49.0	28.9	56.0	AHI ≥ 5 by polysomnography	4	No association between OSA and incident diabetes
Botros et al /2009	544	USA	61.5	33.2	93.4	AHI ≥ 8 by polysomnography	2.7	OSA was associated with diabetes; HR, 1.43 (95% CI, 1.10-1.86)
Marshall et al /2009	295	Australia	53.1	26.6	41.3	RDI ≥ 5 from a 4-channel home monitoring device (heart rate, oxygen saturation, snoring, and body position)	4	Moderate to severe OSA (RDI ≥ 15) was associated with diabetes, OR, 13.45 (95% CI, 1.59-114.11)
Celen et al /2010	168	Sweden	48.2	26.6	81.6	4% ODI ≥ 30 events/night using nocturnal oximetry, nasal and oral airflow, respiratory motion, and body movement	16	OSA was associated with diabetes in women—OR, 11.78 (95% CI, 1.14-121.7)—but not in men
Muraki et al /2010	4,606	Japan	57.6	23.5	34.7	3% ODI ≥ 5 events/h using pulse oximetry	3	Moderate OSA (ODI ≥ 15) was associated with diabetes; HR, 1.69 (95% CI, 1.04-2.76)
Lindberg et al /2012	141	Sweden	57.5	26.9	100.0	ODI > 5 by polysomnography	11.3	ODI > 5 was associated with diabetes; OR, 4.4 (95% CI, 1.1-18.1)
Boyko et al /2013	47,093	USA	36.7	26.3	25.3	Report of a physician diagnosis of OSA	6	OSA was associated with diabetes; OR, 1.78 (95% CI, 1.39-2.28)
Kendzierska et al /2014	8,678	Canada	48.0	28.4	62.0	AHI ≥ 5 by polysomnography	5.6	AHI > 30 was associated with diabetes; HR, 1.31 (95% CI, 1.07-1.61)
Appleton et al /2015	736	Australia	59.7	28.4	100	8-channel in-home unattended polysomnography, measured at the last follow-up	4.7	Severe OSA (AHI ≥ 30) was associated with diabetes; OR, 2.6 (95% CI, 1.1-6.1) ODI ≥ 16 was associated with diabetes; OR, 1.85 (95% CI, 1.06-3.21)
Nagayoshi et al /2016	1,453	USA	62.5	28.3	46.3	AHI ≥ 5 by unattended in-home polysomnography	12.8	Severe OSA (AHI ≥ 30) was associated with diabetes; HR 1.71 (95% CI, 1.08-2.71), whereas mild and moderate OSA were not associated with diabetes Results were similar for those with BMI ≥ 30 kg/m ²

AHI = apnea hypopnea index; HR = hazard ratio; ODI = oxygen desaturation index; RDI = respiratory disturbance index.

Bibliografía de la tabla: Reichmuth (256); Botros (257); Marshall (258); Celen (259); Muraki (260); Lindberg (261); Boyko (262); Kendzierska (263); Appleton (264); Nagayoshi (265).

Por su parte, la **Tabla 7** recoge los principales estudios poblacionales en los que alteraciones en la calidad y/o arquitectura del sueño han sido relacionados con la incidencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

Tabla 7. Estudios epidemiológicos que mostraron la correlación negativa entre la calidad y/o duración del sueño y la diabetes tipo 2. Modificado de Kristen L y col. (266)

Asociación entre el sueño y la diabetes			
Fuente	Diseño de estudio	Muestra	Resultados
Ayas y col.*	Prospectivo (10 años de seguimiento)	Nurses Health Study; edad de 30-55 años; enfermeras casadas: 1976.	Incremento en la incidencia de diabetes asociada con una duración del sueño de ≤ 6 hr en comparación con 7-8 h [RR ≤ 5 hr; 1,29; IC 95 % (1,05 -1,58)]; [RR 6 hr; 1,16; IC 95% (1,02 - 1,32); sin embargo, la asociación se pierde al ajustar el IMC [RR ≤ 5 hr; 1,18; IC 95 % (0,96 -1,44)]; [RR 6hr; 1,10; IC 95 % (0,97-1,25)].
Kawakami y col.*	Prospectivo (8 años de seguimiento)	2,649 hombres japoneses, en 1984.	La incidencia de diabetes se asoció con una alta frecuencia de dificultad para iniciar el sueño [HR 2,98; IC 95 % (1,36-6,53)] o dificultad para mantener el sueño [HR 2,23; IC 95 % (1,08-4,61)].
Nilsson y col.*	Prospectivo (7-22 años de seguimiento)	Hombres suecos, 35-51 años en 1974-1984.	Mayor incidencia de diabetes entre los hombres con dificultad para conciliar el sueño o el uso de pastillas para dormir [OR 1,52; IC 95 % (1,05-2,20)].
Mallon y col.*	Prospectivo (12 años de seguimiento)	1,187 hombres y mujeres de Suecia.	Mayor incidencia de diabetes entre los hombres con dificultades para mantener el sueño [RR 4,8; IC 95 % (1,9-12,5)] o con una duración del sueño de ≤ 5 hr [RR 2,8; IC 95 % (1,1-7,3)]. No se observaron asociaciones significativas entre el sueño y el riesgo de diabetes entre las mujeres.
Bjorkelund y col.*	Prospectivo (32 años de seguimiento)	600 mujeres suecas, en 1968-1969.	No hay asociación entre la incidencia de diabetes y los problemas del sueño informados, el uso de medicamentos para el sueño o la duración del sueño al inicio del estudio.
Meisinger y col*	Prospectivo (7,5 años de seguimiento)	8,269 hombres y mujeres sin diabetes, de Alemania edad de 25-74 años.	Aumento significativo de la incidencia de diabetes tipo 2 para los sujetos con dificultades para mantener el sueño al inicio del estudio [HR del modelo más ajustado para hombres 1,60; IC 95 % (1,05-2,45)]; [HR para mujeres 1,98; IC 95 % 1,20-3,29)].
Yaggi y col.*	Prospectivo de seguimiento)	Massachusetts Male Aging de 40-70 años; 1987-1989.	La duración del sueño ≤ 6 hr / noche se asoció con el doble de riesgo de desarrollar diabetes [RR ≤ 5 hr; 1,95 IC 95 % (0,95-4,01)]; [RR 6hr; 1,95 IC 95 % (1,06-3,58)] en relación con 7 hr.
Gislason y Almqvist *	Transversal	3,000 hombres suecos en 1984-1985.	Una mayor proporción de hombres con diabetes informó dificultad para mantener el sueño (21,9 % vs 7,5 %), dificultad para iniciar el sueño (21,1 % vs 6,9 %) y somnolencia diurna excesiva (12,2 % vs 5,8 %) en relación con la combinación de todos los hombres.
Hyyppa y Kronholm*	Transversal	877 sujetos con y sin diabetes, de Finlandia; edad 45-64 años.	No hay diferencia entre los pacientes con o sin diabetes, en la hora de acostarse, el tiempo de despertar, el tiempo total de sueño, las siestas y el sueño nocturno.
Sridhar y Madhu*	Transversal	184 sujetos de la India con diabetes y 99 sin diabetes con somnolencia diurna excesiva.	La dificultad para mantener el sueño (12 % vs 7 %), la dificultad para iniciar el sueño (21 % vs 0 %) y la somnolencia diurna excesiva (1,1 % vs 0,8 %) fueron más comunes en los pacientes con diabetes.
Lamond y col.*	Transversal	74 sujetos de Australia con diabetes	La gravedad de la diabetes tipo 2 evaluada mediante un cuestionario se asoció con un inicio del sueño más prolongado ($r=0,29$; $p<0,05$) y un aumento de la fragmentación del sueño ($r=0,24$; $p<0,05$), esta relación parece ser ocasionada principalmente por la nocturia y el dolor neuropático.

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; CI: intervalo de confianza; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; RR: cociente de riesgo relativo; col: colaboradores; hr: horas.

(* **Bibliografía de la tabla:** Ayas (267); Kawakami (268); Nilson (269); Mallon (270); Bjorkelund C (271); Meisinger (272); Yaggi (273); Gislason (274); Hyyppa MT (275); Sridhar GR, (276); Lamond (277).

9.3. Efectos de la Diabetes Mellitus tipo 2 sobre la respiración durante el sueño y su arquitectura

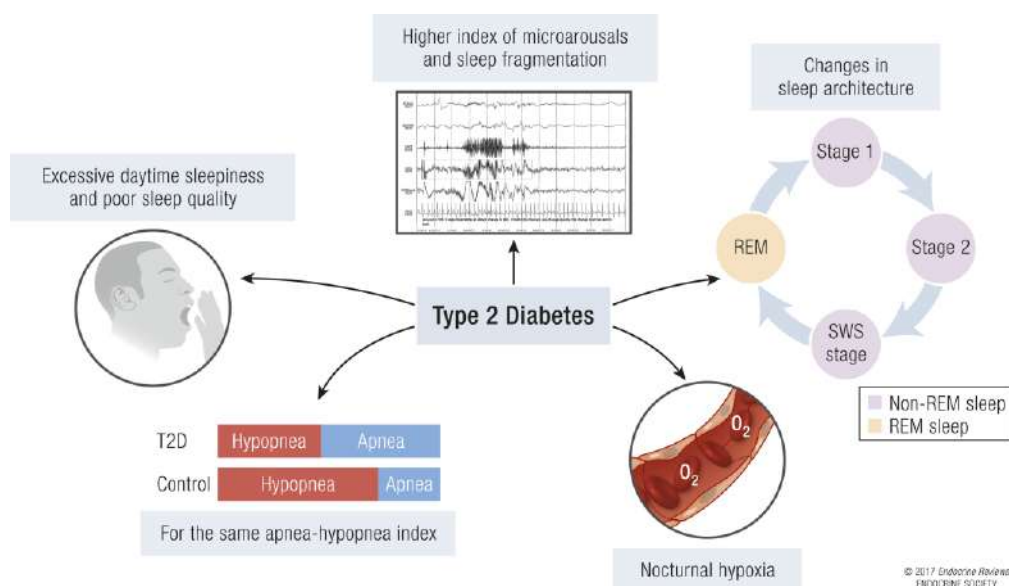
La asociación establecida entre los trastornos del sueño y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado debe ser considerada bidireccional. Es decir, existen suficientes evidencias para afirmar que la propia DM tipo 2, y especialmente cuando el control metabólico es deficiente, ejerce también un impacto negativo sobre la respiración durante el sueño (135). Entre los mecanismos fisiopatológicos que favorecerían este efecto deletéreo de la diabetes sobre la respiración nocturna se ha sugerido el papel de la neuropatía periférica, el síndrome de piernas inquietas, la poliuria y el aumento de la micción nocturna, las alteraciones de la función muscular respiratoria y los cambios en la sensibilidad de los quimiorreceptores (215,225,252,266,278–280) (**Tabla 8**). Globalmente, los diferentes mecanismos afectarían negativamente al control central de la respiración y/o a los reflejos neurales de las vías respiratorias superiores que promueven la permeabilidad de la vía aérea (281–285), facilitando la aparición de hipoxemia nocturna grave (286–288).

Tabla 8. Mecanismos por los que la DM tipo 2 ejercería su efecto nocivo sobre la respiración durante el sueño (Modificado de Lecube y col.) (135).

Mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al efecto nocivo de la DM tipo 2 en la respiración durante el sueño
Cambios en la sensibilidad de los quimiorreflejos
Umbral anormal en la activación de quimiorreceptores
Condición neuronal aferente y eferente
Función muscular respiratoria
Cambios en las influencias no quimiorreflejas
Disminución de la fuerza muscular respiratoria
Neuropatía diabética autonómica
Situaciones que producen limitación del flujo de aire.
Mecanismos de control ventilatorio humoral
Resistencia a la insulina
Resistencia a la leptina
Cambios en el patrón de respiración y generador de ritmo ventilatorio
Enfermedad cerebrovascular
Atrofia cerebral
Hiperactividad simpática
Hiperactividad en el eje hipotálamo-hipofisario

Así, en estudios como el *Sleep Heart Health Study* y el *Sweet Sleep Study*, se observó una disfunción de la respiración a nivel central, un nivel más grave de hipoxemia durante el sueño, un aumento en el índice de apneas-hipopneas (IAH) y un aumento de tres a cuatro veces mayor en el porcentaje de tiempo de sueño con saturaciones de oxígeno por debajo del 90% (CT90) en los sujetos con DM tipo 2 en comparación con sujetos sin diabetes. Estas alteraciones durante el sueño de los pacientes con diabetes contribuirían a aumentar el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la somnolencia diurna, colaborando en el incremento de eventos cardiovasculares mortales y no mortales observados en la DM tipo 2 (281,282) (Figura 13).

Figura 13. Efecto nocivo de la DM tipo 2 sobre la respiración del sueño y la arquitectura del sueño. (135).



SWS: *Slow wave sleep (sueño de onda lenta)*; T2D: *type 2 diabetes mellitus*; REM: *rapid eye movement*

En otro estudio previo de nuestro grupo se evaluaron 30 pacientes con DM tipo 2 y mal control glucémico que requirieron ser hospitalizados. Tras la intensificación del control metabólico durante tan solo 5 días, en los que no se modificó el peso, pero si se apreció una notable mejoría en el perfil glucémico nocturno (202 ± 65 vs. 130 ± 38 mg/dl; $p=0,005$), se produjo una reducción significativa en los episodios de desaturación nocturna de cualquier intensidad. Sin embargo, en un grupo control de pacientes sin diabetes hospitalizados por otras causas durante un periodo de tiempo superior, y equiparados con el grupo con DM tipo 2 por los principales factores de confusión, no se apreció ningún cambio en los parámetros de saturación nocturna de oxígeno (289). Estos datos ayudan a plantearse la opción de que un

periodo de optimización glucémica más prolongado pueda ejercer efectos más profundos en la mejora de la respiración nocturna.

La DM tipo 2 también provocaría un incremento de la hipersomnia diurna. Así, en un estudio de casos y controles con un total 826 participantes, la somnolencia diurna excesiva (puntuación en la escala de Epworth >10, lo que obligaría a derivar al sujeto al Servicio de Neumología) fue casi el doble entre los sujetos con DM tipo 2 en comparación con el grupo control (23,9 vs. 16,9 %; $p=0,003$). En el mismo estudio, la presencia de DM tipo 2 fue un factor de riesgo independiente para presentar somnolencia diurna excesiva (OR 3,9; IC 95 % 1,8 - 7,9; $p=0,003$) (290). En los sujetos con DM tipo 2 también se ha descrito una reducción significativa de la calidad del sueño, evaluada mediante el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh, lo que se asocia de forma independiente con una menor calidad de vida relacionada con la salud en este grupo de población (242).

La DM tipo 2 también sería capaz de alterar la propia arquitectura del sueño. Así, Pallayova y col., al comparar pacientes con y sin DM tipo 2. A pesar de la edad y la presencia de trastornos respiratorios relacionados con el sueño en ambos grupos, los sujetos con DM tipo 2 tenían una cantidad significativamente menor de sueño de onda lenta (involucrada en la reducción a la sensibilidad a la insulina y al deterioro de la tolerancia a la glucosa) ($3,9 \pm 5,9$ vs. $8,4 \pm 4,5$ %; $p=0,012$) y un aumento del porcentaje de tiempo en el sueño REM ($24,1 \pm 12,1$ vs. $13,8 \pm 6,9$ %; $p=0,005$), en comparación con los controles sanos (219).

10. PROYECTO ILERVAS: EL BUS DE LA SALUT

El proyecto ILERVAS (ClinTrials.gov: NCT03228459), popularmente conocido como *“El Bus de la Salut”*, es un proyecto de investigación prospectivo y de intervención iniciado desde enero de 2015. Su principal objetivo es conocer la prevalencia de enfermedad ateromatosa subclínica y de enfermedad renal oculta en una población con un riesgo cardiovascular bajo a moderado de la provincia de Lleida, Cataluña. Además, el estudio ILERVAS pretende evaluar si la detección precoz de enfermedad ateromatosa, mediante el estudio ecográfico carotídeo a la misma población, es capaz de reducir la incidencia a 10 años de enfermedad cardiovascular mortal y no mortal. Para ello el proyecto consta de una muestra de 19.800 personas (9,900 en el grupo de intervención y 9,900 personas en el grupo control, a las que no se realiza ningún estudio) (291).

En el proyecto ILERVAS colaboran 21 centros de Atención Primaria de la provincia de Lleida, 3 grupos de investigación del Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida; Grupo de Fisiopatología Metabólica, Grupo de investigación traslacional vascular y renal, y el

Biobanco), 4 Servicios del Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida (Neurología, Neumología, Endocrinología y Nutrición) y el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitari de Santa María.

La población del proyecto ILERVAS ha sido seleccionada al azar entre la población controlada en la Atención Primaria de Lleida en función de las siguientes variables: la edad (mujeres entre 50 y 70 años, hombres entre 45 y 65 años), la ausencia de enfermedad vascular conocida, y la presencia de al menos 1 factor de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, tabaquismo y / o el antecedente de un familiar de primer grado con enfermedad cardiovascular precoz). Los pacientes con DM tipo 2 conocida fueron excluidos del estudio. Desde su reclutamiento, iniciado hace ya 5 años, el estado de salud de los participantes es evaluado cada 6 meses hasta el año 2025, identificando eventos cardiovasculares, cambios de tratamiento y de estilo de vida.

Los sujetos reclutados no deben desplazarse de su localidad, ya que todas las exploraciones se realizan en el Bus de la Salud, equipado con material médico y personal sanitario experto (**Figura 14**).

Figura 14. Proyecto ILERVAS: “El bus de la salud”



En el Bus de la Salud se realizan las siguientes exploraciones en el grupo de intervención: ecografía arterial carotídea, femoral, transcraneal y abdominal; índice tobillo-brazo; espirometría; determinación de productos finales de glicación avanzada; determinaciones bioquímicas en gota de sangre seca; determinación de HbA1c; administración de cuestionarios relacionadas con el ejercicio físico [Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)] , la dieta (adaptada del estudio PREDIMED) y el sueño (Cuestionario de Berlín de riesgo de presentar un SAHOS y el Cuestionario de somnolencia de Epworth). También

se recogen diferentes variables antropométricas (peso, talla, circunferencias de cintura y cuello), las horas de ayuno, la presión arterial y la presión del pulso (mmHg). Las variables sociodemográficas (edad, sexo y raza), historial médico de comorbilidades y tratamientos médicos se recopilan a partir del historial médico electrónico de la Estación Clínica de Atención Primaria (e-CAP). Además, se recogen muestras de sangre periférica y orina que se conservan en el Biobanco para el estudio de futuros biomarcadores.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Están bien establecidos los efectos negativos de la diabetes en diferentes órganos y sistemas, haciendo que las personas afectadas tengan múltiples comorbilidades que se traducen en una peor calidad de vida y menor supervivencia (127).

En las últimas décadas se han descrito complicaciones “no clásicas” asociadas a la diabetes, como son el deterioro cognitivo, la depresión, la enfermedad periodontal y la hipoacusia, así como la alteración de la función pulmonar y de la respiración durante el sueño (115–117,120–124). Hemos centrado el trabajo de esta Tesis Doctoral exclusivamente en estas dos últimas.

El pulmón es un órgano con una gran microcirculación, que lo hace propenso a los efectos negativos de la hiperglucemia (125–127). De hecho, múltiples estudios muestran que los sujetos con diabetes tipo 2 presentan un empeoramiento de su función pulmonar, principalmente en forma de patrón restrictivo, y objetivando un descenso entre el 8 y el 10% en parámetros pulmonares como el VEF1 y la CVF en comparación con la población sin diabetes. Es importante destacar que este decremento en los parámetros espirométricos es comparable a la diferencia entre una persona fumadora y otra no fumadora (125–128,130,139,140). Sin embargo, pese a tener una gran afectación, comparable a nivel histológico a los daños producidos en la retina y el riñón, suele presentarse con escasa sintomatología, lo que precisamente se atribuye a la gran reserva vascular que albergan ambos pulmones (127). El hecho de expresar pocos síntomas en los estadios iniciales-moderados puede hacer que le prestemos menos atención en nuestra práctica clínica habitual. Sin embargo, no podemos olvidar que el *Buffalo Health Study* mostró que el valor de VEF1 es un predictor independiente de supervivencia a largo plazo tras 29 años de seguimiento en población general (156). Pero aún menos que un descenso del VEF1 en la población con diabetes se asocia con un incremento del 12% en la mortalidad por cualquier causa tras solo 7 años de seguimiento (138,143). Las personas con diabetes ya de base representan un grupo de alto riesgo cardiovascular, y es posible que el hasta ahora demostrado impacto sobre la función pulmonar, sea un factor determinante en su supervivencia.

De forma paralela, la DM tipo 2 ejerce un efecto deletéreo en la respiración durante el sueño, favoreciendo una mayor hipoxia nocturna a expensas del incremento del porcentaje de episodios de apneas obstructivas (215,217,219,220). A ello se añade una mayor incidencia de microdespertares, la alteración de la arquitectura del sueño, el deterioro de la calidad de este y un incremento en la somnolencia diurna en comparación con los sujetos sin diabetes (242,290).

En base a todo lo expuesto en la introducción de esta memoria, la hipótesis de trabajo de esta Tesis Doctoral queda recogida en los siguientes puntos:

1. El impacto negativo que la DM tipo 2 ejerce sobre la función pulmonar estará ya presente, al igual que otras complicaciones tardías asociadas con la hiperglucemia crónica, en la prediabetes. Así, la función pulmonar en los sujetos con prediabetes será peor que la de la población general sin diabetes.
2. Dos de las opciones de tratamiento no farmacológico para la DM tipo 2, como pueden ser la correcta adherencia a la dieta mediterránea y una mayor actividad física, influirán en los parámetros de función pulmonar.
3. Al igual que ocurre con otras complicaciones tardías de la diabetes, la optimización del control metabólico ejercerá un efecto positivo sobre la función pulmonar, que además será independiente de la pérdida ponderal.
4. La DM tipo 2 se asocia a un mayor riesgo de hipoxia nocturna, tanto mantenida como intermitente, que se agrava de forma proporcional al mal control metabólico. Es por ello por lo que también hipotetizamos que la mejoría del control metabólico ejercerá un efecto beneficioso sobre la respiración durante el sueño de los pacientes con DM tipo 2.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Profundizar en la influencia negativa de la hiperglucemia crónica sobre la función pulmonar y la respiración durante el sueño, con especial interés en el estudio de los efectos que produce la mejoría del control glucémico sobre los mismos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Comparar la función pulmonar entre los pacientes con prediabetes y la población con un metabolismo hidrocarbonado normal.
2. Estudiar la relación entre la función pulmonar, el grado de cumplimiento de la dieta mediterránea y el grado de actividad física en la población general sin DM tipo 2.
3. Evaluar el impacto de tres meses de mejoría del control glucémico sobre la función pulmonar en pacientes con DM tipo 2.
4. Valorar el efecto que ejerce la mejoría del control glucémico sobre la respiración nocturna durante el sueño en pacientes con DM tipo 2.

RESULTADOS

Estudio 1

Comparar la función pulmonar entre los pacientes con prediabetes y la población con un metabolismo hidrocarbonado normal.

Sánchez E*, **Gutiérrez-Carrasquilla L***, Barbé F, Betriu À, López-Cano C, Gaeta A.M, 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 Diabetologica. 2019; 56:1005–1012.*

DOI: 10.1007/s00592-019-01333-6.

Factor de impacto (JCR 2018): 2,99 (3^{er} Cuartil).

RESUMEN

Cada vez hay mayor evidencia científica que revela al pulmón como un órgano susceptible de las complicaciones tardías relacionadas con la DM tipo 2, tanto en la función ventilatoria como en la respiración durante el sueño. De hecho, en la población con DM tipo 2 se han hallado anormalidades en la ventilación, más parecidas a lo que es un patrón restrictivo. Este deterioro en la función pulmonar está presente ya en pacientes con diagnóstico reciente de DM tipo 2. Sin embargo, se conoce poco respecto a la alteración pulmonar en sujetos con prediabetes. Por ello nos propusimos valorar si la disfunción ventilatoria está presente también en los estadios previos al diagnóstico de diabetes.

Con este objetivo reclutamos un total de 4,650 sujetos de origen caucásico, sin diabetes ni enfermedad cardiovascular o pulmonar conocidas, con edades comprendidas entre los 45 y 70 años y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipidemia, obesidad, tabaquismo o un familiar de primer grado con enfermedad cardiovascular prematura) en el período comprendido entre julio de 2015 y diciembre de 2017. Los participantes provenían de los 29 centros de Atención Primaria de la provincia de Lleida, en el contexto del *proyecto ILERVAS*. Como se ha descrito en la *Introducción*, éste es un estudio, prospectivo y de intervención, que evalúa la prevalencia de enfermedad vascular subclínica en la provincia de Lleida (*Identificador en ClinTrials.gov: NCT03228459*).

A todos los sujetos del estudio se les valoró la función respiratoria mediante una espirometría portátil, así como diferentes parámetros analíticos, medidas antropométricas, el hábito tabáquico y la prescripción farmacológica. El diagnóstico de prediabetes se realizó mediante la determinación de la HbA1c y siguiendo los criterios de la *American Diabetes Association*: HbA1c comprendida entre 39 y 47 mmol/mol o entre 5,7 y 6,4 %.

La espirometría forzada se evaluó mediante un espirómetro portátil y cada sujeto incluido en el estudio realizó tres mediciones consecutivas. Para el análisis de los datos espirométricos se seleccionó la medición que alcanzó mayores valores en la CVF y el VEF₁. No se incluyó la prueba broncodilatadora en la evaluación de la función pulmonar. Se definió como “patrón restrictivo” a una CVF <80% del valor teórico con una relación VEF₁ / CVF ≥70 %, y como “patrón obstructivo” a una relación VEF₁ / CVF <70%. Se consideró como un “VEF₁ alterado” a los valores inferiores al 80 % del teórico. A su vez, la disminución en el valor de la CVF y el VEF₁ fue estratificada en cinco grupos: <5 %, 5-10 %, 10-15 %, 15-20 % y ≥ 20 % del valor teórico.

Las principales características clínicas de los sujetos incluidos en el estudio en función de la presencia de prediabetes se muestran en la **Tabla 1**. El 29,9% (1392 sujetos) se diagnosticó de prediabetes. Más allá de un valor de HbA1c más elevado, los sujetos con prediabetes fueron con mayor frecuencia mujeres, de mayor edad y con un IMC más elevado en comparación con los sujetos sin prediabetes. Además, presentaron una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y necesidad de tratamiento antihipertensivo, hipolipemiante y antitrombótico.

Tabla 1. Características principales, comorbilidades, parámetros espirométricos y patrones ventilatorios en la población de estudio de acuerdo con la presencia de prediabetes.

	<i>Prediabetes</i>	<i>Sin Prediabetes</i>	<i>p</i>
<i>n</i>	1392	3067	-
Mujeres, <i>n</i> (%)	802 (57,5)	1528 (49,8)	<0,001
Años de edad	59 [54; 64]	57 [52; 62]	<0,001
IMC (Kg / m ²)	29,7 [26,9; 33,3]	28,1 [25,2; 31,2]	<0,001
Obesidad ^a , <i>n</i> (%)	509 (36,6)	798 (26,0)	<0,001
Hipertensión, <i>n</i> (%)	668 (48,0)	1.139 (37,1)	<0,001
Dislipidemia, <i>n</i> (%)	781 (56,1)	1.522 (49,6)	<0,001
Antihipertensivos ^b , <i>n</i> (%)	570 (40,9)	912 (29,7)	<0,001
Betabloqueantes, <i>n</i> (%)	122 (8,8)	152 (5,0)	<0,001
Agentes hipolipemiantes ^c , <i>n</i> (%)	314 (22,6)	469 (15,3)	<0,001
Antitrombóticos ^d , <i>n</i> (%)	56 (4,0)	69 (2,2)	0,001
Fumador actual, <i>n</i> (%)	307 (22,1)	940 (30,6)	<0,001
Paquete de tabaco años	20 [10; 34]	21 [10; 32]	0,776
HbA1c (%)	5,8 [5,7; 6,0]	5,4 [5,2; 5,5]	<0,001
HbA1c (mmol / mol)	40 [39; 42]	36 [33; 37]	0,000
CVF (% valor teórico)	93 [82; 105]	96 [84; 106]	<0,001
VEF ₁ (% valor teórico)	94 [82; 107]	96 [84; 108]	0,009
VEF ₁ / CVF	79 [74; 83]	78 [74; 82]	0,206
Patrón espirométrico restrictivo, <i>n</i> (%)	229 (16,5)	414 (13,5)	0,011
Patrón ventilatorio obstructivo, <i>n</i> (%)	170 (12,2)	366 (11,9)	0,804

Los datos se expresan como mediana (rango intercuartílico) o *n* (porcentaje). IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glicosilada; CVF: capacidad vital forzada; VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. ^a La obesidad se definió como un IMC ≥ 30 kg/m². ^b El tratamiento antihipertensivo incluye inhibidores de la ECA, diuréticos, ARA II, betabloqueantes, calcioantagonistas y otros antihipertensivos. ^c Los fármacos hipolipemiantes incluían estatinas, fibratos, ezetimiba y ácidos grasos omega-3. ^d El tratamiento antitrombótico comprendió el uso de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios.

En cuanto a la función pulmonar, puede verse como los sujetos con prediabetes mostraron valores espirométricos significativamente más bajos que el grupo control: CVF [93 (82; 105) vs. 96 (84; 106) %; $p < 0,001$] y VEF₁ [194 (82; 107) vs. 96 (84; 108) %; $p = 0,009$] (**Tabla 1**). Además, el grupo con prediabetes también mostró un mayor porcentaje de sujetos con patrón espirométrico restrictivo (16,5 % vs. 13,7 %; $p = 0,013$) y VEF₁ <80 % (20,3 % vs. 17,3 %; $p = 0,017$). Sin embargo, no se observaron diferencias en la relación VEF₁ / CVF o en la prevalencia de un patrón ventilatorio obstructivo entre ambos grupos. Los participantes con prediabetes también mostraron con mayor frecuencia reducciones $\geq 15\%$ de la CVF y el VEF₁ (**Tabla 2**).

Tabla 2. Grado de reducción de los valores de CVF y VEF₁ según la presencia de prediabetes.

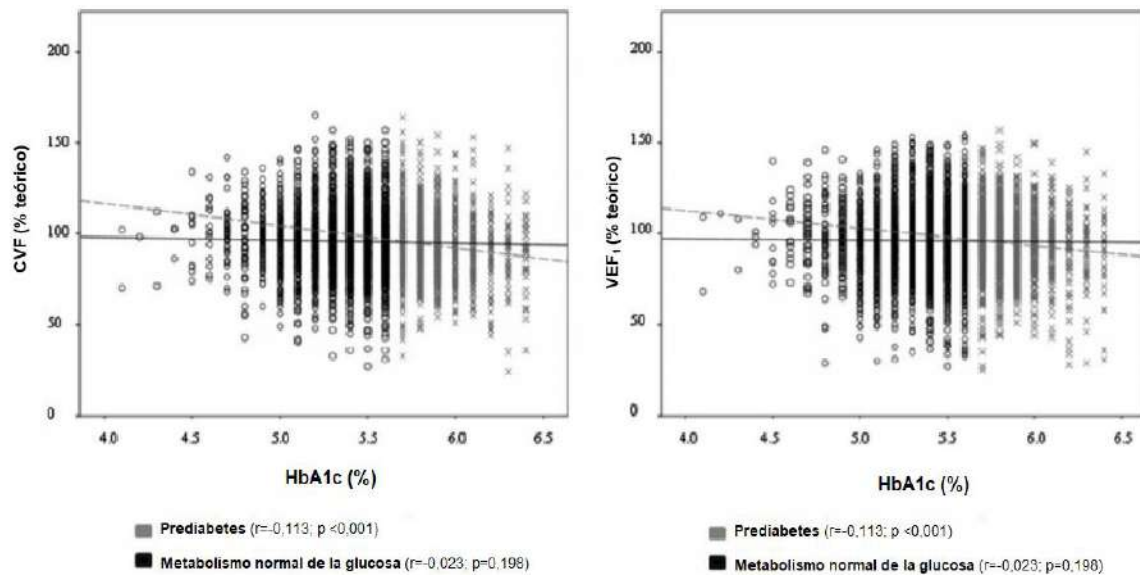
	<i>Prediabetes</i>	<i>Sin prediabetes</i>	<i>p</i>
Disminución del valor de CVF			
5,0–9,9%, <i>n</i> (%)	163 (11,7)	342 (11,2)	0,079
10,0–14,9%, <i>n</i> (%)	169 (12,2)	328 (10,7)	0,012
15,0–19,9%, <i>n</i> (%)	133 (9,6)	272 (8,9)	0,067
$\geq 20\%$, <i>n</i> (%)	285 (20,5)	500 (16,4)	$< 0,001$
Disminución del valor de VEF ₁			
5,0–9,9%, <i>n</i> (%)	151 (10,9)	351 (11,5)	0,845
10,0–14,9%, <i>n</i> (%)	126 (9,1)	291 (9,5)	0,813
15,0–19,9%, <i>n</i> (%)	135 (9,7)	242 (7,9)	0,016
$\geq 20\%$, <i>n</i> (%)	280 (20,2)	525 (17,2)	0,006

CVF: capacidad vital forzada, VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

En el análisis bivariado se observó una correlación positiva entre los valores de HbA1c, la edad ($r = 0,167$; $p < 0,001$) y el IMC ($r = 0,209$; $p < 0,001$). Además, sólo en el grupo de prediabetes, se detectó una correlación negativa y estadísticamente significativa entre los valores de HbA1c y la CVF ($r = -0,113$; $p < 0,001$) y el VEF₁ ($r = -0,079$; $p = 0,003$) (**Figura 1**).

Cuando se evaluó a toda la población, el modelo de regresión logística multivariable mostró una asociación significativa e independiente entre la HbA1c y tanto la presencia de un patrón espirométrico restrictivo [OR=1,42 (1,10-1,83); $p = 0,008$] como un valor de VEF₁ <80 % [OR=1,50 (1,19-1,90); $p = 0,001$] (**Tabla 3**). De manera similar al análisis bivariado, la asociación entre la HbA1c y la enfermedad pulmonar persistió entre los sujetos con prediabetes, pero desapareció cuando el grupo control se analizó de forma individual.

Figura 1. Gráfico de dispersión que muestra la correlación lineal entre los parámetros pulmonares y la hemoglobina glicosilada.



IMC: índice de masa corporal, HbA1c: hemoglobina glicosilada, VEF1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CVF: capacidad vital forzada

Tabla 3. Modelo de regresión logística multivariable de toda la población para la presencia de patrón espirométrico restrictivo.

Patrón espirométrico restrictivo	OR (IC del 95 %)	Valor p
Edad (años)	1,04 (1,02–1,06)	<0,001
Sexo:		
- Mujeres	Referencia	
- Hombres	1,79 (1,39–2,31)	<0,001
IMC (Kg/m ²)		
- <25	Referencia	
- 25-30	1,19 (0,84–1,68)	0,322
- ≥ 30	2,22 (1,59–3,10)	<0,001
HbA1c (%)	1,45 (1,05–2,01)	0,026
Paquetes de tabaco-año	1,00 (0,99–1,01)	0,318
Prueba de ajuste de Hosmer-Lemeshow	-	0,188
Área bajo la curva ROC	0,65 (0,62–0,68)	<0,001

OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glicosilada; VEF1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Tabla 4. Modelo de regresión logística multivariable de toda la población para la presencia de un valor de VEF₁ <80 % del teórico.

VEF₁ <80%	OR (IC del 95 %)	Valor p
Edad (años)	1,03 (1,01–1,04)	0,005
Sexo:		
- Mujeres	Referencia	
- Hombres	1,43 (1,15–1,77)	0,001
IMC (Kg/m ²)		
- <25	Referencia	
- 25–30	0,88 (0,67–1,15)	0,336
- ≥ 30	1,27 (0,97–1,66)	0,067
HbA1c (%)	1,46 (1,09–1,94)	0,011
Paquetes de tabaco-año	1,03 (1,02–1,03)	<0,001
Prueba de ajuste de Hosmer-Lemeshow	-	0,863
Área bajo la curva ROC	0,66 (0,64–0,69)	<0,001

OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glicosilada; VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

En conclusión, la función pulmonar en la prediabetes se encuentra discretamente alterada y se relaciona con el grado de control metabólico. Con este estudio aportamos nuevos datos que nos ayudan a comprender a la disfunción pulmonar que encontramos en los pacientes con DM tipo 2 como una alteración progresiva que se inicia ya en los estados iniciales de la alteración hidrocarbonada.



Lung function measurements in the prediabetes stage: data from the ILERVAS Project

Enric Sánchez¹ · Liliana Gutiérrez-Carrasquilla¹ · Ferrán Barbé^{2,3} · Àngels Betriu⁴ · Carolina López-Cano¹ · Anna Michela Gaeta² · Francesc Purroy⁵ · Reinald Pamplona⁶ · Marta Ortega⁷ · Elvira Fernández⁴ · Cristina Hernández^{8,9} · Albert Lecube^{1,9}  · Rafael Simó^{8,9} on behalf of ILERVAS Project

Received: 3 December 2018 / Accepted: 25 March 2019
© Springer-Verlag Italia S.r.l., part of Springer Nature 2019

Abstract

Aims Patients with type 2 diabetes have been considered a susceptible group for pulmonary dysfunction. Our aim was to assess pulmonary function on the prediabetes stage.

Methods Pulmonary function was assessed in 4,459 non-diabetic subjects, aged between 45 and 70 years, without cardiovascular disease or chronic pulmonary obstructive disease from the ongoing study ILERVAS. A “restrictive spirometric pattern”, an “abnormal FEV1” and an “obstructive ventilatory defect” were assessed. Prediabetes was defined by glycosylated hemoglobin (HbA1c) between 5.7 and 6.4% according to the American Diabetes Association criteria.

Results Population was composed of 52.1% women, aged 57 [53;63] years, a BMI of 28.6 [25.8;31.8] kg/m², and with a prevalence of prediabetes of 29.9% ($n = 1392$). Subjects with prediabetes had lower forced vital capacity (FVC: 93 [82;105] vs. 96 [84;106], $p < 0.001$) and lower forced expired volume in the first second (FEV1: 94 [82;107] vs. 96 [84;108], $p = 0.011$), as well as a higher percentage of the restrictive spirometric pattern (16.5% vs. 13.6%, $p = 0.015$) and FEV1 < 80% (20.3% vs. 17.2%, $p = 0.017$) compared to non-prediabetes group. In the prediabetes group, HbA1c was negatively correlated with both pulmonary parameters (FVC: $r = -0.113$, $p < 0.001$; FEV1: $r = -0.079$, $p = 0.003$). The multivariable logistic regression model in the whole population showed that there was a significant and independent association between HbA1c with both restrictive spirometric pattern [OR = 1.42 (1.10–1.83), $p = 0.008$] and FEV1 < 80% [OR = 1.50 (1.19–1.90), $p = 0.001$].

Conclusions The deleterious effect of type 2 diabetes on pulmonary function appears to be initiated in prediabetes, and it is related to metabolic control.

Trial registration ClinicalTrials.gov NCT03228459.

Keywords Prediabetes · Pulmonary dysfunction · Forced vital capacity · Forced expiratory volume in the first second · Restrictive spirometric pattern

Managed By Massimo Porta.

Enric Sánchez and Liliana Gutiérrez-Carrasquilla contributed equally to this work.

Albert Lecube and Rafael Simó are joint senior authors.

The members of the ILERVAS Project Collaborators are listed in Supplementary Appendix.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00592-019-01333-6>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Albert Lecube
alecube@gmail.com

Extended author information available on the last page of the article

Introduction

Growing evidence indicates that the lung is a new target organ of type 2 diabetes complications, with consequences in both in respiratory function and the sleep breathing [1]. A meta-analysis of 40 studies on lung function in 3182 patients with diabetes and 27,080 healthy controls [2], and a systematic review of 34 studies support the epidemiological evidence that type 2 diabetes is associated with mild, but significant, ventilation abnormalities, more resembling a restrictive pattern [3]. In addition, the reduced lung function in patients with type 2 diabetes is associated with an increase of fasting plasma glucose, glycated hemoglobin (HbA1c) and diabetes duration [4–6].

Lung alterations in type 2 diabetes involve the alveolar septa and pleura, with the thickening of the basal membrane, as well as hyalinosis, plasmorrhagia, and insudation [1, 7]. Although this involvement appears to be mediated primarily by pathological mechanisms associated with a restrictive pulmonary pattern, also obstructive mechanisms are implicated [1]. The pathogenic role of several factors such as insulin resistance, leptin resistance, low-grade chronic inflammation, microvascular lung damage, autonomic neuropathy, decreased muscle strength and non-enzymatic glycation of lung proteins have been formally recognized [1, 8–10]. It should be noted that the relation between impaired lung function and type 2 diabetes has been described to be present in the newly diagnosed patients [11]. However, little is known regarding the potential pulmonary dysfunction in subjects with prediabetes [4, 12, 13].

Prediabetes, an intermediate metabolic state between type 2 diabetes and normal glucose metabolism, shows an estimated prevalence of 38.0% in the overall 2011–2012 population in United States adults [14]. In addition, not only a higher incidence of cardiovascular disease but also of diabetic microangiopathy has been described in subjects with prediabetes in comparison with those with normal glucose metabolism [15–17]. On this basis, our aim was to assess pulmonary function in a large cross-sectional study of middle-aged subjects without type 2 diabetes according to the presence of prediabetes.

Materials and methods

Design of the study and description of the study population

A total of 4,650 subjects were recruited between July 2015 and December 2017 from primary health care centers in the in-progress ILERVAS Project, a randomized intervention study to assess the prevalence of subclinical vascular disease in the province of Lleida, Spain (ClinTrials.gov Identifier: NCT03228459) [18]. Participants fulfilled the following inclusion criteria: men and women aged between 45 and 70 years, without any history of vascular disease, and at least one cardiovascular risk factor (hypertension, dyslipidemia, obesity, smoking or a first-degree family member with premature cardiovascular disease). According to the 1998 “Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—The Evidence Report”, obesity was defined as a body mass index ≥ 30 Kg/m² [19]. The exclusion criteria were presence of diabetes, chronic kidney disease, active neoplasia, and a life expectancy of less than 18 months. No pregnant women were included. The prescribed antihypertensive, lipid-lowering and antithrombotic medications were assessed from

prescription- and pharmacy-invoicing databases provided by the CatSalut (Catalan Health Service), which are yearly incorporated into the Information System for the Development of Research in Primary Care database.

History of smoking habit (non-smoker/current/former smoker) was recorded. Smokers who stopped smoking ≥ 1 year prior to recruitment were considered former smokers. Smoking intensity and participant's exposure to tobacco was assessed as the number of packs of cigarettes smoked per year (pack-years). Finally, 72 subjects with previously unknown type 2 diabetes (HbA1c ≥ 48.0 mmol/mol or $\geq 6.5\%$) and 119 subjects with the previous diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease were excluded from the final analysis, which was performed in 4459 participants.

Prediabetes was diagnosed in 29.9% ($n = 1392$) of subjects according to the American Diabetes Association criteria (HbA1c between 39 and 47 mmol/mol or 5.7 to 6.4%) [20]. The HbA1c test was performed using a point-of-care instrument [Cobas B 101® (Roche Diagnostics) system], based on latex agglutination inhibition immunoassay methodology that meet the generally accepted performance criteria for HbA1c [21].

Measurement of respiratory function

Forced spirometry was performed using a portable ultrasonic spirometer (Datospir®, Sibelmed). Pulmonary function tests were performed by trained and certified pulmonary technicians in agreement with the American Thoracic Society and European Respiratory Society Guidelines [22]. Subjects were required to perform at least three reproducible measurements, and the output that produced the highest total of forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in the first second (FEV1) was selected for analysis. A bronchodilator test was not included in the evaluation of lung function. The spirometric parameters were measured as a percentage of the predicted values, and included FVC, FEV1, and the ratio between them (FEV1/FVC). Predicted values based on the European Respiratory Society (ERS) criteria were used [22].

A “restrictive spirometric pattern” was defined by FVC $< 80\%$ of the predicted value with a FEV1/FVC ratio $\geq 70\%$, with a flow–volume curve showing a convex pattern [23]. An abnormal FEV1 was defined as a value lower than 80% of that predicted. An “obstructive ventilatory defect”, a disproportionate reduction of maximal airflow in relation to the maximal volume that can be displaced from the lung, was defined by a FEV1/FVC $< 70\%$ [24]. In addition, FVC and FEV1 values were stratified in the next five groups: $< 5\%$, 5–10%, 10–15%, 15–20% and $\geq 20\%$ decrease of predicted value. As forced spirometry was performed only once, a coefficient of repeatability from

the study population in the normoglycemic and prediabetes stages was not available.

Statistical analysis

The statistical analyses were performed using SSPS statistical package (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY, USA). The normal distribution of the variables was evaluated using the Shapiro–Wilk test. Given its skewed distribution, quantitative data are expressed as the median (interquartile range). Comparisons between the two groups were made using the Mann–Whitney *U* test for quantitative variables, and the Pearson's chi squared for categorical variables. The relationship between continuous variables was assessed by the Spearman correlation test. Two multivariable logistic regression models for the presence of a restrictive spirometric pattern and an abnormal FEV1 (FEV1 < 80% of predicted) for development cohort were done including the following confounding factors in the analysis: age, gender, BMI, HbA1c and tobacco pack-years. Calibration of model was assessed using the chi-squared

goodness of fit test. All “*p*” values were based on a two-sided test of statistical significance. Significance was accepted at the level of $p < 0.050$.

Results

The main clinical characteristics of the subjects with or without prediabetes are shown in Table 1. Apart from a higher HbA1c, subjects with prediabetes presented a higher proportion of women and were older and with higher BMI than normoglycemic patients. In addition, they presented a higher prevalence of cardiovascular risk factors and were more often treated with antihypertensive, lipid-lowering and antithrombotic medications. No significant differences were observed when spirometric measurements were assessed according beta-blocker treatment (data not shown).

Subjects with prediabetes displayed significantly lower FVC (93 [82;105] vs. 96 [84;106] %, $p < 0.001$) and FEV1 (94 [82;107] vs. 96 [84;108] %, $p = 0.009$) than control participants. In addition, a higher percentage of subjects with

Table 1 Main clinical characteristics, comorbidities, pulmonary function and breathing pattern of the study population according to the presence of prediabetes

	Prediabetes	Non-prediabetes	<i>p</i>
<i>n</i>	1392	3067	–
Women, <i>n</i> (%)	802 (57.5)	1528 (49.8)	<0.001
Age (years)	59 [54;64]	57 [52;62]	<0.001
BMI (Kg/m ²)	29.7 [26.9;33.3]	28.1 [25.2;31.2]	<0.001
Obesity ^a , <i>n</i> (%)	509 (36.6)	798 (26.0)	<0.001
Hypertension, <i>n</i> (%)	668 (48.0)	1,139 (37.1)	<0.001
Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	781 (56.1)	1,522 (49.6)	<0.001
Antihypertensives ^b , <i>n</i> (%)	570 (40.9)	912 (29.7)	<0.001
Beta-blockers, <i>n</i> (%)	122 (8.8)	152 (5.0)	<0.001
Lipid-lowering agents ^c , <i>n</i> (%)	314 (22.6)	469 (15.3)	<0.001
Antithrombotics ^d , <i>n</i> (%)	56 (4.0)	69 (2.2)	0.001
Current smoker, <i>n</i> (%)	307 (22.1)	940 (30.6)	<0.001
Tobacco pack-years	20 [10;34]	21 [10;32]	0.776
HbA1c (%)	5.8 [5.7;6.0]	5.4 [5.2;5.5]	<0.001
HbA1c (mmol/mol)	40 [39;42]	36 [33;37]	0.000
FVC (% predicted)	93 [82;105]	96 [84;106]	<0.001
FEV1 (% predicted)	94 [82;107]	96 [84;108]	0.009
FEV1/FVC	79 [74;83]	78 [74;82]	0.206
Restrictive spirometric pattern, <i>n</i> (%)	229 (16.5)	414 (13.5)	0.011
Obstructive ventilatory defect, <i>n</i> (%)	170 (12.2)	366 (11.9)	0.804

Data are expressed as a median [interquartile range] or *n* (percentage)

BMI body mass index, *HbA1c* glycosylated hemoglobin, *FVC* forced vital capacity, *FEV1* forced expired volume in the first second

^aObesity was defined as a BMI ≥ 30 Kg/m²

^bAntihypertensive treatment agents included ACE inhibitors, diuretics, ARA II, beta-blockers, calcium antagonists and other antihypertensives

^cLipid-lowering drugs included statins, fibrates, ezetimibe and omega-3 fatty acids

^dAntithrombotic treatment comprised the use of anticoagulant or antiplatelet agents

restrictive spirometric pattern (16.5% vs. 13.7%, $p=0.013$) and $FEV1 < 80\%$ (20.3% vs. 17.3%, $p=0.017$) were found among subjects with prediabetes. However, no differences in $FEV1/FVC$ ratio or the prevalence of an obstructive ventilatory pattern were observed between groups. Participants with prediabetes also exhibited significantly higher rates of FVC and $FEV1$ reductions $\geq 15\%$ (Table 2).

A positive correlation between HbA1c and age ($r=0.167$, $p<0.001$) and BMI ($r=0.209$, $p<0.001$) was found in the bivariate analysis. In addition, in the prediabetes group, a significant but negative correlation between HbA1c and pulmonary parameters (FVC: $r=-0.113$, $p<0.001$; $FEV1$:

$r=-0.079$, $p=0.003$) (Fig. 1) was observed. However, this relationship was not detected among participants without prediabetes.

When the whole population was assessed, the multivariable logistic regression model showed that there was a significant and independent association between HbA1c (together with older age, male gender and obesity) with both restrictive spirometric pattern [OR = 1.42 (1.10–1.83), $p=0.008$] and $FEV1 < 80\%$ [OR = 1.50 (1.19–1.90), $p=0.001$] (Table 3). Similar to the bivariate analysis, the significant association between HbA1c and pulmonary disease persisted among patients with prediabetes but disappeared when participants without prediabetes were analyzed alone (Tables S1 and S2).

Table 2 Prevalence of participants with predetermined FVC and $FEV1$ declines according to the presence of prediabetes

	Prediabetes	Non-prediabetes	<i>p</i>
Decline in FVC value			
5.0–9.9%, <i>n</i> (%)	163 (11.7)	342 (11.2)	0.079
10.0–14.9%, <i>n</i> (%)	169 (12.2)	328 (10.7)	0.012
15.0–19.9%, <i>n</i> (%)	133 (9.6)	272 (8.9)	0.067
$\geq 20\%$, <i>n</i> (%)	285 (20.5)	500 (16.4)	<0.001
Decline in $FEV1$ value			
5.0–9.9%, <i>n</i> (%)	151 (10.9)	351 (11.5)	0.845
10.0–14.9%, <i>n</i> (%)	126 (9.1)	291 (9.5)	0.813
15.0–19.9%, <i>n</i> (%)	135 (9.7)	242 (7.9)	0.016
$\geq 20\%$, <i>n</i> (%)	280 (20.2)	525 (17.2)	0.006

FVC forced vital capacity, $FEV1$ forced expired volume in the first second

Discussion

In the present study, we provide first evidence in Caucasian population that in the prediabetes stage the lung function is already impaired. We have found in both genders that not only FVC but also ventilatory patterns and abnormal $FEV1$ occur in prediabetic population. Overall, our data reinforce the idea that pulmonary dysfunction is a progressive defect across glucose abnormalities, appearing in the prediabetes stage and increasing when type 2 diabetes appears. In this regard, it should be noted that HbA1c was negatively and independently related to pulmonary parameters in the group of patients with prediabetes.

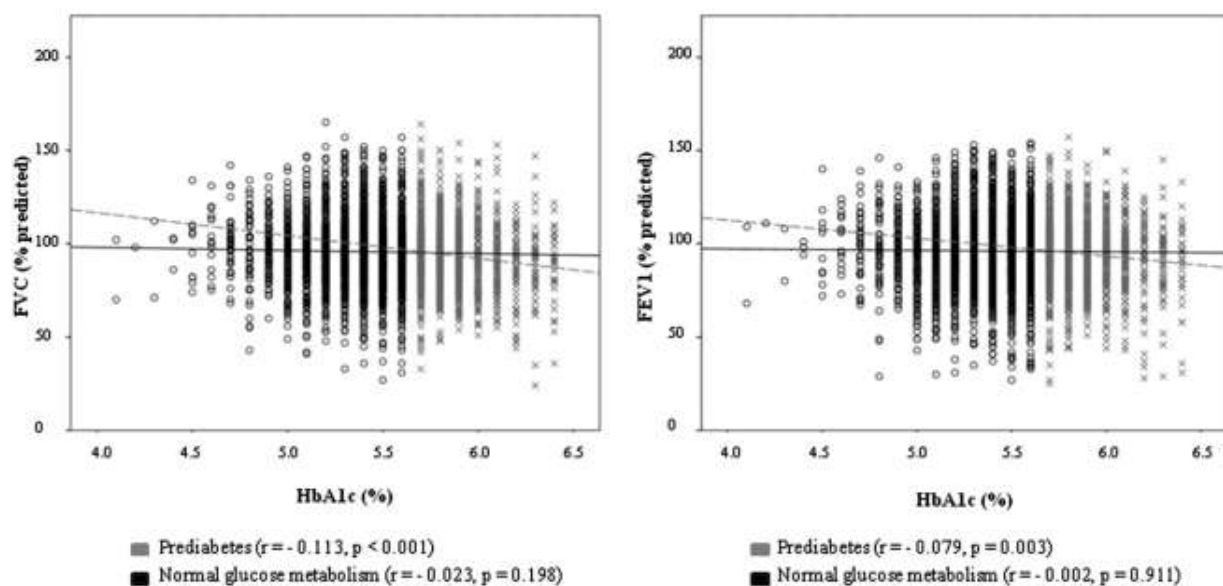


Fig. 1 Scatter plot showing the linear correlation between pulmonary parameters and glycosylated hemoglobin according to glucose abnormalities

Table 3 A multivariable logistic regression model for the presence of restrictive spirometric pattern and FEV1 <80% predicted for development cohort in the whole population

Restrictive spirometric pattern	OR (95% CI)	p value
Age (years)	1.04 (1.02–1.06)	<0.001
Gender		
Women	Reference	
Men	1.79 (1.39–2.31)	<0.001
BMI (Kg/m ²)		
< 25	Reference	
25–30	1.19 (0.84–1.68)	0.322
≥ 30	2.22 (1.59–3.10)	<0.001
HbA1c (%)	1.45 (1.05–2.01)	0.026
Tobacco pack-years	1.00 (0.99–1.01)	0.318
Hosmer–Lemeshow test of fit	–	0.188
Area under the ROC curve	0.65 (0.62–0.68)	<0.001
FEV1 <80%		
Age (years)	1.03 (1.01–1.04)	0.005
Gender		
Women	Reference	
Men	1.43 (1.15–1.77)	0.001
BMI (Kg/m ²)		
< 25	Reference	
25–30	0.88 (0.67–1.15)	0.336
≥ 30	1.27 (0.97–1.66)	0.087
HbA1c (%)	1.46 (1.09–1.94)	0.011
Tobacco pack-years	1.03 (1.02–1.03)	<0.001
Hosmer–Lemeshow test of fit	–	0.863
Area under the ROC curve	0.66 (0.64–0.69)	<0.001

OR odds ratio, CI confidence interval, BMI body mass index, HbA1c glycosylated hemoglobin, FEV1 forced expired volume in the first second

The lung dysfunction in type 2 diabetes is a relatively usual but generally under-recognized complication [1–3]. As bronchial circulation transitioned to a dense network of pulmonary capillaries at the level of the alveolar ducts, and the pulmonary parenchyma is rich in collagen and elastin fibers, it has been suggested that the histological disorders promoted by hyperglycaemia may induce ventilatory dysfunction [1, 2]. In fact, physio-pathological mechanisms present in prediabetes (i.e. insulin resistance, inflammation, leptin resistance, microangiopathy, and increased advanced glycation end-products) have been recognized to mediate the negative impact on lung function in type 2 diabetes [1, 15, 25–27].

It could be argued that the slight decrease in pulmonary parameters observed in subjects with prediabetes, although statistically significant, could be clinically irrelevant. However, it should be emphasized that not only in general population FEV1 was a statistically significant predictor for all-cause mortality after 29 years of follow-up, but also

that in subjects with type 2 diabetes a 10% decrease in FEV1 has also been described as an independent predictor of all-cause mortality [28, 29]. Similarly, in another lung disease as idiopathic pulmonary fibrosis, a percent-predicted FVC decline of 5–10% conferred a more than twofold increase in the risk of mortality over the subsequent year [30]. Therefore, cost-effectiveness studies addressed to determine the potential usefulness of the assessment of respiratory parameters in the routine visits of individuals with prediabetes are needed. The planned 10-year follow-up of the ILERVAS Project will give us more data about the deleterious relation of prediabetes, lung function impairment and the incidence of cardiovascular events [18].

The potential deleterious effect of insulin resistance (IR) in pulmonary measurements deserves attention. Using indirect measures of IR, the *Normative Aging Study* showed that fasting insulin was negatively associated with FVC and FEV1 in nondiabetic males after adjusting for BMI, age, smoking, and physical activity [31]. The *British Women's Heart and Health Study* also showed a linear opposite association between IR and pulmonary function measurements such as FEV1 and FVC in non-diabetic women [32]. Similarly, our group provided evidence that IR, measured through the homeostasis model assessment was an independent determinant of pulmonary function in non-diabetic morbidly obese women, suggesting that the metabolic pathways linked to IR are crucial in initiating pulmonary abnormalities before the development of the overt type 2 diabetes [33]. One of the advocated mechanisms to explain the lung function impairment in subjects with IR is the weakening of skeletal muscle strength due to mitochondrial impairment [34]. In this regard, when the skeletal muscle strength was measured with a handgrip dynamometry in 655 men from the *Normative Aging Study*, a negative association with fasting insulin levels was observed [35]. Two other explanations accounting for the negative impact of IR on the lung may be related to systemic inflammation and direct effects on lung structure and function. Data from 9581 nonsmoking healthy Korean male subjects showed that the lowest FVC and FEV1 (% predicted) quartiles were independently associated with abdominal obesity, higher levels of high-sensitive C-reactive protein and IR [36]. In addition, insulin increases the proliferation of primary human airway smooth muscle cells, and its contractility and hyperresponsiveness upon insulin exposure [37, 38]. In fact, baseline IR has been associated with an increased risk of developing wheezing and asthma-like symptoms after a 5-year follow-up period [39]. Finally, insulin receptors in type II alveolar epithelial cells mediate the cellular uptake of glucose, which is a major substrate for the biosynthesis of surfactant phospholipids [40]. In this regard, López-Cano et al. [41] have recently described how the measurement of circulating levels of surfactant protein

D can be contemplated as a serum biomarker of lung impairment in patients with type 2 diabetes.

Our results add new information to the growing evidence of pulmonary dysfunction in prediabetes. In a cross-sectional study of 1237 asymptomatic healthy adults who underwent annual medical checkups, prediabetes was significantly associated with a FVC < 80% of predicted, even after adjustment for relevant confounding factors [13]. More recently, Kopf et al. [42] have communicated a significantly increased restrictive lung disease in 68 patients with prediabetes in comparison with 48 normoglycemic subjects from Germany. By contrast, in a cohort of 55 subjects from Mexico City, no differences in FVC or FEV1 were detected between normoglycemic subjects and patients with prediabetes [43].

In addition, lung dysfunction may be also a contributing risk factor for glucose abnormalities. Thus, FVC has been associated with an increased risk for the development of prediabetes in 560 Japanese males [12]. Similarly, restrictive, but not obstructive ventilatory pattern was independently associated with the progression from normal fasting glucose to prediabetes and preceded the development of type 2 diabetes among 9461 Koreans [44]. Also, in the *COPD Genetic Epidemiology* (COPDGene) study, over 21,519 person-years of follow-up, a cluster of pulmonary indicators was associated with incident type 2 diabetes [45].

Focusing on the 29.9% prevalence of prediabetes in our population, our results differs from the Di@bet.es study, that reported a global prevalence of prediabetes in Spanish population older than 18 years of 14.8% (3.4% for impaired fasting glycemia, 9.2% for impaired glucose tolerance, and 2.2% with combined impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance), increasing to 21.9% in men and 18.7% in women aged 61–75 years [46]. Discordances in prevalence must be explained by the characteristics of the evaluated populations, including age range and obesity degree, and because previous studies did not use HbA1c to diagnose prediabetes.

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 support the idea that lung function impairment is already detected in very early stages when IR rather than an overt diabetes is the predominant underlying mechanism. Second, we have no data about the duration of prediabetes in our population, a factor that would help us to better interpret our results. Third, and similar to the diagnosis of pulmonary patterns, three definitions for the diagnosis of prediabetes are accepted by the American Diabetes Association [20]: (1) fasting plasma glucose between 100 and 125 mg/dl (impaired fasting glucose), (2) 2-h plasma glucose between 140 and 199 mg/dl (impaired glucose tolerance), and (3) HbA1c between 5.6 and 6.4%. Although not all tests necessarily detect prediabetes in the same subject, our study has

been able to identify 2 well-defined populations in which to compare spirometric results. Finally, we cannot estimate pulmonary function based on post-bronchodilator spirometry in our population as this test was not included in the ILERVAS project.

In summary, lung function in prediabetes is modestly decreased and related with metabolic control. So, the present work offers a better understanding of the prodromal stage underlying ventilatory dysfunction in type 2 diabetes. Additional studies to identify those subjects with prediabetes that are more vulnerable to involve the lung function, and factors that accelerate its progression to more severe respiratory patterns, are needed.

Acknowledgements This work was supported by grants from the Lleida Provincial Council, Autonomous Government of Catalonia (2017SGR696 and SLT0021600250), Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigación Sanitaria PI12/00803 and PI15/00260), and European Union (European Regional Development Fund, Fondo Europeo de Desarrollo Regional, “Una manera de hacer Europa”), CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas and CIBER de Enfermedades Respiratorias are initiatives of the Instituto de Salud Carlos III. The authors would also like to thank Fundació Renal Jaume Arnó, IRBLleida (Eva Castro, Virtudes María, Marta Elias, Teresa Vidal, M^a del Valle Peña, Cristina Dominguez, Noemi Nova, Alba Prunera, Núria Sans, Meritxell Soria), and the Primary Care teams from Lleida for recruiting subjects and their efforts in the accurate development of the ILERVAS project.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest All author(s) declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval The protocol was approved by the Arnau de Vilanova University Hospital ethics committee (CEIC-1410). Additionally, the study was conducted according to the ethical guidelines of the Helsinki Declaration and Spanish legislation regarding the protection of personal information was also followed.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Lecube A, Simó R, Pallayova M et al (2017) Pulmonary function and sleep breathing: two new targets for type 2 diabetes. *Endocr Rev* 38:550–573
2. van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP et al (2010) Pulmonary function in diabetes. A metaanalysis. *Chest* 138:393–406
3. Klein OL, Krishnan JA, Glick S et al (2010) Systematic review of the association between lung function and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 27:977–987
4. Davis TM, Knuiman M, Kendall P et al (2000) Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract* 50:153–159
5. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ et al (2003) Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 167:911–916

6. Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY et al (2008) Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 31:741–746
7. Kodolova IM, Lysenko LV, Saltykov BB (1982) Changes in the lungs in diabetes mellitus. *Arkh Patol* 44:35–40
8. Chance WW, Rhee C, Yilmaz C et al (2008) Diminished alveolar microvascular reserves in type 2 diabetes reflect systemic microangiopathy. *Diabetes Care* 31:1596–1601
9. Sánchez E, Lecube A, Betriu À et al (2018) Subcutaneous advanced glycation end-products and lung function according to glucose abnormalities: the ILERVAS project. *Diabetes Metab.* <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.04.002>
10. Bellmunt MJ, Portero M, Pamplona R et al (1995) Evidence for the Maillard reaction in rat lung collagen and its relationship with solubility and age. *Biochim Biophys Acta* 1272:53–60
11. Lange P, Groth S, Mortensen J et al (1990) Diabetes mellitus and ventilator capacity: a five year follow-up study. *Eur Respir J* 3:288–292
12. Yamane T, Yokoyama A, Kitahara Y et al (2013) Cross-sectional and prospective study of the association between lung function and prediabetes. *BMJ Open* 3:e002179
13. Li Y, Saito M, Tobimatsu S et al (2013) Prediabetes and impaired lung function in asymptomatic adults. *Diabetes Res Clin Pract* 100:e51–e54
14. Menke A, Casagrande S, Geiss L et al (2015) Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988–2012. *JAMA* 314:1021–1029
15. Huang Y, Cai X, Mai W et al (2016) Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 355:i5953
16. Markus M, Ittermann T, Baumeister S et al (2018) Prediabetes is associated with microalbuminuria, reduced kidney function and chronic kidney disease in the general population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 28:234–242
17. Diabetes Prevention Program Research Group (2007) The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med* 24:137–144
18. Betriu À, Farràs C, Abajo M et al (2016) Randomised intervention study to assess the prevalence of subclinical vascular disease and hidden kidney disease and its impact on morbidity and mortality: the ILERVAS project. *Nefrologia* 36:389–396
19. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report (1998) National Institutes of Health. *Obes Res* 6(Suppl 2):51S–209S
20. American Diabetes Association (2017) Classification and diagnosis of diabetes. Section 2. In *Standards of Medical Care in Diabetes—2017*. *Diabetes Care* 40:S11–S24
21. Leters-Westra E, Slingerland RJ (2014) Three of 7 hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet generally accepted analytical performance criteria. *Clin Chem* 60:1062–1072
22. Miller M, Hankinson J, Brusasco V et al (2005) Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 26:319–338
23. Backman H, Eriksson B, Hedman L et al (2016) Restrictive spirometric pattern in the general adult population: methods of defining the condition and consequences on prevalence. *Respir Med* 120:116–123
24. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ et al (2017) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 195:557–582
25. Wasserman DH, Wang TJ, Brown NJ (2018) The vasculature in prediabetes. *Circ Res* 122:1135–1150
26. Gateva A, Assyov Y, Tsakova A et al (2018) Classical (adiponectin, leptin, resistin) and new (chemerin, vaspin, omentin) adipocytokines in patients with prediabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig.* <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0031>
27. Di Pino A, Urbano F, Zagami RM et al (2016) Low endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products levels are associated with inflammation and carotid atherosclerosis in prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 101:1701–1709
28. Schünemann HJ, Dorn J, Grant BJ et al (2000) Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 118:656–664
29. Davis WA, Knuiman M, Kendall P et al (2004) Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 27:752–757
30. du Bois RM, Weycker D, Albera C et al (2011) Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 184:1382–1389
31. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST (1998) Impaired ventilatory function and elevated insulin levels in nondiabetic males: the Normative Aging Study. *Eur Respir J* 12:635–640
32. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD (2004) Associations of measures of lung function with insulin resistance and Type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 47:195–203
33. Lecube A, Sampol G, Muñoz X et al (2010) Insulin resistance is related to impaired lung function in morbidly obese women: a case-control study. *Diabetes Metab Res Rev* 26:639–645
34. Petersen KF, Dufour S, Befroy D et al (2004) Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 350:664–671
35. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST (1997) Handgrip strength and insulin levels: cross-sectional and prospective associations in the Normative Aging Study. *Metabolism* 46:1266–1269
36. Lim SY, Rhee EJ, Sung KC (2010) Metabolic syndrome, insulin resistance and systemic inflammation as risk factors for reduced lung function in Korean nonsmoking males. *J Korean Med Sci* 25:1480–1486
37. Singh S, Bodas M, Bhatraju NK et al (2016) Hyperinsulinemia adversely affects lung structure and function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 310:L837–L845
38. Singh S, Prakash YS, Linneberg A et al (2013) Insulin and the lung: connecting asthma and metabolic syndrome. *J Allergy (Cairo)* 2013:627384
39. Thuesen BH, Husemoen LLN, Hersoug LG et al (2009) Insulin resistance as a predictor of incident asthma-like symptoms in adults. *Clin Exp Allergy* 39:700–707
40. Rutenstock E, Doi T, Dingemann J et al (2010) Insulin receptor is downregulated in the nitrofen-induced hypoplastic lung and the synthesis of surfactant may be regulated by IR. *J Pediatr Surg* 45:948–952
41. López-Cano C, Lecube A, García-Ramírez M et al (2017) Serum surfactant protein D as a biomarker for measuring lung involvement in obese type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 102:4109–4116
42. Kopf S, Groener JB, Kender Z et al (2018) Breathlessness and restrictive lung disease: an important diabetes-related feature in patients with type 2 diabetes. *Respiration* 96:29–40
43. Ledesma AV, Castro DS, Vargas GV et al (2018) Glycemic disorders and their impact on lung function. Cross-sectional study. *Med Clin (Barc).* <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.08.003>
44. Kim CH, Kim HK, Kim EH et al (2015) Association of restrictive ventilatory dysfunction with the development of prediabetes and type 2 diabetes in Koreans. *Acta Diabetol* 52:357–363

45. Kinney GL, Baker EH, Klein OL et al (2016) Pulmonary predictors of incident diabetes in smokers. *Chronic Obstr Pulm Dis* 3:739–747
46. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A et al (2012) Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@betes study. *Diabetologia* 55:88–93

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Affiliations

Enric Sánchez¹ · Liliana Gutiérrez-Carrasquilla¹ · Ferrán Barbé^{2,3} · Àngels Betriu⁴ · Carolina López-Cano¹ · Anna Michela Gaeta² · Francesc Purroy⁵ · Reinald Pamplona⁶ · Marta Ortega⁷ · Elvira Fernández⁴ · Cristina Hernández^{8,9} · Albert Lecube^{1,9}  · Rafael Simó^{8,9} on behalf of ILERVAS Project

¹ Endocrinology and Nutrition Department, Obesity, Diabetes and Metabolism (ODIM) Research Group, IRBLleida, University Hospital Arnau de Vilanova, University of Lleida, Avda. Rovira Roure 80, 25198, Lleida, Catalonia, Spain

² Respiratory Department, Translational Research in Respiratory Medicine, IRBLleida, University Hospital Arnau de Vilanova-Santa María, University of Lleida, Lleida, Catalonia, Spain

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

⁴ Unit for the Detection and Treatment of Atherothrombotic Diseases (UDETMA V&R), Vascular and Renal Translational Research Group, IRBLleida, University Hospital Arnau de Vilanova, University of Lleida, Lleida, Catalonia, Spain

⁵ Stroke Unit, Clinical Neurosciences Group, IRBLleida, University Hospital Arnau de Vilanova, University of Lleida, Lleida, Catalonia, Spain

⁶ Department of Experimental Medicine, IRBLleida, University of Lleida, Lleida, Catalonia, Spain

⁷ Primary Health Care Unit, Lleida, Catalonia, Spain

⁸ Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Diabetes and Metabolism Research Unit, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

⁹ Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain

Estudio 2

Estudiar la relación entre la función pulmonar, el grado de cumplimiento de la dieta mediterránea y el grado de actividad física en la población general sin DM tipo 2.

Gutiérrez-Carrasquilla L, Sánchez E, Hernández M, Polanco D, Salas-Salvadó J, Betriu À, Gaeta A.M, Carmona P, Purroy F, Pamplona R, Farràs C, López-Cano C, Fernández E, Lecube A. ILERVAS project investigators. Effects of Mediterranean Diet and Physical Activity on Pulmonary Function: A Cross-Sectional Analysis in the ILERVAS Project. Nutrients. 2019; 11: 329.

DOI: 10.3390/nu11020329

Factor de impacto (JCR 2018): 4,171 (1^{er} Cuartil)

RESUMEN

La dieta mediterránea (MedDiet) se caracteriza por un consumo abundante de aceite de oliva virgen extra, frutas, verduras, legumbres frutos secos, un consumo moderado de pescados y mariscos, aves, productos lácteos fermentados y vino tinto (con las comidas) y bajo consumo de bebidas azucaradas, carnes y platos preparados. Este patrón dietético tradicional es de especial interés para la salud pues se relaciona con efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico, la obesidad, la tensión arterial y el síndrome metabólico, otorgando una disminución de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, así como beneficios en procesos tan diversos como algunos tipos de cáncer y determinadas enfermedades neurodegenerativas. En la última década también se ha podido evidenciar una relación beneficiosa entre la adherencia a la MedDiet y su potencial capacidad de modular la inflamación y la función pulmonar en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, fibrosis quística y tabaquismo. Sin embargo, no se dispone de datos sobre su efecto en población sana sin enfermedad pulmonar.

Por otro lado, se ha evidenciado el papel favorable de la actividad física en la fuerza de los músculos respiratorios en pacientes con fibrosis quística, EPOC, obesidad y adultos sanos. Sin embargo, también se desconoce el impacto asociativo y sinérgico de la MedDiet y la actividad física sobre la función pulmonar. Por tanto, el principal objetivo del presente estudio fue evaluar las asociaciones entre la adherencia a la MedDiet y práctica de actividad física y la función pulmonar en una amplia población de mediana edad con riesgo cardiovascular bajo a moderado.

Para ello se reclutaron un total de 3,020 sujetos de origen caucásico, sin diabetes ni enfermedad cardiovascular o pulmonar conocidas, con edades comprendidas entre los 45 y 70 años y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia, obesidad, tabaquismo o un familiar de primer grado con enfermedad cardiovascular prematura) en el período comprendido entre julio de 2015 y diciembre de 2017. Los participantes provenían de diferentes centros de atención primaria de la provincia de Lleida, en el contexto del *proyecto ILERVAS*, estudio prospectivo y de intervención que evalúa la prevalencia de enfermedad vascular subclínica (*Identificador de ClinTrials.gov: NCT03228459*).

A esta cohorte se le evaluó la función pulmonar mediante una espirometría forzada. Se realizaron tres mediciones consecutivas seleccionando la medición que consiguió valores más elevados de CVF y el VEF₁. No se incluyó la prueba broncodilatadora en la evaluación de la función pulmonar. Se definió como “defecto ventilatorio no obstructivo” a una CVF <80%

del valor teórico con una relación $VEF_1 / CVF \geq 70\%$, y como “defecto ventilatorio obstructivo” a una relación $VEF_1 / CVF < 70\%$ según las guías del *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*. Además, un VEF_1 alterado se definió como un valor inferior al 80% del teórico.

Para estimar cuantitativamente la adherencia a la MedDiet, utilizamos los 14 ítems validados del cuestionario *Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS)*, que se desarrolló para control del cumplimiento dietético en el estudio de *Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED)*. La puntuación oscila entre 0 a 14 puntos, y clasifica a los participantes según su adherencia a la MedDiet: Alta (puntuación ≥ 11 puntos); moderada (7-10 puntos) y baja (≤ 6 puntos).

Todos los participantes rellenaron también la versión corta del *The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)*, un cuestionario desarrollado para controlar la actividad física de los adultos. La versión corta del IPAQ pregunta sobre tres tipos detallados de actividades realizadas en cuatro dominios: tiempo libre, doméstico y de jardinería, relacionado con el trabajo y relacionado con el transporte. Los 3 tipos específicos de actividad que se evalúan son caminar y la actividad moderada y vigorosa. Se calculó *The metabolic equivalent of task (MET)*, la tasa metabólica en reposo, y se expresó en MET por semana. Siguiendo las pautas de interpretación del IPAQ, los participantes se clasificaron en aquellos que realizaban una actividad física vigorosa, moderada o baja.

En cuanto a los resultados, la adherencia a la MedDiet fue moderada en el 80,1 % de nuestra población. Los principales datos clínicos según el nivel de adherencia a MedDiet se muestran en la **tabla 1**. Los participantes con alta adherencia a la MedDiet se caracterizaron por presentar mayor edad, mayor porcentaje de mujeres, mayor prevalencia de participantes no fumadores y realizar un gasto energético más elevado en comparación con los sujetos con menores grados de adherencia. Además, los participantes que obtuvieron ≥ 11 puntos en el cuestionario MEDAS también exhibieron valores significativamente más elevados de CVF y VEF_1 que los sujetos con valores más bajos [CVF 100 (87-109) % vs. 94 (82-105) % del teórico; $p=0,003$; VEF_1 100 (89-112) % vs. 93 (80-107) % del teórico; $p<0,001$], junto con una menor prevalencia de alteraciones en el patrón pulmonares, incluido un $VEF_1 < 80\%$. Se observaron resultados similares cuando se compararon los participantes con una adherencia alta y moderada a la MedDiet (**tabla 1**). Además, la puntuación total del cuestionario MEDAS se correlacionó leve y negativamente con el valor de CVF y VEF_1 en el análisis bivariado ($r=-0,046$; $p=0,012$ y $r=-0,063$; $p=0,001$; respectivamente). Es decir, a medida que

aumentaron los resultados de la puntuación MEDAS, la probabilidad de la alteración del VEF₁ disminuyó significativamente ($p=0,020$) (**Figura 1**).

Tabla 1. Principales datos clínicos, comorbilidades e indicadores de función pulmonar de la población de estudio según el grado de adherencia a la dieta mediterránea.

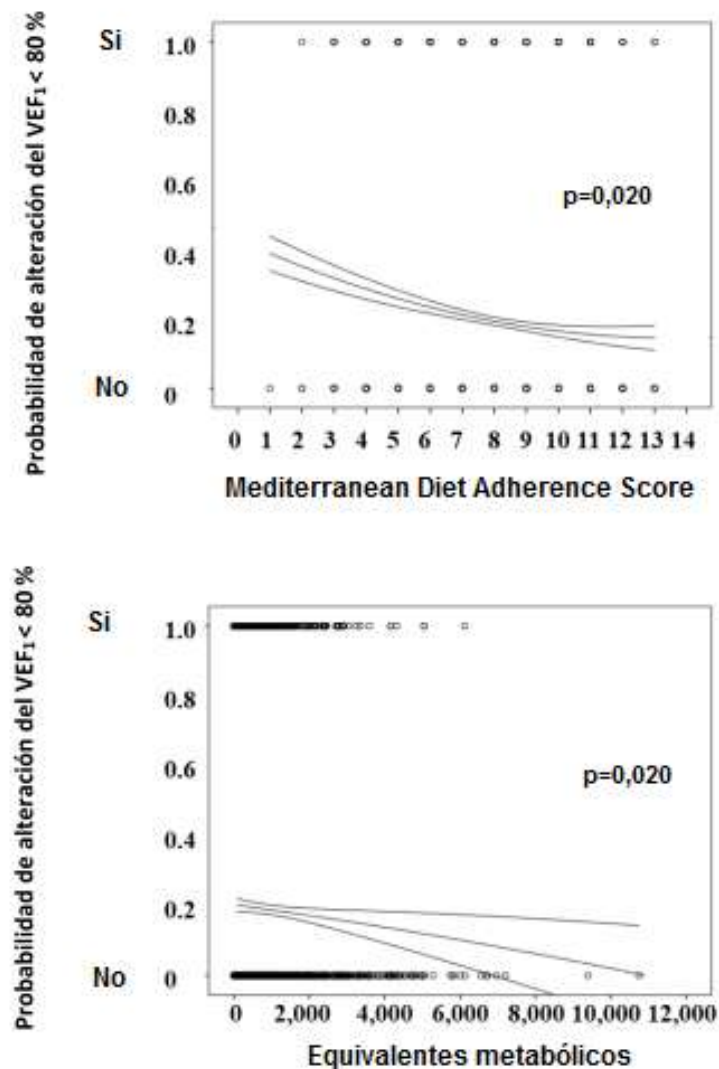
Variables	Baja adherencia	Adherencia moderada	Alta adherencia	p^*	p^{**}
n (%)	376 (12,4)	2420 (80,1)	224 (7,4)	-	-
Mujeres, n (%)	154 (41,0)	1400 (57,9)	136 (60,7)	<0,001	0,436
Edad (años)	55 (51–61)	58 (53–64)	59 (54–64)	<0,001	1,000
Hipertensión, n (%)	135 (35,9)	100 (41,3)	88 (39,3)	0,432	0,571
Presión arterial sistólica (mmHg)	130 (120–142)	131 (120–143)	129 (118–141)	0,429	0,429
Presión arterial diastólica (mmHg)	82 (76–88)	82 (75–88)	80 (74–88)	0,143	0,143
Dislipidemia, n (%)	186 (49,5)	1284 (53,1)	127 (56,7)	0,092	0,327
Colesterol total (mg / dL)	202 (178–228)	204 (181–229)	208 (184–235)	0,147	0,147
Obesidad, n (%)	90 (23,9)	701 (29,0)	52 (23,2)	0,921	0,075
IMC (kg / m^2)	28,4 (25,6–31,2)	28,5 (25,7–31,6)	27,6 (25,3–30,4)	0,277	0,015
Fumador actual, n (%)	147 (39,1)	559 (23,1)	40 (17,9)	<0,001	0,026
MET totales por semana	480 (198–1188)	720 (240–1272)	975 (396–1386)	<0,001	0,012
CVF (% teórico)	94 (82–105)	95 (84–107)	100 (87–109)	0,003	0,020
VEF1 (%teórico)	93 (80–107)	97 (84–108)	100 (89–112)	<0,001	0,009
VEF1 / CVF	78 (73–83)	78 (74–82)	79 (75–83)	0,273	0,273
VEF1<80 % teórico, n (%)	91 (24,3)	402 (16,7)	31 (13,8)	0,002	0,300
Defecto ventilatorio no obstructivo ⁱ , n (%)	61 (16,2)	334 (13,8)	21 (9,4)	0,019	0,065
Defecto ventilatorio obstructivo ⁱ , n (%)	55 (14,6)	298 (12,3)	16 (7,1)	0,006	0,023

* Adhesión a la dieta mediterránea baja vs. alta; ** Adherencia a la dieta mediterránea moderada vs. alta. Los datos se expresan como medianas (rango intercuartílico) o (porcentaje). IMC: índice de masa corporal; MET: Metabolic Equivalent of Task; CVF: capacidad vital forzada; VEF1: volumen espirado forzado en el primer segundo; i: de acuerdo con el Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).

La **tabla 2** muestra las características clínicas de la población de estudio según su actividad física, medida por la versión corta del cuestionario IPAQ. La actividad física fue mayoritariamente baja en nuestra población de estudio (62,2%). Los participantes con actividad física vigorosa eran más jóvenes, principalmente mujeres, y con un IMC más bajo en comparación con los participantes con baja actividad física. Sin embargo, la adherencia a la MedDiet fue similar entre los tres grupos. Además, en comparación con el participante con baja actividad física, los sujetos con actividad vigorosa exhibieron una CVF más alta [100 (88–107) vs. 94 (83–105) % del teórico; $p=0,027$] y un VEF₁ también más alto [100 (89–110) vs. 95

(84-108) % del teórico; $p=0,047$], junto con una menor prevalencia de alteración del VEF₁ o de defectos ventilatorios (**Tabla 2**).

Figura 1. Gráfico que muestra la presencia de volumen espirado forzado en el primer segundo (VEF₁) <80 según la puntuación del Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) y la actividad física medida como equivalentes metabólicos.



En el análisis bivariado, la puntuación final del cuestionario IPAQ mostró una correlación negativa con los valores de CVF y VEF₁ ($r=-0,102$ y $r=-0,073$ respectivamente; $p<0,001$ para ambas comparaciones). Además, a medida que aumentaron los equivalentes metabólicos, la presencia de alteración del VEF₁ también disminuyó ($p= 0,022$) (**Figura 1**).

Tabla 2. Principales datos clínicos, comorbilidades y función pulmonar de la población de estudio según la práctica de actividad física evaluada mediante la versión corta del International Physical Activity Questionnaire (IPAQ).

Variables	Actividad física baja	Actividad física moderada	Actividad física vigorosa	p *	p **
n (%)	1880 (62,2)	1039 (34,4)	101 (3,3)	-	-
Mujeres, n (%)	975 (51,9)	679 (65,4)	36 (35,6)	0,001	<0,001
Edad (años)	57 (53–63)	59 (54–64)	54 (50–61)	0,004	<0,001
Hipertensión, n (%)	747 (39,8)	440 (42,3)	35 (34,7)	0,347	0,140
Presión arterial sistólica (mmHg)	131 (120–143)	131 (120–143)	126 (118–140)	0,274	0,274
Presión arterial diastólica (mmHg)	82 (75–88)	81 (75–88)	78 (73–88)	0,157	0,157
Dislipidemia, n (%)	987 (52,5)	560 (53,9)	49 (48,5)	0,474	0,347
Colesterol total (mg / dL)	204 (180–229)	204 (184–230)	195 (170–218)	0,025	0,007
Obesidad, n (%)	531 (28,3)	295 (28,4)	16 (15,8)	0,006	0,007
IMC (kg / m ²)	28,6 (25,8–31,2)	28,3 (25,4–31,6)	27,5 (24,5–30,4)	0,005	0,025
Fumador actual, n (%)	472 (25,1)	241 (23,2)	32 (31,7)	0,122	0,022
Puntuación MedDiet	8	8 (7–10)	8 (7–9)	1,000	1,000
CVF (% teórico)	94 (83–105)	97 (85–108)	100 (88–107)	0,027	0,703
VEF1 (%teórico)	95 (84–108)	98 (84–111)	100 (89–110)	0,047	0,588
VEF1 / CVF	79 (74–83)	79 (73–82)	79 (74–82)	1,000	1,000
VEF1<80 % teórico, n (%)	330 (17,7)	185 (17,9)	9 (8,9)	0,021	0,026
Defecto ventilatorio no obstructivo ⁱ , n (%)	281 (15,0)	128 (12,3)	7 (6,9)	0,029	0,145
Defecto ventilatorio obstructivo ⁱ , n (%)	213 (11,3)	141 (13,6)	15 (14,9)	0,265	0,761

* Adherencia a la actividad física baja vs alta; ** Adherencia a la actividad física moderada vs. alta. Los datos se expresan como medianas (rango intercuartílico) o (porcentaje). IMC: índice de masa corporal; Puntuación MedDiet: puntuación total del Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS); CVF: capacidad vital forzada; VEF1: volumen espirado forzado en el primer segundo; i: de acuerdo Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).

Finalmente, los modelos de regresión logística multivariable (**tabla 3 y tabla 4**) mostraron que, entre las mujeres, la baja y moderada adherencia a la MedDiet se asociaron de forma significativa e independiente con la presencia de un valor de VEF₁ alterado (<80%) y de un patrón ventilatorio no obstructivo, respectivamente. Sin embargo, en los hombres, la baja adherencia a la MedDiet solo predijo la existencia de un defecto ventilatorio obstructivo. No se observó interacción entre la adherencia a la MedDiet y la actividad física con la alteración del VEF₁, ni con la presencia de los distintos patrones ventilatorios.

En conclusión, nuestro estudio aporta evidencia sobre el efecto deletéreo que ejercen una baja adherencia a la MedDiet y una baja actividad física sobre la función pulmonar en sujetos

sin enfermedad pulmonar de base. Sin embargo, la combinación de ambos factores en un mismo individuo no supone un efecto aditivo.

Tabla 3. Un modelo de regresión logística multivariable para la presencia de VEF₁ <80 % (del teórico) y defectos ventilatorios obstructivos y no obstructivos en mujeres.

VEF ₁ <80%		OR (IC del 95%) *	p
Años de edad		0,99 (0,98–1,02)	0,893
IMC (kg / m ²)		1,02 (1,00–1,05)	0,123
		Alto	Referencia
Adhesión a la dieta mediterránea	Moderado	1,27 (0,73–2,22)	0,404
	Bajo	2,07 (1,06–4,06)	0,033
		Vigoroso	Referencia
Práctica de actividad física	Moderado	1,42 (1,49–4,12)	0,516
	Bajo	1,22 (0,42–3,52)	0,711
Prueba de ajuste de Hosmer-Lemeshow			0,713
Área bajo la curva ROC		0,54 (0,50–0,59)	0,028
Defecto ventilatorio no obstructivo			
Años de edad		1,02 (0,99–1,05)	0,084
IMC (kg / m ²)		1,06 (1,03–1,09)	<0,001
		Alto	Referencia
Adhesión a la dieta mediterránea	Moderado	2,21 (1,01–4,83)	0,047
	Bajo	2,42 (0,97–6,05)	0,058
		Vigoroso	Referencia
Práctica de actividad física	Moderado	3,83 (0,51–28,7)	0,191
	Bajo	4,41 (0,59–32,8)	0,147
Prueba de ajuste de Hosmer-Lemeshow			0,026

* Las variables independientes incluidas en el análisis fueron edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), adherencia a la dieta mediterránea y práctica de actividad física. ROC: Receiver Operating Characteristic curve; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; VEF₁: volumen espirado forzado en el primer segundo.

Tabla 4. Un modelo de regresión logística multivariable para la presencia de VEF₁ <80 % (del teórico) y defectos ventilatorios obstructivos y no obstructivos en hombres.

VEF ₁ <80%		OR (IC del 95%) *	p
Años de edad		1,04 (1,02–1,06)	<0,001
IMC (kg / m ²)		1,04 (1,00–1,07)	0,032
Adhesión a la dieta mediterránea	Alto	Referencia	
	Moderado	1,17 (0,66–2,07)	0,587
	Bajo	1,75 (0,94–3,27)	0,078
Práctica de actividad física	Vigoroso	Referencia	
	Moderado	3,10 (1,20–8,03)	0,020
	Bajo	2,95 (1,16–7,49)	0,023
Prueba de ajuste de Hosmer-Lemeshow			0,273
Área bajo la curva ROC		0,60 (0,56–0,63)	<0,001
Defecto ventilatorio no obstructivo			
Años de edad)		1,05 (1,02–1,08)	<0,001
IMC (kg / m ²)		1,08 (1,04–1,12)	<0,001
Adhesión a la dieta mediterránea	Alto	Referencia	
	Moderado	1,06 (0,58–1,94)	0,851
	Bajo	1,32 (0,68–2,59)	0,413
Práctica de actividad física	Vigoroso	Referencia	
	Moderado	1,56 (0,64–3,82)	0,331
	Bajo	1,85 (0,78–4,39)	0,165
Prueba de ajuste de Hosmer-Lemeshow			0,353

* Las variables independientes incluidas en el análisis fueron edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), adherencia a la dieta mediterránea y práctica de actividad física. ROC: receiver operating characteristic curve; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza. VEF₁: volumen espirado forzado en el primer segundo.

Article

Effects of Mediterranean Diet and Physical Activity on Pulmonary Function: A Cross-Sectional Analysis in the ILERVAS Project

Liliana Gutiérrez-Carrasquilla ^{1,†}, Enric Sánchez ^{1,†}, Marta Hernández ¹, Dinora Polanco ^{2,3}, Jordi Salas-Salvadó ^{4,5}, Àngels Betriu ⁶, Anna Michela Gaeta ², Paola Carmona ², Francesc Purroy ⁷, Reinald Pamplona ⁸, Cristina Farràs ⁹, Carolina López-Cano ¹, Elvira Fernández ² and Albert Lecube ^{1,10,*} on behalf of the ILERVAS project investigators

- ¹ Endocrinology and Nutrition Department, University Hospital Arnau de Vilanova, Obesity, Diabetes and Metabolism (ODIM) research group, IRBLleida, University of Lleida, 25195 Lleida, Spain; liligutierrez@gmail.com (L.G.-C.); esanchez@irblleida.cat (E.S.); martafernandezg@gmail.com (M.H.); karolopezc@gmail.com (C.L.-C.)
 - ² Respiratory Department, University Hospital Arnau de Vilanova-Santa Maria, Translational Research in Respiratory Medicine, IRBLleida, University of Lleida, 25198 Lleida, Spain; din4pa@hotmail.com (D.P.); annamichelagaeta@hotmail.it (A.M.G.); pcarmona@gss.scs.es (P.C.); efernandez@irblleida.cat (E.F.)
 - ³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), 28029 Madrid, Spain
 - ⁴ Human Nutrition Unit, Biochemistry and Biotechnology Department, Faculty of Medicine and Health Sciences, University Hospital of Sant Joan de Reus, IISPV, Rovira i Virgili University, 43201 Reus, Spain; jordi.salas@urv.cat
 - ⁵ Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), 28029 Madrid, Spain
 - ⁶ Unit for the Detection and Treatment of Atherothrombotic Diseases (UDETMA V&R), University Hospital Arnau de Vilanova, Vascular and Renal Translational Research Group, IRBLleida, University of Lleida, 25198 Lleida, Spain; angels.betriu.bars@gmail.com
 - ⁷ Stroke Unit, University Hospital Arnau de Vilanova, Clinical Neurosciences Group, IRBLleida, University of Lleida, 25198 Lleida, Spain; fpurroygarcia@gmail.com
 - ⁸ Experimental Medicine Department, IRBLleida, University of Lleida, 25198 Lleida, Spain; reinald.pamplona@mex.udl.cat
 - ⁹ Primary Health Care Unit, 25007 Lleida, Spain; cfarras.lleida.ics@gencat.cat
 - ¹⁰ 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; Tel.: +34-973-70-51-83; Fax: +34-973-70-51-89
- † Liliana Gutiérrez-Carrasquilla and Enric Sánchez contributed equally to this work.

Received: 28 December 2018; Accepted: 30 January 2019; Published: 3 February 2019



Abstract: A few studies showed that both adherence to Mediterranean diet (MedDiet) and physical activity practice have a positive impact on pulmonary function in subjects with lung disease. These associations are not well studied in subjects free from lung disease. In a cross-sectional study conducted in 3020 middle-aged subjects free of lung disease, adherence to the MedDiet using the Mediterranean Diet Adherence Screener, and physical activity practice using the International Physical Activity Questionnaire short form were recorded. Respiratory function was assessed using forced spirometry and the results were evaluated according to the Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Logistic regression models were used to analyze the associations between adherence to the MedDiet and physical activity practice with the presence of ventilatory defects. Participants with a high adherence to MedDiet, in comparison to those with low adherence, had both higher forced vital capacity (FVC; 100 (87–109) vs. 94 (82–105) % of predicted, $p = 0.003$) and forced expired volume in the first second (FEV₁; 100 (89–112) vs. 93 (80–107) % of predicted, $p < 0.001$). According to their degree of physical activity, those subjects with a high adherence also had both

higher FVC (100 (88–107) vs. 94 (83–105) % of predicted, $p = 0.027$) and FEV1 (100 (89–110) vs. 95 (84–108) % of predicted, $p = 0.047$) in comparison with those with low adherence. The multivariable logistic regression models showed a significant and independent association between both low adherence to MedDiet and low physical activity practice, and the presence of altered pulmonary patterns, with differences between men and women. However, no joint effect between adherence to MedDiet and physical activity practice on respiratory function values was observed. Low adherence to MedDiet and low physical activity practice were independently associated with pulmonary impairment. Therefore, the lung mechanics seem to benefit from heart-healthy lifestyle behaviors.

Keywords: forced vital capacity; forced expiratory volume in the first second; lung function; Mediterranean diet; physical activity; questionnaire

1. Introduction

The Mediterranean diet (MedDiet) is characterized by an abundant consumption of extra-virgin olive oil, fruits, vegetables, nuts, and legumes, a moderate consumption of fish and seafood, poultry, fermented dairy products, and red wine (with meals), and low intakes of sweetened beverages, red meat, and ready meals [1,2]. This traditional dietary pattern is of interest for health due to observations from the 1960s that populations bordering the Mediterranean Sea experienced lower mortality from cardiovascular diseases [3–5]. Subsequent observational studies expanded the benefits of the MedDiet pattern to other diseases such as obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, cardiovascular diseases, certain types of cancer, and some neurodegenerative diseases [6–11]. The MedDiet can exert its effect through different pathophysiological mechanisms, such as decreasing inflammation, improving the lipid profile, and reducing blood pressure and insulin resistance, among others [12–15].

A relationship between MedDiet adherence and pulmonary function was also evidenced during the last decade. In this way, there is growing evidence about the beneficial effect of the MedDiet on lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, cystic fibrosis, and smoking, suggesting that inflammatory modulation of the diet may play an important role [16–19]. However, no data on healthy populations without pulmonary disease are available.

On the other hand, the potential advantageous role of physical activity on the respiratory muscles' strength and function was reported in patients with cystic fibrosis, COPD, obesity, and healthy adults [20–23]. Nevertheless, the associative and synergistic impact of the MedDiet and physical activity on lung function was not previously evaluated.

Therefore, the main objective of the present study was to evaluate the associations between adherence to the MedDiet and physical activity practice on pulmonary function in a large middle-aged population at low-to-moderate cardiovascular risk.

2. Materials and Methods

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

A total of 3020 subjects were enrolled between 2015 and 2017 from different primary healthcare centers in an ongoing study dealing with subclinical atherosclerosis in Lleida, Catalonia, Spain Ilerda Vascular (ILERVAS) project, ClinTrials.gov Identifier: NCT03228459 [24]. The inclusion criteria were as follows: women between the ages of 50 and 70 and men between the ages of 45 and 65 with the presence of at least one cardiovascular risk factor (such as dyslipidemia, hypertension, obesity, smoking, or having a first-degree relative with premature cardiovascular disease). The exclusion criteria were the presence of known pulmonary disease, prior medical history of cardiovascular disease, any type of diabetes mellitus, chronic kidney disease, active neoplasia, a life expectancy less than 18 months, and pregnancy. The Adult Treatment Panel III guidelines were followed to classify participants into

high risk (clinical coronary heart disease or a clinical coronary heart disease risk equivalent, such as other clinical forms of atherosclerotic disease (peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, and symptomatic carotid artery disease) and diabetes), moderate risk (two or more cardiovascular risk factors), and low risk (0–1 risk factors) [25]. Therefore, this is an initial cohort of asymptomatic population with a low-to-moderate cardiovascular risk that will be followed up until January 2025 to observe the onset of cardiovascular events [24,25].

2.2. Pulmonary Function Measurements

Forced spirometry was done using a portable ultrasonic spirometer (Datospir[®], Sibelmed, Barcelona, Spain). Pulmonary function examinations were performed by trained and certified pulmonary experts in agreement with the American Thoracic Society and European Respiratory Society guidelines [26,27]. Subjects were required to achieve at least three reproducible maneuvers, and the outputs that produced the highest total of forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in the first second (FEV1) were selected for the analysis. A bronchodilator test was not included in the evaluation of pulmonary function. The spirometric parameters were measured as a percentage of the predicted values, and included FVC, FEV1, and the relationship between them (FEV1/FVC).

An anomalous FEV1 was defined as a value lower than 80% of that predicted. In addition, a “non-obstructive ventilatory defect” was well defined by an FVC <80% of the predicted value with an FEV1/FVC ratio $\geq 70\%$, with a flow-volume curve showing a convex pattern. Finally, an “obstructive ventilatory defect”, an unequal reduction of greatest airflow in relation to the maximal volume that can be displaced from the lung, was defined by an FEV1/FVC <70% according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [27].

2.3. Adherence to Mediterranean Diet Assessment

To quantitatively estimate the adherence to the MedDiet, we used the validated 14-item Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) that was developed to rapidly control for compliance with the dietary intervention in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) trial [4,28]. Final scores ranged from 0 to 14 and categorized subjects according to their level of adherence to MedDiet: (i) high (score ≥ 11 points), (ii) moderate (7–10 points), and (iii) low (≤ 6 points) [28,29].

2.4. Physical Activity Level and Type Assessment

All participants also participated in the short version of The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), a questionnaire developed for checking adults' physical activity and inactivity [30]. The IPAQ short form inquires about three detailed types of activity undertaken in four domains: leisure time, domestic and gardening, work-related, and transport-related physical activity. The specific types of activity that were assessed were walking, and moderate-intensity and vigorous-intensity actions. The metabolic equivalent of task (MET), a multiple of the resting metabolic rate, was calculated and was expressed in METs per week. Following IPAQ guidelines, the participants were classified as engaged in vigorous physical activity, moderate physical activity, and low physical activity [30].

2.5. Covariate Assessment

The smoking habit (never, former, or current smoker) was documented. Smokers who stopped smoking ≥ 1 year prior to enrolment were considered former smokers. Body weight and height were measured without shoes and slight clothes, and body mass index (BMI) was calculated from weight (kg) divided by height (meters) squared. Blood pressure was measured in triplicate, after relaxing at 2-min intervals, and the mean of the last two values was calculated (Omron M6, Omron Healthcare Europe BV, Hoofddorp, The Netherlands). Dried capillary blood testing was carried out

to obtain levels of total cholesterol (mg/dL) using the system Reflotron® plus (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

2.6. Ethical Approval

The protocol was approved by the Arnau de Vilanova University Hospital ethics committee (CEIC-1410). Additionally, the study was conducted according to the ethical guidelines of the Helsinki Declaration, and Spanish legislation regarding the protection of personal information was also followed. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

2.7. Statistical Analysis

The normal distribution of the variables was evaluated using the Shapiro-Wilk test. Owing to its skewed distribution, quantitative information was described using number (percentage) or the median (interquartile range). Participants were classified into three groups according to adherence to the MedDiet (high, moderate, and low) and in three other categories according to the frequency of physical activity (vigorous, moderate, and low). Main clinical data across categories of both MedDiet and physical activity were compared using the Krustal-Wallis test (with a Bonferroni post hoc analysis for pairwise comparisons) for continuous variables. The Pearson's chi-squared test was used for categorical data. In addition, the relationship between continuous variables was assessed using the Spearman correlation test.

Three multivariable logistic regression models for the presence of an abnormal FEV1 (FEV1 < 80% of predicted), as well as non-obstructive and obstructive ventilatory defects for the development cohort, were done for each gender including the following confounding factors: age, body mass index, and both the adherence to the MedDiet and physical activity. The calibration and the discrimination of the logistic model were evaluated using the Hosmer-Lemeshow test of fit and the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve, respectively.

We explored the joint associations of combining the adherence to the MedDiet (three categories) and physical activity practice (three categories) with FEV1 and the presence of ventilatory defects. Therefore, each participant was cross-allocated to one of the nine joint categories, and the low adherence to the MedDiet plus low physical activity practice was considered as the reference category. The interaction between the adherence to the MedDiet and physical activity practice in their associations with each outcome was examined by calculating the likelihood ratio test between the fully adjusted model and the same model including the interaction product.

All *p*-values were based on a two-sided test of statistical significance. Significance was accepted at the level of $p < 0.050$. All statistical analyses were completed using SSPS statistical package (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0., IBM Corp, Armonk, NY, USA).

3. Results

Adherence to the MedDiet was primarily moderate (80.1%) in our middle-aged population without known pulmonary disease. Main clinical data according to levels of adherence to the MedDiet are displayed in Table 1. Participants with high adherence to the MedDiet were older, showed a superior prevalence of women and non-smoker subjects, and expended more weekly energy in comparison to subjects with lower adherence. In addition, participants who scored ≥ 11 points in the MEDAS questionnaire also exhibited significantly higher values of FVC and FEV1 than subjects with lower values (FVC: 100 (87–109) vs. 94 (82–105) % of predicted, $p = 0.003$; FEV1: 100 (89–112) vs. 93 (80–107) % of predicted, $p < 0.001$), together with a lower prevalence of abnormal FEV1 and pulmonary patterns. Similar results were observed when participants with high and moderate adherence to the MedDiet were compared (Table 1). In addition, the total score of the MEDAS questionnaire was slightly and negatively correlated with both FVC and FEV1 value in the bivariate analysis ($r = -0.046$, $p = 0.012$ and $r = -0.063$, $p = 0.001$, respectively). As the MEDAS score results increased, the probability of anomalous FEV1 significantly declined ($p = 0.020$) (Figure 1).

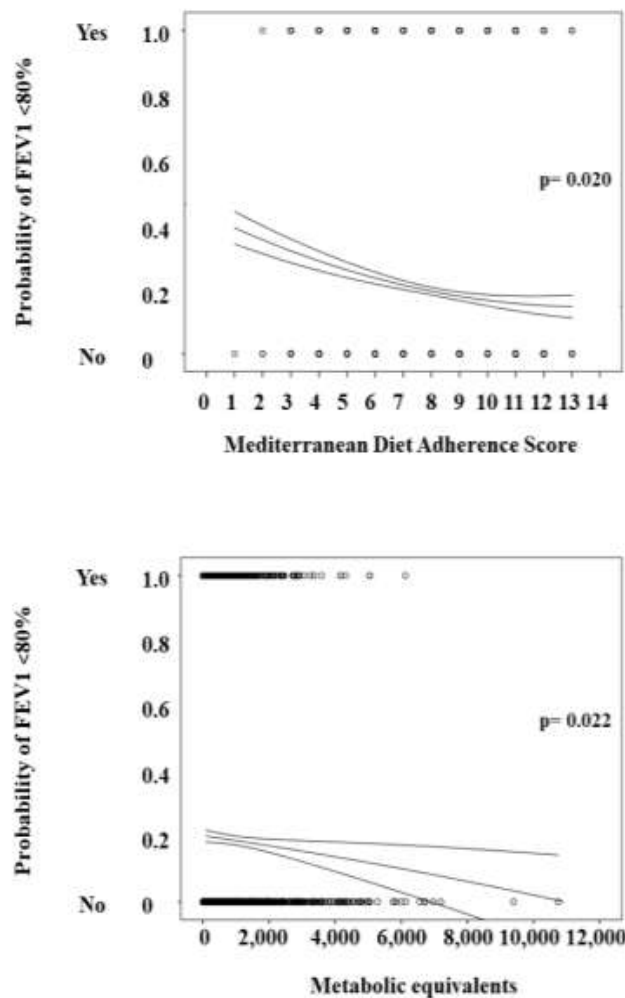


Figure 1. Plot displaying the presence of forced expired volume in the first second (FEV1) <80 according to the Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) score and physical activity measured as metabolic equivalents.

Table 1. Main clinical data, comorbidities, and indicators of pulmonary function of the study population according to adherence to Mediterranean diet.

Variables	Low Adherence	Moderate Adherence	High Adherence	<i>p</i> *	<i>p</i> **
<i>n</i> (%)	376 (12.4)	2420 (80.1)	224 (7.4)	-	-
Women, <i>n</i> (%)	154 (41.0)	1400 (57.9)	136 (60.7)	<0.001	0.436
Age (years)	55 (51–61)	58 (53–64)	59 (54–64)	<0.001	1.000
Hypertension, <i>n</i> (%)	135 (35.9)	100 (41.3)	88 (39.3)	0.432	0.571
Systolic blood pressure (mmHg)	130 (120–142)	131 (120–143)	129 (118–141)	0.429	0.429
Diastolic blood pressure (mmHg)	82 (76–88)	82 (75–88)	80 (74–88)	0.143	0.143
Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	186 (49.5)	1284 (53.1)	127 (56.7)	0.092	0.327
Total cholesterol (mg/dL)	202 (178–228)	204 (181–229)	208 (184–235)	0.147	0.147
Obesity, <i>n</i> (%)	90 (23.9)	701 (29.0)	52 (23.2)	0.921	0.075
BMI (kg/m ²)	28.4 (25.6–31.2)	28.5 (25.7–31.6)	27.6 (25.3–30.4)	0.277	0.015
Current smoker, <i>n</i> (%)	147 (39.1)	559 (23.1)	40 (17.9)	<0.001	0.026
Total METs per week	480 (198–1188)	720 (240–1272)	975 (396–1386)	<0.001	0.012
FVC (% predicted)	94 (82–105)	95 (84–107)	100 (87–109)	0.003	0.020
FEV1 (% predicted)	93 (80–107)	97 (84–108)	100 (89–112)	<0.001	0.009
FEV1/FVC	78 (73–83)	78 (74–82)	79 (75–83)	0.273	0.273
FEV1 < 80% predicted, <i>n</i> (%)	91 (24.3)	402 (16.7)	31 (13.8)	0.002	0.300
Non-obstructive ventilatory defect ¹ , <i>n</i> (%)	61 (16.2)	334 (13.8)	21 (9.4)	0.019	0.065
Obstructive ventilatory defect ¹ , <i>n</i> (%)	55 (14.6)	298 (12.3)	16 (7.1)	0.006	0.023

* Low vs. high adherence to Mediterranean diet; ** moderate vs. high adherence to Mediterranean diet. Data are expressed as medians (interquartile range) or *n* (percentage). BMI: body mass index; METs: metabolic equivalent of task; FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expired volume in the first second; ¹ according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Table 2 shows the clinical characteristics of the study population according to their physical activity measured by the IPAQ questionnaire. The physical activity was mostly low (62.2%) in our study population. Participants with vigorous physical activity were younger, mainly female, and with a lower body mass index in comparison to participants with low physical activity. However, their adherence to the MedDiet was similar between the three groups. Furthermore, when compared with participant with low physical activity, subjects with vigorous activity exhibited higher FVC (100 (88–107) vs. 94 (83–105) % of predicted, $p = 0.027$) and higher FEV1 (100 (89–110) vs. 95 (84–108) % of predicted, $p = 0.047$), together with lower prevalence of abnormal FEV1 or ventilatory defects (Table 2). In the bivariate analysis, the final score of the IPAQ questionnaire showed a negative correlation with FVC and FEV1 values ($r = -0.102$ and $r = -0.073$ respectively, $p < 0.001$ for both comparisons). Additionally, as the metabolic equivalents increased, the presence of abnormal FEV1 also decreased ($p = 0.022$) (Figure 1).

Table 2. Main clinical data, comorbidities, and pulmonary function of the study population according to physical activity practice.

Variables	Low Physical Activity	Moderate Physical Activity	Vigorous Physical Activity	p^*	p^{**}
<i>n</i> (%)	1880 (62.2)	1039 (34.4)	101 (3.3)	-	-
Women, <i>n</i> (%)	975 (51.9)	679 (65.4)	36 (35.6)	0.001	<0.001
Age (years)	57 (53–63)	59 (54–64)	54 (50–61)	0.004	<0.001
Hypertension, <i>n</i> (%)	747 (39.8)	440 (42.3)	35 (34.7)	0.347	0.140
Systolic blood pressure (mmHg)	131 (120–143)	131 (120–143)	126 (118–140)	0.274	0.274
Diastolic blood pressure (mmHg)	82 (75–88)	81 (75–88)	78 (73–88)	0.157	0.157
Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	987 (52.5)	560 (53.9)	49 (48.5)	0.474	0.347
Total cholesterol (mg/dL)	204 (180–229)	204 (184–230)	195 (170–218)	0.025	0.007
Obesity, <i>n</i> (%)	531 (28.3)	295 (28.4)	16 (15.8)	0.006	0.007
BMI (kg/m ²)	28.6 (25.8–31.2)	28.3 (25.4–31.6)	27.5 (24.5–30.4)	0.005	0.025
Current smoker, <i>n</i> (%)	472 (25.1)	241 (23.2)	32 (31.7)	0.122	0.022
MedDiet score	8 [7–9]	8 (7–10)	8 (7–9)	1.000	1.000
FVC (% predicted)	94 (83–105)	97 (85–108)	100 (88–107)	0.027	0.703
FEV1 (% predicted)	95 (84–108)	98 (84–111)	100 (89–110)	0.047	0.588
FEV1/FVC	79 (74–83)	79 (73–82)	79 (74–82)	1.000	1.000
FEV1 < 80% predicted, <i>n</i> (%)	330 (17.7)	185 (17.9)	9 (8.9)	0.021	0.026
Non-obstructive ventilatory defect [‡] , <i>n</i> (%)	281 (15.0)	128 (12.3)	7 (6.9)	0.029	0.145
Obstructive ventilatory defect [‡] , <i>n</i> (%)	213 (11.3)	141 (13.6)	15 (14.9)	0.265	0.761

* Low vs. high adherence to physical activity; ** moderate vs. high adherence to physical activity. Data are expressed as medians (interquartile range) or *n* (percentage). BMI: body mass index; MedDiet score: total score from the Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS); FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expired volume in the first second; [‡] according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

The multivariable logistic regression models (Tables 3 and 4) showed that, in women, low and moderate adherence to the MedDiet were significant and independently associated with the presence of abnormal FEV1 and a non-obstructive ventilatory pattern, respectively. However, in men, low adherence to the MedDiet only predicted the existence of an obstructive ventilatory defect.

Table 3. A multivariable logistic regression model for the presence of FEV1 <80% predicted and both non-obstructive and obstructive ventilatory defects in women.

FEV1 < 80%		OR (95% CIs) *	p
Age (years)		0.99 (0.98–1.02)	0.893
BMI (kg/m ²)		1.02 (1.00–1.05)	0.123
Adherence to Mediterranean diet	High	Reference	
	Moderate	1.27 (0.73–2.22)	0.404
	Low	2.07 (1.06–4.06)	0.033
Physical activity practice	Vigorous	Reference	
	Moderate	1.42 (1.49–4.12)	0.516
	Low	1.22 (0.42–3.52)	0.711
Hosmer–Lemeshow test of fit			0.713
Area under the ROC curve		0.54 (0.50–0.59)	0.028
Non-obstructive ventilatory defect			
Age (years)		1.02 (0.99–1.05)	0.084
BMI (kg/m ²)		1.06 (1.03–1.09)	<0.001
Adherence to Mediterranean diet	High	Reference	
	Moderate	2.21 (1.01–4.83)	0.047
	Low	2.42 (0.97–6.05)	0.058
Physical activity practice	Vigorous	Reference	
	Moderate	3.83 (0.51–28.7)	0.191
	Low	4.41 (0.59–32.8)	0.147
Hosmer–Lemeshow test of fit			0.026
Area under the ROC curve		0.59 (0.55–0.63)	<0.001
Obstructive ventilatory defect			
Age (years)		1.06 (1.03–1.09)	<0.001
BMI (kg/m ²)		0.95 (0.92–0.98)	0.001
Adherence to Mediterranean diet	Vigorous	Reference	
	Moderate	1.55 (0.84–2.88)	0.164
	Low	1.99 (0.93–4.26)	0.077
Physical activity practice	High	Reference	
	Moderate	0.76 (0.30–1.91)	0.559
	Low	0.68 (0.27–1.69)	0.402
Hosmer–Lemeshow test of fit			0.160
Area under the ROC curve		0.62 (0.57–0.66)	<0.001

* Independent variables included in the analysis were age, gender, body mass index, adherence to Mediterranean diet, and physical activity practice. ROC: receiver operating characteristic; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Table 4. A multivariable logistic regression model for presence of FEV1 <80% predicted and both non-obstructive and obstructive ventilatory defects in men.

FEV1 < 80%		OR (95% CIs) *	p
Age (years)		1.04 (1.02–1.06)	<0.001
BMI (kg/m ²)		1.04 (1.00–1.07)	0.032
Adherence to Mediterranean diet	High	Reference	
	Moderate	1.17 (0.66–2.07)	0.587
	Low	1.75 (0.94–3.27)	0.078
Physical activity practice	Vigorous	Reference	
	Moderate	3.10 (1.20–8.03)	0.020
	Low	2.95 (1.16–7.49)	0.023
Hosmer–Lemeshow test of fit			0.273
Area under the ROC curve		0.60 (0.56–0.63)	<0.001
Non-obstructive ventilatory defect			
Age (years)		1.05 (1.02–1.08)	<0.001
BMI (kg/m ²)		1.08 (1.04–1.12)	<0.001
Adherence to Mediterranean diet	High	Reference	
	Moderate	1.06 (0.58–1.94)	0.851
	Low	1.32 (0.68–2.59)	0.413
Physical activity practice	Vigorous	Reference	
	Moderate	1.56 (0.64–3.82)	0.331
	Low	1.85 (0.78–4.39)	0.165
Hosmer–Lemeshow test of fit			0.353
Area under the ROC curve		0.59 (0.55–0.63)	<0.001
Obstructive ventilatory defect			
Age (years)		1.04 (1.01–1.07)	0.006
BMI (kg/m ²)		0.97 (0.93–1.01)	0.184
Adherence to Mediterranean diet	Vigorous	Reference	
	Moderate	3.15 (1.13–8.76)	0.028
	Low	4.14 (1.42–12.1)	0.009
Physical activity practice	High	Reference	
	Moderate	0.99 (0.46–2.15)	0.983
	Low	0.74 (0.35–1.56)	0.434
Hosmer–Lemeshow test of fit			0.210
Area under the ROC curve		0.60 (0.56–0.65)	<0.001

* Independent variables included in the analysis were age, gender, body mass index, adherence to Mediterranean diet, and physical activity practice. ROC: receiver operating characteristic; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Finally, no interaction between adherence to the MedDiet and physical activity with the presence of abnormal FEV1, non-obstructive ventilatory patterns, or obstructive ventilatory patterns were observed.

4. Discussion

The interventions to promote dietary lifestyle and physical activity changes for cardiovascular risk reduction are well established in adults [3–5,31,32]. This is the first study to analyze the associations between some lifestyle behaviors and respiratory function in a median-age population free from lung diseases but with the presence of at least one cardiovascular risk factor. Interestingly, a low adherence to the MedDiet was associated with impaired spirometric values and higher prevalence of abnormal lung function when compared to participants with high adherence to this dietary pattern. Similarly, vigorous physical activity was accompanied by better results in lung function than that observed in inactive subjects. However, in our population, with a low percentage of participants with

high adherence to the MedDiet (7.4%) and vigorous physical activity (3.3%), the coexistence of both characteristics was not associated with better spirometric results.

The MedDiet is a traditional dietary pattern that demonstrated valuable effects on health, quality of life, and longevity [1,2,33]. In fact, the MedDiet was shown to prevent cardiovascular events and premature total mortality owing its hypocholesterolemic, anti-inflammatory, and antioxidant properties [12–15,34]. In addition, a potential beneficial effect of the MedDiet on pulmonary function was previously evaluated in cross-sectional studies carried out in smokers and subjects with lung diseases, such as asthma, COPD, and cystic fibrosis [16–19]. Especially in asthma, the importance of the dietary pattern was highlighted in two systematic reviews and meta-analyses, concluding that adherence to the MedDiet may be effective in the prevention of asthma or wheeze in children; however, these associations are controversial in the case of adults [35,36]. Our study expands these results to a population without pulmonary disease, because, compared to those participants with high adherence to the MedDiet, those with low adherence had lower FVC and FEV1 values during spirometric maneuvers and had a higher prevalence of abnormal lung function patterns.

The mechanisms to explain the cluster of pulmonary benefits associated with high adherence to the MedDiet are not yet fully understood. However, it was argued that the most suitable explanation could be related with its anti-inflammatory and antioxidant properties associated with the high content of carotenoids, polyphenols, polyunsaturated fatty acids, and antioxidants contained in the food groups defining the MedDiet [37–41]. In this way, in case of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort, the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), and other studies, it was recognized that the combination and interaction of several nutrients may be more important than individual dietary components [39,41]. More recently, alterations in gut microbiome modulated by dietary intake were proposed as additional potential mechanisms modulating lung function [42].

Moreover, the effect of the MedDiet over a four-week period reduced serum advanced glycation end products (AGEs) compared to the effect of a Western diet rich in saturated fat [43]. Similarly, a three-month hypocaloric diet promoting the consumption of typically MedDiet food was able to decrease serum N(ϵ)-carboxymethyl-lysine in overweight/obese premenopausal women [44]. In this way, our group recently showed that skin AGE deposition was associated with lower spirometric values and higher prevalence of abnormal ventilatory patterns in the ILERVAS population, providing another mechanism explaining the association between diet and lung function [45].

On the other hand, strong evidence showed how physical activity practice may help patients with lung diseases, such as COPD, asthma, and cystic fibrosis, to improve better lung function and disease control [46–48]. Regarding healthy subjects, it is worth mentioning that higher cardiorespiratory fitness is associated with lesser decline in lung function across the lifespan [49]. Our results reinforce the protective effect of physical activity on lung function, showing how higher degrees of inactivity according to the IPAQ score are independent risk factors for pulmonary impairment assessed by FEV1 <80% and non-obstructive ventilatory pattern.

Although, in our study, lung damage and respiratory abnormalities were of moderate magnitude and even subclinical, there could be a long-term deleterious impact. In this regard, after a 29-year follow-up of the Buffalo Health Study, FEV1 (% predicted) was demonstrated to be a long-term predictor for all-cause mortality, as well as ischemic heart disease [50]. Similarly, in another 26-year follow-up prospective study cohort including 1623 apparently healthy males aged 40–59 years, the relative risk for all-cause mortality, cardiovascular death, and respiratory death increased by 10%, 7%, and 34% for each 10% of reduction in FEV1 [51]. These results were obtained after adjusting for smoking, age, systolic blood pressure, BMI, serum cholesterol, and physical fitness [51].

Our results showed a sexual dimorphism regarding the impact of the MedDiet on pulmonary function. It was previously suggested that lung function may be influenced by sex-linked biological differences [52]. Dominelli et al. described that central airways in healthy women are significantly smaller than men, by approximately 30% [53]. Similarly, female smokers appeared to experience an accelerated decline in FEV1 compared with male smokers [54]. Additionally, women are usually

exposed to different respiratory occupational risk factors than men [55]. Our data, with a different impact of the MedDiet on pulmonary function according to sex, reinforce the relevance of this variable when evaluating lung function.

The finding in our study of no interaction between adherence to the MedDiet and physical activity with pulmonary function deserves a comment, as their synergic effect was observed in other clinical situations. In this way, in people with impaired glucose tolerance, diet plus physical activity decreases the risk of developing type 2 diabetes compared to standard treatment, without firm evidence of the effect of both components alone [56]. Similarly, a combined diet-plus-exercise program for a minimum of six months provided greater weight loss than a diet-only program among obese or overweight adults in eighteen randomized controlled trials [57]. The effectiveness of exercise mode (aerobic training, resistance training, or combined) in influencing lung function also needs to be considered, as different effects were reported in improving functional status of dieting obese older adults [58]. In our study, the sample of participants with high adherence to the MedDiet was low, similar to the percentage of subjects who undertook vigorous physical activity (7.4% and 3.3%, respectively), preventing us from achieving sufficient statistical power to analyze the joint associations of combining adherence to the MedDiet and physical activity.

There are some potential limitations that should be considered in evaluating the results of our study. Firstly, the cross-sectional characteristic of the study limits us from establishing a causal relationship of the reported associations. Secondly, a post-bronchodilator spirometry to confirm the obstructive pattern was not conducted in our population. This test reduces the overall prevalence of COPD by approximately 33% in community-based health check-ups [59]. Thirdly, results from this study cannot be extrapolated to other populations, since our population comprised Spanish middle-aged individuals at low-to-moderate cardiovascular risk. Finally, no data about the total calorie intake are available from participants in our study. Moreover, the present study also has some strengths: the large study sample, the validated tools used, and the adjustment of the models for a large number of potential confounders.

To sum up, the present study provides initial clinical evidence about the independent and deleterious effect of both low adherence to the MedDiet and low physical activity practice on lung function in subjects without known pulmonary disease. More prospective and clinical trial interventions are warranted in the future to confirm the effectiveness of a healthy diet and physical activity in preventing respiratory disorders.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2072-6643/11/2/329/s1>, Author list and affiliations of ILERVAS project investigators.

Author Contributions: Conceptualization, L.G.-C., E.S., and A.L.; data curation, D.P., A.M.G., and P.C.; formal analysis, L.G.-C. and E.S.; funding acquisition, À.B., E.F. and A.L.; investigation, L.G.-C., E.S., and A.L.; methodology, F.P., R.P., C.F., and C.L.-C.; project administration, A.L.; resources, À.B., E.F., and A.L.; supervision, J.S.-S. and E.F.; visualization, L.G.-C. and E.S.; writing—original draft, L.G.-C. and E.S.; writing—review and editing, M.H., J.S.-S., and A.L. All authors approved the final version of the manuscript to be published.

Funding: This study was supported by grants from the Diputació de Lleida, Generalitat de Catalunya (2017SGR696 and SLT0021600250), Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigación Sanitaria PI12/00803 and PI15/00260), and European Union (European Regional Development Fund, Fondo Europeo de Desarrollo Regional, “Una manera de hacer Europa”). CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, CIBER de Nutrición y Obesidad, and CIBER de Enfermedades Respiratorias are initiatives of the Instituto de Salud Carlos III.

Acknowledgments: The authors would like to thank all ILERVAS project investigators: Manuel Sánchez-de-la-Torre, Gerard Torres, Guillermo Suárez, Ferrán Barbé, Ferran Rius, Marcelino Bermúdez-López, Montse Martínez-Alonso, José Manuel Valdivielso, Laura Colàs-Campàs, Ikram Benabdellhak, Manuel Portero-Otin, Mariona Jové, Marta Ortega, Eva Miquel. The authors would also like to thank Fundació Renal Jaume Arnó, the primary care teams from Lleida, and all nurses and staff of El Bus de la Salut for recruiting subjects and their efforts in the accurate development of the ILERVAS project.

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

References

1. Castro-Quezada, I.; Román-Viñas, B.; Serra-Majem, L. The mediterranean diet and nutritional adequacy: A review. *Nutrients* **2014**, *6*, 231–248. [[CrossRef](#)]
2. Davis, C.; Bryan, J.; Hodgson, J.; Murphy, K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients* **2015**, *7*, 9139–9153. [[CrossRef](#)]
3. Rees, K.; Hartley, L.; Flowers, N.; Clarke, A.; Hooper, L.; Thorogood, M.; Stranges, S. 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2013**, *8*, CD009825. [[CrossRef](#)]
4. Estruch, R.; Ros, E.; Salas-Salvadó, J.; Covas, M.I.; Corella, D.; Arós, F.; Gómez-Gracia, E.; Ruiz-Gutiérrez, V.; Fiol, M.; Lapetra, J.; et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *378*, e34. [[CrossRef](#)]
5. Itsiopoulos, C.; Kucianski, T.; Mayr, H.L.; van Gaal, W.J.; Martinez-Gonzalez, M.A.; Vally, H.; Kingsley, M.; Kouris-Blazos, A.; Radcliffe, J.; Segal, L.; et al. The AUStralian MEDiterranean diet heart trial (AUSMED heart trial): A randomized clinical trial in secondary prevention of coronary heart disease in a multi-ethnic Australian population: Study protocol. *Am. Heart J.* **2018**, *203*, 4–11. [[CrossRef](#)]
6. Serra-Majem, L.; Roman, B.; Estruch, R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: A systematic review. *Nutr. Rev.* **2006**, *64*, S27–S47. [[CrossRef](#)]
7. Godos, J.; Zappalà, G.; Bernardini, S.; Giambini, I.; Bes-Rastrollo, M.; Martinez-Gonzalez, M. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: A meta-analysis of observational studies. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **2017**, *68*, 138–148. [[CrossRef](#)]
8. Esposito, K.; Maiorino, M.I.; Ciotola, M.; Di Palo, C.; Scognamiglio, P.; Gicchino, M.; Petruzzo, M.; Saccomanno, F.; Beneduce, F.; Ceriello, A.; et al. Effects of Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized trial. *Ann. Intern. Med.* **2009**, *151*, 306–314. [[CrossRef](#)]
9. Grosso, G.; Marventano, S.; Yang, J.; Micek, A.; Pajak, A.; Scalfi, L. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: Are individual components equal? *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2017**, *57*, 3218–3232. [[CrossRef](#)]
10. Schwingshackl, L.; Hoffmann, G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: A systematic review and metaanalysis of observational studies. *Int. J. Cancer* **2014**, *135*, 1884–1897. [[CrossRef](#)]
11. Valls-Pedret, C.; Sala-Vila, A.; Serra-Mir, M.; Corella, D.; De la Torre, R.; Martínez-González, M.Á. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* **2015**, *175*, 1094–1103. [[CrossRef](#)]
12. Ceriello, A.; Esposito, K.; La Sala, L.; Pujadas, G.; De Nigris, V.; Testa, R. The protective effect of the Mediterranean diet on endothelial resistance to GLP-1 in type 2 diabetes: A preliminary report. *Cardiovasc. Diabetol.* **2014**, *13*, 140. [[CrossRef](#)]
13. Owen, R.W.; Giacosa, A.; Hull, W.E.; Haubner, R.; Würtele, G.; Spiegelhalder, B.; Bartsch, H. Olive-oil consumption and health: The possible role of antioxidants. *Lancet Oncol.* **2000**, *1*, 107–112. [[CrossRef](#)]
14. Casas, R.; Sacanella, E.; Estruch, R. The immune protective effect of the Mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory diseases. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* **2014**, *14*, 245–254. [[CrossRef](#)]
15. Salas-Salvadó, J.; Becerra-Tomás, N.; Garcia-Gavilán, J.F.; Bulló, M.; Barrubés, L. Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease Prevention: What do We Know? *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2018**, *61*, 62–67. [[CrossRef](#)]
16. Yazdanpanah, L.; Paknahad, Z.; Moosavi, A.; Maracy, M.R.; Zaker, M.M. The relationship between different diet quality indices and severity of airflow obstruction among COPD patients. *Med. J. Islam. Repub. Iran* **2016**, *30*, 380.
17. Castro-Rodríguez, J.A.; Garcia-Marcos, L. What Are the Effects of a Mediterranean Diet on Allergies and Asthma in Children? *Front. Pediatr.* **2017**, *5*, 72. [[CrossRef](#)]
18. Sorlí-Aguilar, M.; Martín-Luján, F.; Santigosa-Ayala, A.; Piñol-Moreso, J.L.; Flores-Mateo, G.; Basora-Gallissà, J. Effects of mediterranean diet on lung function in smokers: A randomised, parallel and controlled protocol. *BMC Public Health* **2015**, *15*, 74. [[CrossRef](#)]
19. Strandvik, B. Mediterranean diet and cystic fibrosis. *Br. J. Nutr.* **2006**, *96*, 199–200. [[CrossRef](#)]

20. Dassios, T.; Katelari, A.; Doudounakis, S.; Dimitriou, G. Aerobic exercise and respiratory muscle strength in patients with cystic fibrosis. *Respir. Med.* **2013**, *107*, 684–690. [[CrossRef](#)]
21. Chlif, M.; Chaouachi, A.; Ahmaidi, S. Effect of Aerobic Exercise Training on Ventilatory Efficiency and Respiratory Drive in Obese Subjects. *Respir. Care* **2017**, *62*, 936–946. [[CrossRef](#)]
22. Ding, B.; Judge, D.; Small, M. Functional performance in patients with COPD: Association with treatment regimen, GOLD group, lung function, and symptom burden in a cross-sectional study. *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* **2018**, *13*, 2785–2796. [[CrossRef](#)]
23. Luzak, A.; Karrasch, S.; Thorand, B.; Nowak, D.; Holle, R.; Peters, A.; Schulz, H. Association of physical activity with lung function in lung-healthy German adults: Results from the KORA FF4 study. *BMC Pulm. Med.* **2017**, *17*, 215. [[CrossRef](#)]
24. Betriu, À.; Farràs, C.; Abajo, M.; Martínez-Alonso, M.; Arroyo, D.; Barbé, F. Randomised intervention study to assess the prevalence of subclinical vascular disease and hidden kidney disease and its impact on morbidity and mortality: The ILERVAS project. *Nefrologia* **2016**, *36*, 389–396. [[CrossRef](#)]
25. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* **2002**, *106*, 3143–3421. [[CrossRef](#)]
26. Miller, M.R.; Hankinson, J.A.; Brusasco, V.; Burgos, F.; Casaburi, R.; Coates, A. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* **2005**, *26*, 319–338. [[CrossRef](#)]
27. Vogelmeier, C.F.; Criner, G.J.; Martinez, F.J.; Anzueto, A.; Barnes, P.J.; Bourbeau, J. 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. [[CrossRef](#)]
28. Schröder, H.; Fitó, M.; Estruch, R.; Martínez-González, M.A.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J. A short screener is valid for assessing mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J. Nutr.* **2011**, *14*, 1140–1145. [[CrossRef](#)]
29. Estruch, R.; Martínez-González, M.A.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Ruiz-Gutiérrez, V.; Covas, M.I. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: A randomized trial. *Ann. Intern. Med.* **2006**, *14*, 1–11. [[CrossRef](#)]
30. Craig, C.L.; Marshall, A.L.; Sjoström, M.; Bauman, A.E.; Booth, M.L.; Ainsworth, B.E. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2003**, *35*, 1381–1395. [[CrossRef](#)]
31. MEMBERS, W.G.; Benjamin, E.J.; Blaha, M.J.; Chiuve, S.E.; Cushman, M.; Das, S.R. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* **2017**, *135*, e146.
32. Young, D.R.; Hivert, M.F.; Alhassan, S. Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory from the American Heart Association. *Circulation* **2016**, *134*, e262. [[CrossRef](#)]
33. Trichopoulos, A.; Costacou, T.; Bamia, C. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 2599–2608. [[CrossRef](#)]
34. Garcia, M.; Bihuniak, J.D.; Shook, J. The Effect of the Traditional Mediterranean-Style Diet on Metabolic Risk Factors: A Meta-Analysis. *Nutrients* **2016**, *8*, 168. [[CrossRef](#)]
35. Garcia-Marcos, L.; Castro-Rodriguez, J.A.; Weinmayr, G.; Panagiotakos, D.B.; Priftis, K.N.; Nagel, G. Influence of Mediterranean diet on asthma in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Allergy Immunol.* **2013**, *24*, 330–338. [[CrossRef](#)]
36. Lv, N.; Xiao, L.; Ma, J. Dietary pattern and asthma: A systematic review and meta-analysis. *J. Asthma Allergy* **2014**, *7*, 105–121.
37. Thyagarajan, B.; AMeyer, K.; Smith, L.J.; Beckett, W.S.; Williams, O.D.; Gross, M.D.; Jacobs, D.R., Jr. Serum carotenoid concentrations predict lung function evolution in young adults: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Am. J. Clin. Nutr.* **2011**, *94*, 1211–1218. [[CrossRef](#)]
38. Pounis, G.; Arcari, A.; Costanzo, S.; Di Castelnuovo, A.; Bonaccio, M.; Persichillo, M. Favorable association of polyphenol-rich diets with lung function: Cross-sectional findings from the Moli-sani study. *Respir. Med.* **2018**, *136*, 48–57. [[CrossRef](#)]

39. Garcia-Larsen, V.; Potts, J.F.; Omenaas, E.; Heinrich, J.; Svanes, C.; Garcia-Aymerich, J. Dietary antioxidants and 10-year lung function decline in adults from the ECRHS survey. *Eur. Respir. J.* **2017**, *50*, 1602286. [[CrossRef](#)]
40. Ng, T.P.; Niti, M.; Yap, K.B.; Tan, W.C. Dietary and supplemental antioxidant and anti-inflammatory nutrient intakes and pulmonary function. *Public Health Nutr.* **2014**, *17*, 2081–2086. [[CrossRef](#)]
41. Brigham, E.P.; Steffen, L.M.; London, S.J.; Boyce, D.; Diette, G.B.; Hansel, N.N. Diet Pattern and Respiratory Morbidity in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2018**, *15*, 675–682. [[CrossRef](#)]
42. Budden, K.F.; Gellatly, S.L.; Wood, D.L.; Cooper, M.A.; Morrison, M.; Hugenholtz, P.; Hansbro, P.M. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat. Rev. Microbiol.* **2017**, *15*, 55. [[CrossRef](#)]
43. Lopez-Moreno, J.; Quintana-Navarro, G.M.; Delgado-Lista, J.; Garcia-Rios, A.; Delgado-Casado, N.; Camargo, A. Mediterranean Diet Reduces Serum Advanced Glycation End Products and Increases Antioxidant Defenses in Elderly Adults: A Randomized Controlled Trial. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2016**, *64*, 901–904. [[CrossRef](#)]
44. Rodriguez, J.M.; Leiva Balich, L.; Concha, M.J.; Mizón, C.; Bunout Barnett, D.; Barrera Acevedo, G. Reduction of serum advanced glycation end-products with a low calorie Mediterranean diet. *Nutr. Hosp.* **2015**, *31*, 2511–2517.
45. Sánchez, E.; Lecube, A.; Betriu, A.; Hernández, C.; López-Cano, C.; Gutiérrez-Carrasquilla, L. Subcutaneous advanced glycation end-products and lung function according to glucose abnormalities: The ILERVAS Project. *Diabetes Metab.* **2018**, in press.
46. Salcedo, P.A.; Lindheimer, J.B.; Klein-Adams, J.C.; Sotolongo, A.M.; Falvo, M.J. Effects of Exercise Training on Pulmonary Function in Adults With Chronic Lung Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2018**, *99*, 2561–2569.e7. [[CrossRef](#)]
47. Cordova-Rivera, L.; Gibson, P.G.; Gardiner, P.A.; McDonald, V.M. A Systematic Review of Associations of Physical Activity and Sedentary Time with Asthma Outcomes. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2018**, *6*, 1968–1981.e2. [[CrossRef](#)]
48. Radtke, T.; Nolan, S.J.; Hebestreit, H.; Kriemler, S. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, *11*, CD002768. [[CrossRef](#)]
49. Benck, L.R.; Cuttica, M.J.; Colangelo, L.A.; Sidney, S.; Dransfield, M.T.; Mannino, D.M. Association between cardiorespiratory fitness and lung health from young adulthood to middle age. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, *195*, 1236–1243. [[CrossRef](#)]
50. Schünemann, H.J.; Dorn, J.; Grant, B.J.; Winkelstein, W.; Trevisan, M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* **2000**, *118*, 656–664. [[CrossRef](#)]
51. Stavem, K.; Aaser, E.; Sandvik, L.; Bjørnholt, J.V.; Erikssen, G.; Thaulow, E.; Erikssen, J. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur. Respir. J.* **2005**, *25*, 618–625. [[CrossRef](#)]
52. Becklake, M.R.; Kauffmann, F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax* **1999**, *54*, 1119–1138. [[CrossRef](#)]
53. Dominelli, P.B.; Ripoll, J.G.; Cross, T.J.; Baker, S.E.; Wiggins, C.C.; Welch, B.T.; Joyner, M.J. Sex differences in large conducting airway anatomy. *J. Appl. Physiol.* **2018**, *125*, 960–965. [[CrossRef](#)]
54. Gan, W.Q.; Man, S.P.; Postma, D.S.; Camp, P.; Sin, D.D. Female smokers beyond the perimenopausal period are at increased risk of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and metaanalysis. *Respir. Res.* **2006**, *7*, 52. [[CrossRef](#)]
55. Eng, A.; Manner, A.T.; McLean, D.; Ellison-Loschmann, L.; Cheng, S.; Pearce, N. Gender differences in occupational exposure patterns. *Occup. Environ. Med.* **2011**, *68*, 888–894. [[CrossRef](#)]
56. Hemmingsen, B.; Gimenez-Perez, G.; Mauricio, D.; i Figuls, M.R.; Metzendorf, M.L.; Richter, B. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, *12*, CD003054. [[CrossRef](#)]
57. Wu, T.; Gao, X.; Chen, M.; Van Dam, R.M. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: A meta-analysis. *Obes. Rev.* **2009**, *10*, 313–323. [[CrossRef](#)]

58. Villareal, D.T.; Aguirre, L.; Gurney, A.B.; Waters, D.L.; Sinacore, D.R.; Colombo, E.; Armamento-Villareal, R.; Qualls, C. Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *376*, 1943–1955. [[CrossRef](#)]
59. Tilert, T.; Dillon, C.; Paulose-Ram, R.; Hnizdo, E.; Doney, B. Estimating the U.S. prevalence of chronic obstructive pulmonary disease using pre- and post-bronchodilator spirometry: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2010. *Respir. Res.* **2013**, *14*, 103. [[CrossRef](#)]



© 2019 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/>).

Estudio 3

Evaluar el impacto de tres meses de mejoría del control glucémico sobre la función pulmonar en pacientes con DM tipo 2: el estudio Sweet Breath.

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 manoeuvres in patients with type 2 diabetes: The Sweet Breath Study. Diabetes Care. 2019; 42: 617-624.

DOI: 10.2337/dc18-1948

Factor de impacto (JCR 2018): 15,27 (1^{er} Decil),

RESUMEN

El parénquima pulmonar tiene una enorme red vascular y una gran cantidad de fibras de colágeno y elastina que lo convierten en un objetivo potencial de la hiperglucemia crónica. De hecho, las mismas alteraciones histológicas y fisiológicas que explican las complicaciones en otros tejidos también parecen estar involucradas en el impacto deletéreo de la DM tipo 2 sobre la función pulmonar. Por lo tanto, la resistencia a la insulina, la inflamación sistémica de bajo grado, la microangiopatía pulmonar, la resistencia a la leptina, la neuropatía autonómica, los defectos en la capa de surfactante alveolar y la reducción de la fuerza muscular se han sugerido como factores etiológicos de la enfermedad pulmonar en la DM tipo 2.

Grandes estudios epidemiológicos han descrito valores más bajos de VEF₁ y CVF en los adultos con DM tipo 2 en comparación con la población sana; de hecho, los datos del *Fremantle Diabetes Study* mostraron que cada aumento del 1% en el nivel de HbA1c se asociaba con una disminución de la CVF del 4% del valor teórico. Además, se ha observado una asociación inversa entre la glucosa plasmática en ayunas, la hemoglobina glicosilada y los valores espirométricos. Aunque el daño pulmonar y las anomalías respiratorias encontradas han sido de magnitud moderada e incluso subclínicas, no puede olvidarse que un descenso de solo el 10% en el VEF₁ predijo de forma independiente la mortalidad por cualquier causa en la población con DM tipo 2.

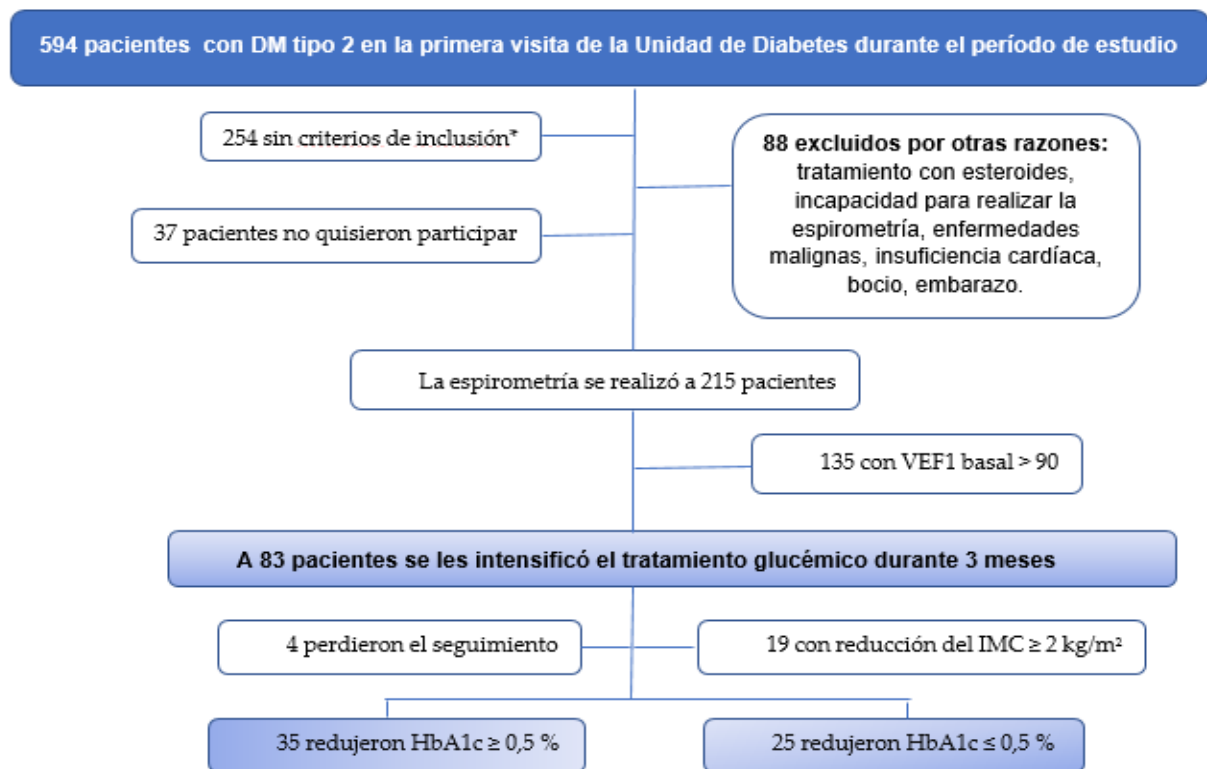
La investigación básica y los datos epidemiológicos y clínicos también apoyan la idea de que la DM tipo 2 tiene un efecto deletéreo sobre la respiración durante el sueño y es un factor de riesgo independiente de hipoxemia nocturna grave. En este sentido, nuestro grupo demostró una reversibilidad significativa del número de eventos de desaturación de oxígeno nocturna después de solo cinco días de intensificación del tratamiento glucémico. Sin embargo, se desconoce si una mejora en el control glucémico también puede mejorar los parámetros de la función pulmonar en pacientes con DM tipo 2. En este contexto, la pérdida de peso es un factor de confusión importante que impide aclarar el efecto real de modificar solo el control metabólico. La obesidad se asocia con frecuencia con la DM tipo 2 y muestra una reducción proporcional en la CVF y el VEF₁, lo que sugiere la aparición de enfermedad pulmonar restrictiva. Además, también se han informado mejoras en la función pulmonar después de la pérdida de peso, incluidos el VEF₁ y la CVF, en pacientes con obesidad.

Para dar un poco de luz sobre este tema realizamos un estudio prospectivo e intervencionista para determinar si la mejora del control metabólico de la DM tipo 2 durante un período de tres meses está asociada a cambios significativos en la función respiratoria. Para minimizar el

impacto de la reducción de peso sobre los mismos parámetros pulmonares, los sujetos que experimentaron una disminución del IMC $\geq 2,0$ kg / m² durante estos 3 meses fueron excluidos del análisis final.

En este estudio prospectivo de intervención examinamos un total de 594 sujetos caucásicos con DM tipo 2 en su visita inicial a la Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología, desde marzo de 2016 hasta enero de 2018. En la **Figura 1** se muestra el diagrama de flujo seguido hasta la selección de los 215 participantes a los que se realizó un estudio espirométrico. De éstos, solo aquellos con un VEF1 basal ≤ 90 % ($n=83$) fueron invitados a repetir las maniobras espirométricas tras un período de tres meses durante el que se intensificó el control glucémico. Además, con el fin de minimizar la influencia de la pérdida de peso en los resultados se excluyó a los pacientes que experimentaron una reducción de su IMC $> 2,0$ kg/m².

Figura 1: Diagrama de flujo para ilustrar la selección de la población de estudio.



**Criterios de inclusión: edad entre 40 y 70 años; IMC < 40 kg/m²; HbA1c $\geq 7,5$ % (58 mmol/mol); ausencia de historia médica de enfermedad pulmonar y DM tipo 2 de al menos 5 años desde el diagnóstico. ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva; DM tipo2: Diabetes tipo 2; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glicosilada; VEF1: volumen espiratorio forzado en el 1º segundo*

De los 60 pacientes, aquellos que tras los tres meses consiguieron una reducción de su HbA_{1c} \geq 0,5 % (punto de corte arbitrario) se consideraron “buenos respondedores” ($n=35$), mientras que los 25 pacientes restantes se consideraron “no respondedores”. Un grupo control de 34 sujetos sanos, sin DM tipo 2 ni enfermedad pulmonar, fue reclutado desde enero de 2017 hasta enero de 2018 entre los familiares de pacientes con diabetes, así como los empleados de nuestra institución.

Al inicio y al final del estudio se realizó una espirometría portátil forzada, se valoró la glucosa plasmática en ayunas y la HbA_{1c}. También se estimó la grasa corporal total y la grasa visceral mediante el *Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator (CUN-BAE)* y la ecuación propuesta por Bonora y col. respectivamente.

Junto a los valores teóricos del VEF₁ y la CVF evaluamos también el pico máximo del flujo espiratorio (FEP), el flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la CVF (FEF₂₅₋₇₅) y la relación entre VEF₁ y CVF (VEF₁ / CVF). Se pidió a los sujetos que realizaran un mínimo de tres mediciones reproducibles y se eligió para el análisis el valor más alto del VEF y la CVF. De acuerdo con el *Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD)*, un “defecto ventilatorio no obstructivo” se definió por una CVF <80 % del valor teórico, con una relación del VEF₁ / CVF ≥ 70 %. Un “VEF₁ anormal” se definió como un valor <80 % del teórico. De manera similar, un “defecto ventilatorio obstructivo” se definió por una relación VEF₁ / CVF < 70 % del valor teórico.

Basalmente, los pacientes recibían tratamiento con: metformina en monoterapia (8,3 %), metformina y otros agentes orales (26,6 %), sólo insulina basal (31,6 %) o con un régimen de bolo-basal (25,0 %), agonistas del receptor de GLP-1 (3,3 %), agentes orales e insulina basal asociada con GLP-1 (5,0 %). Ningún paciente realizaba sólo tratamiento dietético. Las principales características clínicas y datos metabólicos de la población de estudio se presentan en la **Tabla 1**. Salvo una HbA_{1c} basal más alta ($9,1 \pm 1,2\%$ frente a $8,4 \pm 1,1$ %; $p=0,025$) y una glicemia plasmática basal más alta ($224,1 \pm 65,5$ vs $170,4 \pm 66,0$ mg/dl; $p=0,003$) en el grupo de buenos respondedores, no se observaron otras diferencias entre ambos grupos. Los parámetros pulmonares iniciales también fueron similares en ambos grupos. Todos los pacientes se sometieron a la intensificación del tratamiento para mejorar el control glucémico de acuerdo con nuestra práctica médica habitual.

Tabla 1. Principales características clínicas, metabólicas y pulmonares basales de los participantes en el estudio según su respuesta a la intensificación del tratamiento antidiabético

	Todos los pacientes	Buenos respondedores	No respondedores	p
n	60	35	25	-
Datos clínicos				
Hombres, n (%)	47 (78,3)	28 (80,0)	19 (76,0)	0,711
Edad (años)	58,1 ± 6,4	58,3 ± 6,8	57,9 ± 6,0	0,806
IMC (Kg/m ²)	32,4 ± 6,1	32,3 ± 6,4	32,5 ± 5,8	0,891
Descenso de IMC (kg/m ²)	-0,18 ± 1,2	-0,2 ± 1,0	0,1 ± 0,7	0,123
Circunferencia de cintura (cm)	112,0 ± 14,2	112,1 ± 14,6	111,9 ± 13,9	0,953
No fumadores (%)	43 (71,6)	26 (74,2)	17 (68,0)	0,594
Duración de la DM tipo 2 (años)	14,4 ± 8,5	13,4 ± 8,2	15,8 ± 8,9	0,290
Retinopatía diabética, n (%)	23 (38,3)	13 (37,1)	10 (40,0)	0,960
Nefropatía diabética, n (%)	24 (40,0)	17 (48,5)	7 (28,0)	0,181
Enf, cardíaca isquémica, n (%)	9 (15,0)	7 (20,0)	2 (8,0)	0,281
Datos metabólicos				
HbA1c basal (%)	8,8 ± 1,2	9,1 ± 1,2	8,4 ± 1,1	0,025
Descenso de HbA1c (%)	-1,0 ± 1,4	-2,0 ± 1,0	0,2 ± 0,7	<0,001
Descenso HbA1c (mmol/mol)	-12,0 ± 17,0	-22,7 ± 12,2	3,0 ± 9,7	<0,001
Glucosa en ayunas (mmol/l)	11,1 ± 3,9	12,4 ± 3,6	9,4 ± 3,6	0,003
Triglicéridos (mg/dl)	158,5 (36,0-683,0)	154,0 (36,0-683,0)	170,0 (72,0-331,0)	0,495
LDL-colesterol (mg/dl)	95,7 ± 36,0	99,4 ± 32,9	90,4 ± 39,4	0,338
TFG (mL/min/1,73 m ²)	79,9 ± 16,3	78,9 ± 16,5	81,3 ± 16,3	0,582
Datos de función pulmonar				
CVF (% del teórico)	77,8 ± 11,3	78,5 ± 12,6	76,9 ± 9,3	0,577
VEF ₁ (% del teórico)	76,5 ± 13,8	75,6 ± 15,3	77,6 ± 11,6	0,583
PEF (% del teórico)	80,1 ± 21,9	80,4 ± 21,6	80,5 ± 22,5	0,988
FEF 25-75 (% del teórico)	65,8 ± 25,2	62,0 ± 27,2	71,3 ± 21,3	0,165
VEF ₁ / CVF	85,3 ± 14,0	88,3 ± 16,6	81,2 ± 8,0	0,053

Los datos son media ± DE, mediana (rango) o (porcentaje), IMC: índice de masa corporal; DM tipo 2: diabetes tipo 2; LDL: lipoproteína de baja densidad; TFG: tasa de filtración glomerular utilizando la ecuación de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); HbA1c: hemoglobina glicosilada; CVF: capacidad vital forzada; VEF₁: volumen espiratorio forzado en un segundo; FEP: flujo espiratorio máximo o pico; FEF25-75 flujo espiratorio forzado entre 25% y 75% de la CVF.

Tras un período de seguimiento medio de 80,0 ± 8,6 días, los 35 pacientes clasificados como buenos respondedores mostraron una disminución significativa de su HbA1c, pasando de 9,1±1,2 % a 7,1±0,7 % (71,1±14,0 a 48,3±8,0 mmol/mol; p<0,001). Por otro lado, en los 25 pacientes clasificados como no respondedores la HbA1c pasó de 8,4 ± 1,1 % a 8,6 ± 1,5 % (Tabla 2).

Tabla 2. Evolución de los principales parámetros de función pulmonar de forma global y según la respuesta a la intensificación del tratamiento antidiabético.

	Basal	3 meses	Diferencia (95% CI)	p
Toda la población				
n	60	60	-	-
CVF (% del teórico)	77,8 ± 11,3	80,8 ± 13,0	3,0 (0,3 a 5,6)	0,025
VEF ₁ (% del teórico)	76,5 ± 13,8	79,5 ± 13,4	3,0 (0,5 a 5,5)	0,017
FEP (% del teórico)	80,1 ± 21,9	86,4 ± 19,3	6,0 (1,8 a 10,2)	0,006
FEF 25-75 (% del teórico)	65,8 ± 25,2	66,5 ± 21,8	0,7 (-4,3 a 5,7)	0,779
VEF ₁ / CVF	85,3 ± 14,0	85,8 ± 12,4	0,5 (-2,5 a 3,6)	0,728
Defecto no obstructivo, n (%)	34 (56,6)	24 (40,0)	-	0,007
VEF ₁ alterado, n (%)	31 (51,6)	27 (40,0)	-	<0,001
Defecto obstructivo, n (%)	4 (6,6)	4 (6,6)	-	1,000
HbA1c (%)	8,8 ± 1,2	7,7 ± 1,2	-1,1 (-1,4 a -0,7)	<0,001
IMC (kg/m ²)	32,4 ± 6,1	32,2 ± 6,1	-0,1 (-0,4 a 0,1)	0,249
Buenos respondedores				
n	35	35	-	-
CVF (% del teórico)	78,5 ± 12,6	83,3 ± 14,7	4,7 (0,5 a 8,9)	0,029
VEF ₁ (% del teórico)	75,6 ± 15,3	80,9±15,4	5,2 (1,3 a 9,1)	0,010
FEP (% del teórico)	80,4 ± 21,6	89,2±21,0	8,8 (2,6 a 15,0)	0,007
FEF 25-75 (% del teórico)	62,0 ± 27,2	63,6±23,3	1,6 (-6,2 a 9,5)	0,676
VEF ₁ / CVF	88,3 ± 16,6	89,4±14,4	1,1 (-4,1 a 6,3)	0,668
Defecto no obstructivo, n (%)	20 (57,1)	10 (28,5)	-	0,022
VEF ₁ alterado, n (%)	18 (51,4)	14 (40,0)	-	<0,001
Defecto obstructivo, n (%)	2 (5,7)	3 (8,5)	-	0,166
HbA1c (%)	9,1 ± 1,2	7,1 ± 0,7	-2,0 (-2,4 a -1,6)	<0,001
IMC (kg/m ²)	32,3 ± 6,4	31,9 ± 6,3	-0,4 (-0,8 a 0,0)	0,103
No respondedores				
n	25	25	-	-
CVF (% del teórico)	76,9 ± 9,3	77,4±9,3	0,5 (-1,5 a 2,6)	0,586
VEF ₁ (% del teórico)	77,6 ± 11,6	77,6±9,8	0,0 (-2,2 a 2,1)	0,978
FEP (% del teórico)	80,5 ± 22,5	82,5±16,4	2,0 (-3,0 a 7,1)	0,413
FEF 25-75 (% del teórico)	71,3 ± 21,3	70,7±19,3	-0,6 (-5,9 a 4,6)	0,800
VEF ₁ / CVF	81,2 ± 8,0	80,9±6,5	-0,2 (-2,4 a 1,9)	0,818
Defecto no obstructivo, n (%)	14 (56,0)	14 (56,0)	-	1,000
VEF ₁ alterado, n (%)	13 (52,0)	13 (52,0)	-	1,000
Defecto obstructivo, n (%)	2 (8,0)	1 (4,0)	-	0,763
HbA1c (%)	8,4 ± 1,1	8,6 ± 1,5	0,2 (-0,1 a 0,3)	0,159
IMC (kg/m ²)	32,5±5,8	32,6±5,9	0,1 (-0,1 a 0,4)	0,398

Los datos son media ± DE, mediana (rango) o (porcentaje), IMC: índice de masa corporal; DM tipo 2: diabetes tipo 2; LDL: lipoproteína de baja densidad; TFG: tasa de filtración glomerular utilizando la ecuación de CKD-EPI; HbA1c: hemoglobina glicosilada; CVF: capacidad vital forzada; VEF₁: volumen espiratorio forzado en un segundo; FEP: flujo espiratorio máximo o pico; FEF25-75 flujo espiratorio forzado entre 25% y 75% de la CVF.

Es importante destacar que ninguno de los 2 grupos experimentó cambios significativos en su IMC ($p=0,103$ en los buenos respondedores, $p=0,398$ en los no respondedores).

Cuando valoramos los valores espirométricos (CVF, VEF₁, PEF, FEF₂₅₋₇₅ y VEF₁ / CVF) basales y al final del estudio en el grupo de no respondedores, no se observan cambios significativos en ninguno de ellos (**Tabla 2**). Sin embargo, los sujetos que mostraron una mejora significativa en su control metabólico mostraron también una variación favorable en la CVF ($78,5 \pm 12,6$ % al inicio vs. $83,3 \pm 14,7$ al final del estudio; $p=0,029$), el VEF₁ ($75,6 \pm 15,3$ vs. $80,9 \pm 15,4$; $p=0,010$) y FEP ($80,4 \pm 21,6$ vs. $89,2 \pm 21,0$; $p=0,007$). Estos cambios fueron similares cuando se evaluó la función pulmonar en toda la población. En el grupo de control, los valores espirométricos tampoco experimentaron cambios tras un período de seguimiento de $84,5 \pm 36,3$ días; similar a lo valorado en el grupo de no respondedores (**Tabla 3**).

Tabla 3. Principales características clínicas y pulmonares del grupo control, de forma basal y tras un período de tres meses sin intervención.

	Basal	3 meses	Diferencia significativa (95% IC)	p
n	34	34	-	-
Mujeres, n (%)	19 (55,9)	-	-	-
Edad (años)	$51,3 \pm 6,1$	-	-	-
No fumadores (%)	43 (71,6)	-	-	-
IMC (kg/m ²)	$24,7 \pm 2,7$	$24,7 \pm 2,6$	0,0 (-0,1 a 0,1)	0,809
Circunf. de cintura (cm)	$84,8 \pm 10,7$	$84,5 \pm 10,2$	-0,2 (-0,8 a 0,2)	0,310
HbA1c (%)	$5,1 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,3$	-0,0 (-0,0 a 0,0)	0,861
HbA1c (mmol/mol)	$33,0 \pm 9,6$	$33,0 \pm 9,7$	0,0 (-0,0 a 0,0)	0,861
CVF (% teórico)	$101,9 \pm 10,9$	$103,0 \pm 14,1$	1,1 (-1,8 a 4,7)	0,463
VEF1 (% teórico)	$101,0 \pm 11,5$	$101,5 \pm 11,6$	0,5 (-1,7 a 2,8)	0,646
FEP (% teórico)	$101,0 \pm 17,9$	$99,2 \pm 17,7$	-2,2 (-5,7 a 0,7)	0,141
FEF ₂₅₋₇₅ (% teórico)	$89,6 \pm 24,6$	$89,6 \pm 18,8$	0,0 (-5,3 a 5,3)	0,982
VEF1/CVF (% teórico)	$82,3 \pm 5,1$	$82,0 \pm 5,2$	-0,3 (-1,6 a 1,0)	0,648

IMC: índice de masa corporal; CVF: capacidad vital forzada; VEF1: volumen espiratorio forzado en el 1º segundo; FEP: flujo espiratorio máximo o pico; FEF₂₅₋₇₅: flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la CVF.

Según los criterios GOLD, casi uno de cada dos pacientes al inicio del estudio mostró un defecto ventilatorio no obstructivo, que disminuyó significativamente al final del período de

intensificación (56,6 % vs. 40,0 %; p=0,007). Cuando se evaluaron estos datos de acuerdo con la respuesta a la intensificación del tratamiento antidiabético, la mejoría solo fue significativa entre los buenos respondedores (57,1 % vs. 28,5 %; p=0,022) (**Tabla 2**). De manera similar, el porcentaje de sujetos con un valor alterado de VEF₁ solo disminuyó significativamente entre los buenos respondedores (51,4 % vs. 40,0 %; p<0,001).

Al final del seguimiento, 30 sujetos estaban recibiendo tratamiento con insulina (50,0%), cuatro sujetos estaban recibiendo tratamiento con agonista del receptor de GLP-1 (6,6%) y 10 estaban recibiendo tratamiento con insulina más agonista del receptor de GLP-1 (16,6%). Ningún paciente continuó recibiendo sólo metformina. Las mediciones espirométricas al inicio y después del período de mejoría metabólica en estos tres grupos no experimentaron cambios significativos (**Tabla 4**).

Tabla 4. Evolución de los principales parámetros de función pulmonar según el tratamiento antidiabético prescrito al final del período de seguimiento.

	Insulina	arGLP-1	Insulin y arGLP-1	p ANOVA
n	30	4	10	-
Basal				
HbA1c (%)	9.2 ± 1.2	8.5 ± 1.6	8.5 ± 0.6	0.045
HbA1c (mmol/mol)	77.5 ± 13.7	70.1 ± 18.1	70.2 ± 6.7	0.045
CVF (% teórico)	77.4 ± 13.2	82.7 ± 10.5	75.9 ± 9.0	0.712
VEF1 (% teórico)	76.1 ± 15.3	81.9 ± 9.7	76.9 ± 12.1	0.775
FEP (% teórico)	76.6 ± 23.3	85.5 ± 15.7	87.2 ± 21.6	0.505
FEF ₂₅₋₇₅ (% teórico)	67.7 ± 27.2	71.8 ± 26.2	61.3 ± 22.8	0.740
VEF1/CVF(% teórico)	86.9 ± 14.8	84.8 ± 16.5	84.6 ± 12.3	0.759
3 meses				
HbA1c (%)	8.0 ± 1.4	7.0 ± 0.6	7.3 ± 0.5	0.151
HbA1c (mmol/mol)	64.5 ± 15.7	53.7 ± 7.6	56.5 ± 5.5	0.151
CVF (% teórico)	79.7 ± 15.1	82.9 ± 11.6	79.8 ± 11.4	0.807
VEF1 (% teórico)	78.3 ± 14.8	84.7 ± 12.4	88.8 ± 12.8	0.751
FEP (% teórico)	84.1 ± 20.8	90.6 ± 14.3	93.2 ± 21.3	0.643
FEF ₂₅₋₇₅ (% teórico)	66.5 ± 23.3	75.0 ± 24.3	66.6 ± 20.5	0.606
VEF1/CVF(% teórico)	86.3 ± 13.0	86.8 ± 14.5	85.1 ± 13.9	0.825

HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC; índice de masa corporal; Circunf.: circunferencia; Δ: cambio absoluto; CVF: capacidad vital forzada; VEF1: volumen espiratorio forzado en un segundo; FEP: flujo espiratorio máximo o pico; FEF₂₅₋₇₅: flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la CVF; arGLP-1: glucagon like peptide 1 receptor analogue.

El análisis univariante mostró que la disminución absoluta de la HbA1c se correlacionó con aumentos en el VEF₁ ($r=-0,402$; $p=0,001$ en toda la población; $r=-0,370$; $p=0,029$ en el grupo de buenos respondedores) y FEP ($r=-0,348$; $p=0,006$ en toda la población; $r=-0,471$; $p=0,004$ en el grupo de buenos respondedores) (**Tabla 5**). Además, se observó una correlación similar entre la disminución absoluta de HbA1c y los incrementos en FEF₂₅₋₇₅ en el grupo de buenos respondedores ($r=-0,335$; $p=0,049$).

Tabla 5. Correlaciones de los cambios absolutos en el valor de la HbA1c tras tres meses de intensificación del control metabólico con los cambios en los valores espirométricos.

	Toda la población		Buenos respondedores		No respondedores	
	r	p	r	P	r	p
Δ CVF (% teórico)	-0,127	0,335	0,061	0,728	0,189	0,376
Δ VEF1 (% teórico)	-0,402	0,001	-0,370	0,029	0,243	0,264
Δ FEP (% teórico)	-0,348	0,006	-0,471	0,004	0,292	0,167
Δ FEF ₂₅₋₇₅ (% teórico)	-0,188	0,151	-0,335	0,049	0,274	0,196
Δ VEF1/CVF	-0,165	0,208	-0,409	0,015	0,135	0,539

Δ: cambio absoluto; CVF: capacidad vital forzada; VEF1: volumen espiratorio forzado en un segundo; FEP: flujo espiratorio máximo; FEF₂₅₋₇₅ flujo espiratorio forzado entre 25% y 75% de la CVF.

Finalmente, el análisis de regresión multivariante mostró que el cambio absoluto en la HbA1c (pero no la edad, el sexo, los años de evolución de la DM tipo 2, el tabaquismo, el cambio absoluto en el IMC ni el VEF₁ basal) predijo de forma independiente un aumento del VEF₁ ($R^2=0,174$) (**Tabla 6**). Además, el cambio absoluto en la HbA1c, junto con el FEP inicial, predijo de forma independiente los cambios en el FEP ($R^2=0,309$). Sin embargo, la duración de la DM tipo 2, pero no la mejora de la HbA1c se relacionó con cambios en FEF₂₅₋₇₅.

Tabla 4. Variables relacionadas independientemente con cambios en las medidas espirométricas en el análisis de regresión múltiple (método escalonado)

	β	Beta 95% IC	P
Δ CVF			
Edad (años)	-0,512	0,125 a 0,844	<0,001
Δ IMC (kg/m ²)	-0,185	-	0,141
CVF basal (% teórico)	-0,113	-	0,382
Duración DM tipo 2 (años)	-0,105	-	0,414
Sexo	-0,079	-	0,535
Δ HbA1c (%)	-0,052	-	0,680
Estado de tabaquismo*	0,051	-	0,695
Constante	-	-47,0 a -4,7	0,017
R ² =0,113			
Δ VEF1			
Δ HbA1c (%)	-0,417	-3,202 a -0,858	0,001
Duración DM tipo 2 (años)	0,008	-	0,062
Δ IMC (kg/m ²)	-0,144	-	0,241
Edad (años)	-0,080	-	0,511
Sexo	-0,071	-	0,560
Estado de tabaquismo*	-0,066	-	0,588
VEF1 basal (% teórico)	-0,225	-	0,062
Constante	-	-2,089 a 2,184	0,965
R ² =0,174			
Δ FEP			
FEP basal (% teórico)	-0,451	-0,435 a -0,147	<0,001
Δ HbA1c (%)	-0,308	-4,9 a -0,792	0,007
Estado de tabaquismo*	0,136	-	0,230
Sexo	0,113	-	0,316
Duración DM tipo 2 (años)	0,080	-	0,481
Δ IMC (kg/m ²)	-0,076	-	0,508
Edad (años)	-0,056	-	0,620
Constante	-	13,1 -to 37,7	<0,001
R ² =0,309			
ΔFEF 25-75			
FEF ₂₅₋₇₅ basal (% teórico)	-0,510	-0,531 a -0,210	<0,001
Edad (años)	-0,327	-1,555 a -0,313	0,004
Duración DM tipo 2 (años)	0,273	0,109 a 1,020	0,016
Δ HbA1c (%)	-0,187	-	0,076
Δ IMC (kg/m ²)	-0,172	-	0,120
Estado de tabaquismo*	-0,059	-	0,594
Sexo	-0,050	-	0,647
Constante	-	35,2 a 106,4	<0,001
R ² =0,403			

β : coeficiente estandarizado; Beta: coeficiente no estandarizado; Δ : cambio absoluto; CVF: capacidad vital forzada; VEF1: volumen espiratorio forzado en un segundo; FEP: flujo espiratorio máximo/pico; FEF25-75: flujo espiratorio forzado entre 25% y 75% de la CVF, * nunca fumadores vs exfumador y exfumador.

En resumen, la optimización del control glucémico a lo largo de 3 meses se acompaña de cambios espirométricos favorables en los pacientes con DM tipo 2. Esta mejoría se produce principalmente en los parámetros que reflejan el calibre de la vía aérea central (FEV_1) y la fuerza muscular (PEF), y se produce de forma independiente de la pérdida ponderal.



Effect of Glucose Improvement on Spirometric Maneuvers in Patients With Type 2 Diabetes: The Sweet Breath Study

Liliana Gutiérrez-Carrasquilla,¹
Enric Sánchez,¹ Ferran Barbé,^{2,3}
Mireia Dalmases,^{2,3} Carolina López-Cano,¹
Marta Hernández,¹ Ferran Rius,¹
Paola Carmona,² Cristina Hernández,^{4,5}
Rafael Simó,^{4,5} and Albert Lecube^{1,5}

Diabetes Care 2019;42:617–624 | <https://doi.org/10.2337/dc18-1948>

OBJECTIVE

Type 2 diabetes exerts a deleterious effect on lung function. However, it is unknown whether an improvement in glycemic control ameliorates pulmonary function.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Prospective interventional study with 60 patients with type 2 diabetes and forced expiratory volume in 1 s (FEV1) $\leq 90\%$ of predicted. Spirometric maneuvers were evaluated at baseline and after a 3-month period in which antidiabetic therapy was intensified. Those with an HbA_{1c} reduction of $\geq 0.5\%$ were considered to be good responders ($n = 35$).

RESULTS

Good responders exhibited a significant improvement in spirometric values between baseline and the end of the study (forced vital capacity [FVC]: $78.5 \pm 12.6\%$ vs. $83.3 \pm 14.7\%$, $P = 0.029$); FEV1: $75.6 \pm 15.3\%$ vs. $80.9 \pm 15.4\%$, $P = 0.010$; and peak expiratory flow [PEF]: $80.4 \pm 21.6\%$ vs. $89.2 \pm 21.0\%$, $P = 0.007$). However, no changes were observed in the group of nonresponders when the same parameters were evaluated ($P = 0.586$, $P = 0.987$, and $P = 0.413$, respectively). Similarly, the initial percentage of patients with a nonobstructive ventilatory defect and with an abnormal FEV1 decreased significantly only among good responders. In addition, the absolute change in HbA_{1c} inversely correlated to increases in FEV1 ($r = -0.370$, $P = 0.029$) and PEF ($r = -0.471$, $P = 0.004$) in the responders group. Finally, stepwise multivariate regression analysis showed that the absolute change in HbA_{1c} independently predicted increased FEV1 ($R^2 = 0.175$) and PEF ($R^2 = 0.323$). In contrast, the known duration of type 2 diabetes, but not the amelioration of HbA_{1c}, was related to changes in forced expiratory flow between 25% and 75% of the FVC.

CONCLUSIONS

In type 2 diabetes, spirometric measurements reflecting central airway obstruction and explosive muscle strength exhibit significant amelioration after a short improvement in glycemic control.

The lungs are not conventionally included in the target list of organs that may be affected by type 2 diabetes. However, with its large vascularization and rich amount of collagen and elastin fibers, the lung parenchyma appears to be a potential target of chronic hyperglycemia (1–3). In fact, the same histological and physiologic disturbances that account for complications in other tissues may also be involved in the

¹Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Obesity, Diabetes and Metabolism Research Group (ODIM), Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida), and Universitat de Lleida, Lleida, Catalonia, Spain

²Respiratory Department, Hospital Universitari Arnau de Vilanova-Santa Maria, Translational Research in Respiratory Medicine, Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida), and Universitat de Lleida, Lleida, Catalonia, Spain

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

⁴Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Diabetes and Metabolism Research Unit, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), and Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

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

Corresponding author: Albert Lecube, alecube@gmail.com, or Rafael Simó, rafael.simo@vhir.org

Received 16 September 2018 and accepted 8 January 2019

This article contains Supplementary Data online at <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc18-1948/-/DC1>.

This article is featured in a podcast available at <http://www.diabetesjournals.org/content/diabetes-core-update-podcasts>.

© 2019 by the American Diabetes Association. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered. More information is available at <http://www.diabetesjournals.org/content/license>.

deleterious impact of type 2 diabetes on pulmonary function (3). Therefore, insulin resistance (IR), low-grade systemic inflammation, lung microangiopathy, leptin resistance, autonomic neuropathy, defects in the bronchiolar surfactant layer, and reduced muscle strength have been involved as pathogenic factors (3,4).

Several large epidemiological studies have described how adults with type 2 diabetes have lower forced expiratory volume in 1 s (FEV1) and forced vital capacity (FVC) values than the healthy population (1,5–8). Moreover, an inverse association has been observed between fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), and spirometric values (5,7,8). Longitudinal studies (8,9) have also documented a faster decline of FVC and FEV1 among patients with type 2 diabetes than that observed in their counterparts without diabetes. More importantly, data from the Fremantle Diabetes Study (6) showed that for every 1% increase in the HbA_{1c} level, an FVC decline of 4% predicted value was observed. Although lung damage and respiratory abnormalities were of moderate magnitude and even subclinical, there could be a long-term deleterious impact. In this regard, a 10% decrease in FEV1 was an independent predictor of all-cause mortality in the population with type 2 diabetes (6).

Basic research and epidemiological and clinical data also support the notion that type 2 diabetes has a deleterious effect on sleep breathing and is an independent risk factor for severe nocturnal hypoxemia (10). Moreover, our group demonstrated a significant reversibility of the increased number of nocturnal oxygen desaturation events after only 5 days of intensified glycemic treatment (11). However, it is unknown whether an improvement in glycemic control can also ameliorate lung function parameters in patients with type 2 diabetes. In this setting, weight loss is a major confounding factor that impedes clarification of the real effect of amending metabolic control. Obesity is frequently associated with type 2 diabetes and shows a proportional reduction in FVC and FEV1, suggesting the occurrence of restrictive lung disease (12,13). Moreover, improvements in lung function after weight loss, including FEV1 and FVC, have also been reported in obese patients (14).

To shed light on this issue, we performed a prospective and interventional study to determine whether improving type 2 diabetes metabolic control during a 3-month period was accompanied by significant changes in respiratory function. To minimize the impact of weight reduction on the same pulmonary parameters, subjects who experienced a BMI decrease ≥ 2.0 kg/m² were excluded from the analysis.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Statement on Ethics

The human ethics committee from the Hospital Universitari Arnau de Vilanova approved the study. Informed written consent was obtained from all participants included in the study, which was conducted according to the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki.

Study Design and Description of the Study Population

This prospective interventional study examined the effect of the improvement of glycemic control on respiratory function in subjects with type 2 diabetes without any known pulmonary disease. The study examined a total of 594 consecutive Caucasian subjects with type 2 diabetes at their initial visit to the outpatient Diabetes Clinic from March 2016 to January 2018 (Supplementary Fig. 1). The inclusion criteria were as follows: age between 40 and 70 years, a BMI < 40 kg/m², HbA_{1c} $\geq 7.5\%$ (58 mmol/mol), no medical history of lung disease, and type 2 diabetes with at least 5 years of follow-up. Among the 340 patients who met the inclusion criteria, we excluded 125 for the following reasons: unwillingness to participate in the study ($n = 37$), hyperglycemia secondary to use of corticosteroids ($n = 28$), an inability to perform the spirometric maneuvers correctly ($n = 25$), active malignancy or malignancy diagnosed within the previous 5 years ($n = 18$), heart failure ($n = 11$), pregnancy ($n = 4$), and goiter with compressive symptoms ($n = 2$). Finally, spirometry was performed in 215 subjects, and only those with a baseline FEV1 $\geq 90\%$ ($n = 83$) were invited to repeat spirometric maneuvers after a 3-month period, during which anti-diabetic therapy was intensified. Four patients failed to perform the final evaluation. In addition, in order to minimize the influence of weight loss on the

results, 19 patients who experienced a BMI reduction > 2.0 kg/m² were excluded. Finally, 60 patients were included in the study. Those with a reduction of their HbA_{1c} of $\geq 0.5\%$ (arbitrary set point) were considered to be good responders ($n = 35$), and the other 25 patients to be nonresponders.

At baseline and at the end of the study, a Clinica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator (CUN-BAE) (15) and the equation proposed by Bonora et al. (16) were used to estimate total body fat and abdominal fat, respectively.

A control group of 34 healthy subjects, without type 2 diabetes or lung disease, was recruited from January 2017 to January 2018 from among the relatives of patients with diabetes, as well as the employees of our institution.

Measurement of Respiratory Function Data

Forced spirometry was measured using a Datospir Micro C spirometer (Sibelmed, Barcelona, Spain) and carried out under the guidelines proposed by the European Respiratory Society (17). The different spirometric parameters were measured as a percentage of the predicted values, and included FEV1, FVC, peak expiratory flow (PEF), forced expiratory flow between 25% and 75% of the FVC (FEF_{25–75}), and the ratio between FEV1 and FVC (FEV1/FVC). Before each assessment, the procedure was demonstrated to the patient, who was asked to make some practice efforts. Subjects were required to perform a minimum of three reproducible measurements, and the output that produced the highest sum of FEV1 and FVC was chosen for analysis.

In accordance with the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), a nonobstructive ventilatory defect was defined by an FVC of $< 80\%$ of the predicted value, with an FEV1/FVC ratio $\geq 70\%$ (18). An abnormal FEV1 was defined as a value $< 80\%$ of that predicted. Similarly, an obstructive ventilatory defect was defined by an FEV1/FVC ratio $< 70\%$ of the predicted value (18).

Type 2 Diabetes Treatment at Baseline and During Glycemic Improvement

At baseline, patients were treated with metformin alone (8.3%), metformin plus other oral agents (26.6%), basal insulin alone (31.6%), or with a basal-bolus

Table 1—Baseline main clinical, metabolic, and pulmonary characteristics of participants in the study according to their response to the intensification of antidiabetic treatment

	All patients (n = 60)	Good responders (n = 35)	Nonresponders (n = 25)	P
Clinical data				
Men	47 (78.3)	28 (80.0)	19 (76.0)	0.711
Age (years)	58.1 ± 6.4	58.3 ± 6.8	57.9 ± 6.0	0.806
BMI (kg/m ²)	32.4 ± 6.1	32.3 ± 6.4	32.5 ± 5.8	0.891
Decrease in BMI (kg/m ²)	-0.18 ± 1.2	-0.2 ± 1.0	0.1 ± 0.7	0.123
Decrease in kg	-0.5 ± 3.7	-1.2 ± 4.5	-0.4 ± 2.0	0.056
Waist circumference (cm)	112.0 ± 14.2	112.1 ± 14.6	111.9 ± 13.9	0.953
Never smokers	43 (71.6)	26 (74.2)	17 (68.0)	0.594
Known type 2 diabetes duration (years)	14.4 ± 8.5	13.4 ± 8.2	15.8 ± 8.9	0.290
Diabetic retinopathy	23 (38.3)	13 (37.1)	10 (40.0)	0.960
Diabetic nephropathy	24 (40.0)	17 (48.5)	7 (28.0)	0.181
Ischemic heart disease	9 (15.0)	7 (20.0)	2 (8.0)	0.281
Metabolic data				
Baseline HbA _{1c} (%)	8.8 ± 1.2	9.1 ± 1.2	8.4 ± 1.1	0.025
Baseline HbA _{1c} (mmol/mol)	67.9 ± 13.7	71.1 ± 14.0	63.4 ± 12.4	0.025
Decrease in HbA _{1c} (%)	-1.0 ± 1.4	-2.0 ± 1.0	0.2 ± 0.7	<0.001
Decrease in HbA _{1c} (mmol/mol)	-12.0 ± 17.0	-22.7 ± 12.2	3.0 ± 9.7	<0.001
FPG (mmol/L)	11.1 ± 3.9	12.4 ± 3.6	9.4 ± 3.6	0.003
Triglycerides (mg/dL)	158.5 (36.0–683.0)	154.0 (36.0–683.0)	170.0 (72.0–331.0)	0.495
LDL cholesterol (mg/dL)	95.7 ± 36.0	99.4 ± 32.9	90.4 ± 39.4	0.338
GFR (mL/min/1.73 m ²)	79.9 ± 16.3	78.9 ± 16.5	81.3 ± 16.3	0.582
Pulmonary function data				
FVC (% of predicted)	77.8 ± 11.3	78.5 ± 12.6	76.9 ± 9.3	0.577
FEV1 (% of predicted)	76.5 ± 13.8	75.6 ± 15.3	77.6 ± 11.6	0.583
PEF (% of predicted)	80.1 ± 21.9	80.4 ± 21.6	80.5 ± 22.5	0.988
FEF _{25–75} (% of predicted)	65.8 ± 25.2	62.0 ± 27.2	71.3 ± 21.3	0.165
FEV1/FVC ratio	85.3 ± 14.0	88.3 ± 16.6	81.2 ± 8.0	0.053

Data are mean ± SD, median (range), or n (%). GFR, glomerular filtration rate using the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) equation.

regimen (25.0%), glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists (3.3%) plus oral agents, and basal insulin associated with GLP-1 (5.0%). No patient was treated with diet alone.

All subjects underwent treatment intensification to improve glycemic control according to our routine medical practice. At the end of the study, the proportion of patients receiving insulin therapy increased to 66.6%; 23.3% were treated with GLP-1 receptor agonists (10 of the 14 patients receiving GLP-1 in combination with insulin). None of the subjects continued receiving treatment comprising only diet or metformin.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS software (Statistics for Windows, version 20.0.; IBM, Armonk, NY). A normal distribution of the variables was established using the Kolmogorov-Smirnov test, and data are expressed as the mean ± SD, median (range), or percentage. A paired Student *t* test was used to compare the baseline data with those obtained at the end of follow-up, whereas

categorical variables were compared using the χ^2 test. The relationship between continuous variables was examined by the Pearson linear correlation test. A stepwise multivariate regression analysis was performed to explore the variables independently related to the absolute change of FEV1, FVC, PEF, and FEF_{25–75}. Variables significantly associated with changes in lung function in the bivariate analysis (i.e., age, baseline HbA_{1c}, and the absolute change in HbA_{1c}), together with clinically relevant variables with a potential impact on lung function (i.e., sex, BMI, smoking habit, and type 2 diabetes duration) were included in the analysis. All *P* values were based on a two-sided test of statistical significance. Significance was accepted at a level of *P* < 0.05.

RESULTS

The main clinical features and metabolic data of the study population are presented in Table 1. After a mean follow-up period of 80.0 ± 8.6 days, 35 patients (58.3%) were classified as good responders. In this group, HbA_{1c} had significantly decreased from 9.1 ± 1.2% to 7.1 ± 0.7%

(71.1 ± 14.0 to 48.3 ± 8.0 mmol/mol, *P* < 0.001). On the other hand, 25 patients (41.7%) were classified as nonresponders, with a mean change in HbA_{1c} of 0.2% (95% CI -0.1 to 0.3). Changes in BMI were not significant in either group after this follow-up period (*P* = 0.103 in good responders, *P* = 0.398 in nonresponders). Apart from a higher baseline HbA_{1c} (9.1 ± 1.2% vs. 8.4 ± 1.1%, *P* = 0.025) and FPG (224.1 ± 65.5 vs. 170.4 ± 66.0 mg/dL, *P* = 0.003) in the responder group, no other differences were observed between both groups. Baseline pulmonary parameters were also similar in either good responders or nonresponders.

Spirometric values (FVC, FEV1, PEF, FEF_{25–75}, and FEV1/FVC) did not change between baseline and the end of the study when the group of nonresponders was evaluated (Table 2). However, subjects who exhibited a significant improvement in their metabolic control also revealed a positive and significant impact in their FVC (78.5 ± 12.6 at baseline vs. 83.3 ± 14.7 at the end of study, *P* = 0.029), FEV1 (75.6 ± 15.3 vs. 80.9 ± 15.4,

Table 2—Evolution of the main pulmonary function parameters according to the response to the intensification of the antidiabetic treatment

	Baseline	3 months	Mean difference (95% CI)	P
Entire population (n = 60)		(n = 60)		
FVC (% predicted)	77.8 ± 11.3	80.8 ± 13.0	3.0 (0.3–5.6)	0.025
FEV1 (% predicted)	76.5 ± 13.8	79.5 ± 13.4	3.0 (0.5–5.5)	0.017
PEF (% predicted)	80.1 ± 21.9	86.4 ± 19.3	6.0 (1.8–10.2)	0.006
FEF _{25–75} (% predicted)	65.8 ± 25.2	66.5 ± 21.8	−0.7 (−4.3 to 5.7)	0.779
FEV1/FVC (% predicted)	85.3 ± 14.0	85.8 ± 12.4	0.5 (−2.5 to 3.6)	0.728
Nonobstructive defect	34 (56.6)	24 (40.0)		0.007
Abnormal FEV1	31 (51.6)	27 (40.0)		<0.001
Obstructive defect	4 (6.6)	4 (6.6)		1.000
HbA _{1c} (%)	8.8 ± 1.2	7.7 ± 1.2	−1.1 (−1.4 to −0.7)	<0.001
HbA _{1c} (mmol/mol)	67.9 ± 13.7	55.9 ± 15.4	−12.0 (−16.4 to −7.6)	<0.001
BMI (kg/m ²)	32.4 ± 6.1	32.2 ± 6.1	−0.1 (−0.4 to 0.1)	0.249
Waist circumference (cm)	112.0 ± 14.2	112.1 ± 14.1	0.1 (−1.0 to 1.1)	0.880
Bonora equation (cm ²)	253.2 ± 85.8	252.6 ± 85.4	−0.5 (−1.6 to 1.0)	0.273
CUN-BAE (%)	36.3 ± 9.0	36.4 ± 9.0	−0.2 (−0.5 to 0.1)	0.275
Good responders (n = 35)		(n = 35)		
FVC (% predicted)	78.5 ± 12.6	83.3 ± 14.7	4.7 (0.5–8.9)	0.029
FEV1 (% predicted)	75.6 ± 15.3	80.9 ± 15.4	5.2 (1.3–9.1)	0.010
PEF (% predicted)	80.4 ± 21.6	89.2 ± 21.0	8.8 (2.6–15.0)	0.007
FEF _{25–75} (% predicted)	62.0 ± 27.2	63.6 ± 23.3	1.6 (−6.2 to 9.5)	0.676
FEV1/FVC (% predicted)	88.3 ± 16.6	89.4 ± 14.4	1.1 (−4.1 to 6.3)	0.668
Nonobstructive defect	20 (57.1)	10 (28.5)		0.022
Abnormal FEV1	18 (51.4)	14 (40.0)		<0.001
Obstructive defect	2 (5.7)	3 (8.5)		0.166
HbA _{1c} (%)	9.1 ± 1.2	7.1 ± 0.7	−2.0 (−2.4 to −1.6)	<0.001
HbA _{1c} (mmol/mol)	71.1 ± 14.0	48.3 ± 8.0	−22.7 (−26.9 to −18.5)	<0.001
BMI (kg/m ²)	32.3 ± 6.4	31.9 ± 6.3	−0.4 (−0.8 to 0.0)	0.103
Waist circumference (cm)	112.1 ± 14.6	112.0 ± 14.5	−0.1 (−1.6 to 1.5)	0.941
Bonora equation (cm ²)	254.3 ± 89.0	253.8 ± 88.5	−0.5 (−2.0 to 1.0)	0.502
CUN-BAE (%)	36.2 ± 9.6	35.8 ± 9.5	−0.4 (−0.9 to 0.1)	0.126
Nonresponders (n = 25)		(n = 25)		
FVC (% predicted)	76.9 ± 9.3	77.4 ± 9.3	0.5 (−1.5 to 2.6)	0.586
FEV1 (% predicted)	77.6 ± 11.6	77.6 ± 9.8	0.0 (−2.2 to 2.1)	0.978
PEF (% predicted)	80.5 ± 22.5	82.5 ± 16.4	2.0 (−3.0 to 7.1)	0.413
FEF _{25–75} (% predicted)	71.3 ± 21.3	70.7 ± 19.3	−0.6 (−5.9 to 4.6)	0.800
FEV1/FVC (% predicted)	81.2 ± 8.0	80.9 ± 6.5	−0.2 (−2.4 to 1.9)	0.818
Nonobstructive defect	14 (56.0)	14 (56.0)		1.000
Abnormal FEV1	13 (52.0)	13 (52.0)		1.000
Obstructive defect	2 (8.0)	1 (4.0)		0.763
HbA _{1c} (%)	8.4 ± 1.1	8.6 ± 1.5	0.2 (−0.1 to 0.3)	0.159
HbA _{1c} (mmol/mol)	63.4 ± 12.4	66.5 ± 17.0	3.0 (−0.9 to 7.0)	0.159
BMI (kg/m ²)	32.5 ± 5.8	32.6 ± 5.9	0.1 (−0.1 to 0.4)	0.398
Waist circumference (cm)	111.9 ± 13.9	112.2 ± 13.8	0.2 (−1.3 to 1.8)	0.718
Bonora equation (cm ²)	251.6 ± 82.9	250.9 ± 82.7	−0.6 (−1.9 to 0.6)	0.327
CUN-BAE (%)	37.2 ± 8.3	37.3 ± 8.2	0.1 (−0.18 to 0.4)	0.412

Data are mean ± SD or n (%) unless otherwise indicated.

$P = 0.010$), and PEF (80.4 ± 21.6 vs. 89.2 ± 21.0 , $P = 0.007$) values. These changes were similar when pulmonary function was assessed in the entire population. In the control group, spirometric values did not change between baseline and after a follow-up period of 84.5 ± 36.3 days, similar to the group of nonresponders (Supplementary Table 1).

At the end of follow-up, 30 subjects were receiving insulin treatment (50.0%),

4 subjects were receiving GLP-1 receptor agonist treatment (6.6%), and 10 subjects were receiving treatment with insulin plus GLP-1 receptor agonist (16.6%). The spirometric measurements at baseline and after the metabolic improvement period in these three groups did not experience significant changes (Supplementary Table 2).

According to the GOLD criteria, almost one of every two patients at baseline showed a nonobstructive ventilatory

defect, which decreased significantly at the end of the intensification period (56.6% vs. 40.0%, $P = 0.007$). When these data were evaluated according to the response to antidiabetic treatment intensification, the improvement was only significant among good responders (57.1% vs. 28.5%, $P = 0.022$) (Table 2). Similarly, the percentage of subjects with an abnormal FEV1 value only decreased significantly among good responders (51.4% vs. 40.0%, $P < 0.001$).

Table 3—Correlations of the absolute changes in HbA_{1c} with changes in spirometric values obtained in the univariate analyses

	Entire population		Good responders		Nonresponders	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Δ FVC (% predicted)	-0.127	0.335	0.061	0.728	0.189	0.376
Δ FEV1 (% predicted)	-0.402	0.001	-0.370	0.029	0.243	0.264
Δ PEF (% predicted)	-0.348	0.006	-0.471	0.004	0.292	0.167
Δ FEF ₂₅₋₇₅ (% predicted)	-0.188	0.151	-0.335	0.049	0.274	0.196
Δ FEV1/FVC	-0.165	0.208	-0.409	0.015	0.135	0.539

Δ, absolute change.

Univariate analysis showed that the absolute decrease in HbA_{1c} was correlated to increases in FEV1 ($r = -0.402$, $P = 0.001$ in the entire population; $r = -0.370$, $P = 0.029$ in the responder group) and PEF ($r = -0.348$, $P = 0.006$ in the entire population; $r = -0.471$, $P = 0.004$ in the responder group) (Table 3). In addition, a similar correlation was observed between the absolute decrease in HbA_{1c} and increments in FEF₂₅₋₇₅ in the responder group ($r = -0.335$, $P = 0.049$). The rest of the correlations observed in the univariate analysis are displayed in Supplementary Table 3.

Finally, stepwise multivariate regression analysis showed that the absolute change in HbA_{1c} (but not age, sex, known years with type 2 diabetes, smoking status, absolute change in the BMI, and the baseline FEV1) independently predicted increased FEV1 ($R^2 = 0.174$) (Table 4). In addition, the absolute change in HbA_{1c}, together with baseline PEF, independently predicted changes in PEF ($R^2 = 0.309$). However, the known duration of type 2 diabetes, but not the amelioration of HbA_{1c}, was related to changes in FEF₂₅₋₇₅.

CONCLUSIONS

To the best of our knowledge, this is the first study to provide evidence that spirometric maneuvers in patients with type 2 diabetes exhibit significant amelioration after a short improvement in glycemic control. The favorable change in the spirometric parameters was present only in the group of patients who achieved a final reduction of their HbA_{1c} >0.5%, reinforcing the idea that the lungs should be considered as an end target of chronic hyperglycemia. Interestingly, the most sensitive spirometric parameters for this rapid amelioration

of metabolic control were associated with intrapulmonary airway caliber and neuromuscular integrity (19,20). Our data, obtained from patients without known pulmonary disease, also suggest that the duration of type 2 diabetes is related with a more irreversible impact in distal obstruction (21). It should be noted that in our study, the group of "good responders" experienced a 6.4% increase in their FEV1 after the 3-month period of metabolic improvement. In the Fremantle Diabetes Study (6), a 10% decrease in FEV1 was associated with a 12% increase in all-cause mortality. Therefore, it seems reasonable to postulate that the impact of the improvement of glycemic control on pulmonary function could have positive clinical consequences. However, larger studies and with longer follow-up are needed to examine this crucial point.

The bronchiolar surfactant layer is involved in maintaining airway stability and caliber, and, when damaged, surfactant proteins migrate into the bloodstream from the alveolar space (22). In this way, the underlying deficit in GLP-1 in type 2 diabetes could be involved in the impairment of airway caliber. The GLP-1 receptor is abundant in the lungs, and it has played a role in the stimulation of pulmonary surfactant production by type II alveolar cells in experimental studies (23,24). In fact, in a rat model with streptozotocin-induced diabetes, the reduced level of surfactant proteins was restored after the administration of liraglutide, a GLP-1 receptor agonist (25). López-Cano et al. (4) have recently communicated how serum concentrations of surfactant protein D are independently associated with an abnormal FEV1 level in obese subjects with type 2 diabetes, suggesting its measurement for identifying patients requiring a

pulmonary function examination. Therefore, the potential pulmonary benefit of incretin-based therapies seems particularly relevant, and a clinical trial aimed at answering this question is ongoing (clinical trial reg. no. NCT02889510, ClinicalTrials.gov). However, in our study, antidiabetic therapy with GLP-1 receptor agonist was added only in nine patients, and no conclusion could be obtained.

The role of other antidiabetic drugs in lung function remains unclear, since most studies are cross-sectional, which precludes the establishment of any causal links. In the Copenhagen City Heart Study, which comprised 323 subjects with type 2 diabetes and 68 patients with type 1 diabetes, lung injury was slightly more pronounced in those subjects treated with insulin in comparison with those treated with oral agents or diet (26). Although this finding might suggest a deleterious effect of insulin, it is more reasonable to attribute this relationship to the severity and duration of diabetes rather than to the insulin itself. In fact, type II alveolar cells also express insulin receptors that favor surfactant synthesis (27). In our study, the number of years since the time of type 2 diabetes diagnosis was independently related to changes in FEF₂₅₋₇₅ in the multivariate analysis.

The contribution of IR in initiating lung abnormalities also deserves attention. First, lung function measures were inversely associated with IR in the British Women's Heart and Health Study (28). In addition, IR was recognized as an independent predictor of altered airway resistance in morbidly obese women without diabetes (29). In a cross-sectional study investigating 196 patients, Vargas et al. (30) evaluated pulmonary function among those receiving metformin or secretagogues. After adjustment for metabolic control and the duration of the disease, the metformin group showed significantly lower differences from the expected values of FVC compared with those treated with secretagogues. In addition, the beneficial effect of metformin on sleep breathing disorders through its capacity to reduce the IR has also been documented. In nonobese rats, metformin administration not only prevented but also reversed the development of apnea episodes (31). In our study, the role of insulin-sensitizer therapies on the respiratory parameters

Table 4—Variables independently related to changes in spirometric measurements in the multiple regression analysis (stepwise method)

	β	Beta 95% CI	P
Δ FVC			
Age (years)	0.336	0.485 (0.125–0.844)	<0.001
Δ BMI (kg/m ²)	–0.185		0.141
Baseline FVC (% predicted)	–0.113		0.382
Known type 2 diabetes duration (years)	–0.105		0.414
Sex	–0.079		0.535
Δ HbA _{1c} (%)	–0.059		0.680
Smoking status*	0.051		0.695
Baseline HbA _{1c} (%)	0.005		0.971
Constant		–25.890 (–47.021 to –4.760)	0.017
$R^2 = 0.113$			
Δ FEV1			
Δ HbA _{1c} (%)	–0.418	–2.172 (–3.424 to –0.858)	0.001
Baseline FEV1 (% predicted)	–0.218		0.071
Baseline HbA _{1c} (%)	0.199		0.180
Δ BMI (kg/m ²)	–0.156		0.201
Sex	–0.080		0.514
Smoking status*	–0.083		0.595
Age (years)	–0.064		0.597
Known type 2 diabetes duration (years)	0.013		0.914
Constant		–0.178 (–2.392 to 2.036)	0.873
$R^2 = 0.175$			
Δ PEF			
Baseline PEF (% predicted)	–0.451	–0.287 (–0.430 to –0.145)	<0.001
Δ HbA _{1c} (%)	–0.308	–3.264 (–5.441 to –1.088)	0.004
Baseline HbA _{1c} (%)	0.199		0.148
Smoking status*	0.123		0.349
Sex	0.105		0.349
Known type 2 diabetes duration (years)	0.085		0.449
Δ BMI (kg/m ²)	–0.082		0.468
Age (years)	–0.045		0.687
Constant		24.592 (12.289–36.893)	<0.001
$R^2 = 0.323$			
ΔFEF_{75–75}			
Baseline FEF _{75–75} (% predicted)	–0.510	–0.371 (–0.531 to –0.210)	<0.001
Age (years)	–0.327	–0.934 (–1.555 to –0.313)	0.004
Known type 2 diabetes duration (years)	0.273	0.564 (0.109–1.020)	0.016
Δ HbA _{1c} (%)	–0.166		0.118
Δ BMI (kg/m ²)	–0.172		0.120
Baseline HbA _{1c} (%)	0.133		0.214
Smoking status*	–0.059		0.594
Sex	–0.050		0.647
Constant		70.843 (35.251–106.435)	<0.001
$R^2 = 0.403$			

β , standardized coefficient; Beta, nonstandardized coefficient; Δ , absolute change. *Never smokers vs. former and past smokers.

seem negligible because neither metformin nor thiazolidinediones were added to treatment during follow-up. The double effect of weight loss on the amelioration of lung function and IR is an important confounding factor when evaluating the effect of treatment intensification in patients with type 2 diabetes. We have tried to avoid this by excluding patients who experienced a BMI reduction

≥ 2.0 kg/m² during the study follow-up. In addition, in the multivariate regression analysis, the absolute change in HbA_{1c} independently predicted increased FEV1. Therefore, our data support the independent and deleterious impact of type 2 diabetes in lung function tests.

In addition, data from the current study reinforce the theory that diabetes not only influence airway caliber, as also

the nonobstructive pattern was highly prevalent in the study population and significantly decreased with the improvement of metabolic control. Although measurements of the FEV1 and PEF are similar, the interpretation may differ, either in repeatability or in the interpretation of what is being measured, and their values cannot be interchanged with certainty (19). The PEF represents a direct measurement of airway obstruction, but it is also an index of explosive abdominal and intercostal muscle strength as well as reflecting the elastic recoil of the lung and chest wall (19,20). In this way, the lungs are rich in collagen and elastin fibers, which are crucial proteins of the extracellular matrix, and might be involved in the development of a non-obstructive pulmonary defect. Thus, it has been suggested that nonenzymatic glycosylation of these proteins may contribute to lung damage in chronic hyperglycemia. Previous data evaluated the potential association between advanced glycation end products (AGEs) and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease, in which higher skin AGE deposition and plasma AGE concentration had been reported (32). Recently, this relation also has been assessed in 1,924 Caucasian subjects without pulmonary disease according to the presence of glucose abnormalities (33). This cross-sectional study demonstrated that skin autofluorescence, a surrogate measurement of AGE, was related to a significant decrease in FVC and FEV1 values, which was aggravated among subjects with type 2 diabetes (33).

There are some potential limitations that should be considered in evaluating the results of our study. First, we evaluated a relatively small number of patients with type 2 diabetes, those willing to participate and those with low baseline pulmonary function, which means that no conclusive clinical consequences can be inferred to the general population of patients with type 2 diabetes. However, the patients included in the study were carefully selected, with confounding factors associated with lung function, such as weight changes, being avoided, and a control group of nonresponders being introduced. Therefore, it could not be argued that after a first experience with spirometric evaluation, subjects became better at performing

the second spirometric assessment. Second, we did not have specific measurements of the physical exercise performed during follow-up, and, therefore, a potential bias related to the improvement of lung function due to increased cardiorespiratory fitness cannot be ruled out. However, the general information on lifestyle measures given to the subjects with diabetes were the same in "responders" and "nonresponders," so that it is unlikely to have had any influence in the results. Third, our study provides evidence only of the beneficial effect of short-term glycemic improvement on functional lung parameters, and long-term studies to confirm our findings seem warranted.

In conclusion, a short-term improvement in glycemic control was accompanied by positive changes in spirometric maneuvers in patients with type 2 diabetes. In addition, the improvement of metabolic control was mainly associated with central airway caliber and explosive muscle strength measurements. Although the mechanisms are not yet fully understood, our results draw attention to the need for strategies for identifying patients with type 2 diabetes who are more vulnerable for pulmonary involvement. Additional studies with a wide range of patients with type 2 diabetes and a longer intervention period are needed to confirm the amelioration of lung function after glycemic optimization.

Funding. This study was supported by grants from the Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigación Sanitaria, PI 12/00803 and PI 15/00260), European Union, European Regional Development Fund (Fondo Europeo de Desarrollo Regional, FEDER, "Una manera de hacer Europa"), Fundación Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), and Menarini Spain S.A. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) and CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES) 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.

Duality of Interest. No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

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

draft of the manuscript. C.L.-C., M.H., and F.R. recruited patients, collected the data, and contributed to the discussion. P.C. collected and analyzed the data and contributed to the discussion. C.H. and R.S. designed the study, supervised the statistical analysis, interpreted the data, critically revised the draft of the manuscript, and had final approval of the version for publication. A.L. designed the study, supervised the research, analyzed and interpreted the data, and wrote the manuscript. A.L. is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

References

- van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, Schols AMWJ. Pulmonary function in diabetes: a meta-analysis. *Chest* 2010;138:393-406
- Lecube A, Sampol G, Muñoz X, Hernández C, Mesa J, Simó R. Type 2 diabetes impairs pulmonary function in morbidly obese women: a case-control study. *Diabetologia* 2010;53:1210-1216
- Lecube A, Simó R, Pallayova M, et al. Pulmonary function and sleep breathing: two new targets for type 2 diabetes care. *Endocr Rev* 2017;38:550-573
- López-Cano C, Lecube A, García-Ramírez M, et al. Serum surfactant protein D as a biomarker for measuring lung involvement in obese patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:4109-4116
- Barrett-Connor E, Frette C. NIDDM, impaired glucose tolerance, and pulmonary function in older adults. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1996;19:1441-1444
- Davis WA, Knuijan M, Kendall P, Grange V, Davis TM; 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
- Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:911-916
- 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
- Davis TM, Knuijan M, Kendall P, Vu H, Davis WA. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:153-159
- Lecube A, Sampol G, Lloberes P, et al. Diabetes is an independent risk factor for severe nocturnal hypoxemia in obese patients. A case-control study. *PLoS One* 2009;4:e4692
- Lecube A, Crudin A, Sampol G, Valladares S, Hernández C, Simó R. Effect of glycemic control on nocturnal arterial oxygen saturation: a case-control study in type 2 diabetic patients. *J Diabetes* 2015;7:133-138
- Brazzale DJ, Pretto JJ, Schachter LM. Optimizing respiratory function assessments to elucidate the impact of obesity on respiratory health. *Respirology* 2015;20:715-721

- 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
- Pakhale S, Baron J, Dent R, Vandemheen K, Aaron SD. Effects of weight loss on airway responsiveness in obese adults with asthma: does weight loss lead to reversibility of asthma? *Chest* 2015;147:1582-1590
- Gómez-Ambrosi J, Silva C, Catalán V, et al. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care* 2012;35:383-388
- Bonora E, Micciolo R, Ghiatas AA, et al. 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
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al.; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-338
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, 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
- Ruffin R. Peak expiratory flow (PEF) monitoring. *Thorax* 2004;59:913-914
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-968
- Hartl D, Griesse M. Surfactant protein D in human lung diseases. *Eur J Clin Invest* 2006;36:423-435
- Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting. *J Nucl Med* 2007;48:736-743
- Vara E, Arias-Díaz J, García C, Balibrea JL, Blázquez E. Glucagon-like peptide-1(7-36) amide stimulates surfactant secretion in human type II pneumocytes. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:840-846
- Romani-Pérez M, Outeirino-Iglesias V, Moya CM, et al. 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 2 diabetes rats. *Endocrinology* 2015;156:3559-3569
- Lange P, Groth S, Kastrup J, et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur Respir J* 1989;2:14-19
- Shapiro DL, Livingston JN, Maniscalco WM, Finkelstein JN. Insulin receptors and insulin effects on type II alveolar epithelial cells. *Biochim Biophys Acta* 1986;885:216-220
- 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
- Lecube A, Sampol G, Muñoz X, Lloberes P, Hernández C, Simó R. Insulin resistance is related to impaired lung function in morbidly obese women: a case-control study. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:639-645

30. Vargas HA, 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
31. Ramadan W, Dewasmes G, Petitjean M, et al. Sleep apnea is induced by a high-fat diet and reversed and prevented by metformin in non-obese rats. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:1409–1418
32. Hoonhorst SJ, Lo Tam Loi AT, Hartman JE, et al. Advanced glycation end products in the skin are enhanced in COPD. *Metabolism* 2014;63:1149–1156
33. Sánchez E, Lecube A, Betriu À, et al.; ILERVAS Project. Subcutaneous advanced glycation end-products and lung function according to glucose abnormalities: The ILERVAS Project. *Diabetes Metab.* 13 April 2018 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.diabet.2018.04.00210.1016/j.diabet.2018.04.002

Estudio 4

Valorar el efecto que ejerce la mejoría del control glucémico sobre la respiración nocturna durante el sueño en pacientes con DM tipo 2: el estudio *Candy Dreams*.

Gutiérrez-Carrasquilla L, López-Cano C, Sánchez E, Barbé F, Dalmases M, Hernández M, Campos A, Gaeta A.M, Carmona P, Hernández C, Simó R, Lecube A. Effect of glucose improvement on nocturnal sleep breathing parameters in patients with type 2 diabetes: The Candy Dreams Study. J Clin Med. 2020; 9: 1022.

DOI: 10.3390/jcm9041022

Factor de impacto (JCR 2018): 5,688 (1^{er} Decil).

RESUMEN

Diferentes estudios han mostrado cómo la DM tipo 2 contribuye al desarrollo de trastornos respiratorios durante el sueño, caracterizados por la fragmentación del sueño y la hipoxia intermitente. De hecho, los sujetos con DM tipo 2 exhiben respuestas ventilatorias atípicas y reducidas ante la hipoxia isocápnic, siendo incapaces de responder de manera homeostática a un desafío hipóxico. Es así como el *estudio Sweet Sleep* mostró cómo el índice de apnea-hipopnea (IAH) en pacientes con DM tipo 2 se caracterizaba por una reducción de los episodios de hipoapneas y un aumento de los episodios de apnea en comparación con los sujetos sin diabetes, lo que resulta en un patrón respiratorio de mayor gravedad durante el sueño. En consecuencia, los pacientes con DM tipo 2 pasan de tres a cuatro veces más tiempo de sueño con una saturación de oxígeno por debajo del 90% (CT90) que la población sin diabetes. Además, la DM tipo 2 es un factor de riesgo independiente de somnolencia diurna excesiva y casi dos de cada tres pacientes se clasifican como "mal durmientes". Este es un hallazgo crucial porque la hipoxemia y la fragmentación del sueño relacionadas con el sueño provocan hiperactividad simpática, disfunción endotelial, un perfil lipídico aterogénico y aumento de la presión arterial, factores que pueden contribuir al aumento del riesgo cardiovascular detectado en la DM tipo 2. La resistencia a la insulina, la hiperglucemia crónica, la inflamación de bajo grado y la resistencia a la leptina en el control respiratorio central podrían actuar como mediadores para el desarrollo de trastornos respiratorios durante el sueño en la DM tipo 2. Además, la presencia de algún grado de neuropatía autonómica diabética, con impotencia para responder adecuadamente a las reducciones del flujo aéreo durante el sueño, también se ha implicado en esta relación.

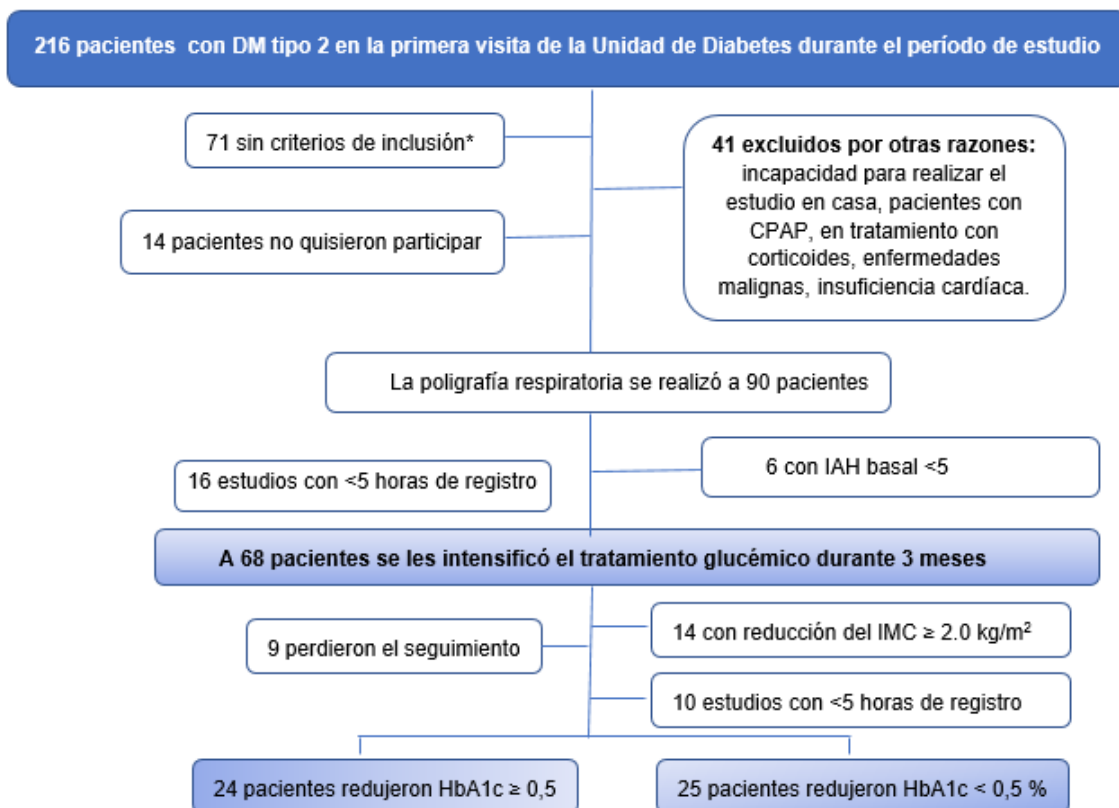
El impacto de la mejoría del control glucémico sobre los trastornos respiratorios durante el sueño solo ha sido parcialmente examinado. Así, en un estudio de casos y controles en el que participaron 30 pacientes con DM tipo 2 y 10 sujetos control, tras una estancia hospitalaria de cinco días para la optimización del control glucémico, se objetivó una reducción significativa de los episodios de desaturación de oxígeno nocturna. Sin embargo, se desconoce si una optimización a más largo plazo en el control glucémico ejercerá también una mejoría en los parámetros de respiración durante el sueño. En este contexto, los cambios en el peso corporal aparecen como un importante factor de confusión, ya que la obesidad abdominal es el principal factor de riesgo de la apnea obstructiva del sueño y las reducciones moderadas de peso se asocian con marcadas reducciones del IAH.

Con el objetivo de profundizar en este tema, presentamos un estudio de intervención dirigido a examinar si la mejora del control metabólico durante un período de casi cuatro meses en pacientes con DM tipo 2 conduce a cambios significativos en los parámetros de respiración

durante el sueño. Para minimizar el efecto de confusión de la pérdida de peso, excluimos aquellos sujetos que durante el trimestre redujeron su IMC $\geq 2,0$ kg/m².

El estudio examinó un total de 216 sujetos caucásicos con DM tipo 2 en su visita inicial al Hospital de Día de Diabetes, entre abril de 2018 y septiembre de 2019. En la **Figura 1** se muestra el diagrama de flujo seguido hasta la selección de los 90 participantes a los que se realizó una poligrafía cardiorrespiratoria domiciliaria. De éstos, solo aquellos con un IAH ≥ 5 eventos por hora y un tiempo de registro ≥ 5 horas fueron invitados a repetir el estudio domiciliario tras un período de casi cuatro meses durante el que se intensificó el control glucémico. Además, con el fin de minimizar la influencia de la pérdida de peso en los resultados se excluyó a los pacientes que experimentaron una reducción de su IMC $> 2,0$ kg/m².

Figura 1: Diagrama de flujo para ilustrar la selección de la población de estudio.



***Criterios de inclusión:** edad entre 40 y 70 años; IMC < 40 kg/m²; HbA1c $\geq 7,5$ % (58 mmol/mol); ausencia de historia médica de enfermedad pulmonar y DM tipo 2 de al menos 5 años desde el diagnóstico. DM tipo 2: Diabetes tipo 2; CPAP: continuous positive airway pressure; IAH: índice de apnea-hipopnea; ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva; IMC: Índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glicosilada.

En total, se incluyeron 35 pacientes en el estudio. De forma arbitraria, aquellos con una reducción de su HbA1c $\geq 0,5\%$ fueron considerados “buenos respondedores” ($n=24$), mientras que 11 pacientes en los que el descenso en la HbA1c fue menor se consideraron “no respondedores”. Un grupo control de 9 sujetos sanos, sin DM tipo 2 ni enfermedad pulmonar, fue reclutado entre mayo de 2019 y septiembre de 2019 entre los familiares de pacientes y empleados de nuestra institución.

Junto al estudio del sueño utilizando una poligrafía cardiorrespiratoria no asistida (*Embletta; ResMed, Madrid, España*), se estimó la grasa corporal total y la grasa visceral abdominal mediante el Estimador de adiposidad corporal de la Clínica Universidad de Navarra (CUN-BAE) y la ecuación propuesta por Bonora y col., respectivamente. Una apnea se definió como una disminución en el flujo de aire basal del 90 % previo al evento con una duración de al menos 10 segundos. La hipoapnea se definió como una reducción $\geq 30\%$ en el trazado de la cánula nasal con respecto al valor inicial con una duración de al menos 10 segundos y asociada con una caída en la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) $\geq 3\%$. El IAH se caracterizó como la suma de apneas más hipoapneas registradas durante el estudio por hora de tiempo de seguimiento. De acuerdo con los criterios de la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño, el síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS) se definió como un IAH ≥ 5 eventos / hora, y los pacientes se dividieron en no SAHOS (IAH < 5 eventos / hora), SAHOS leve (IAH entre 5 y 15 eventos / hora), SAHOS moderada (IAH entre 15 y 30 eventos / hora) y SAHOS grave (IAH > 30 eventos / hora). Se evaluaron cinco medidas de saturación de oxígeno: el porcentaje acumulado de tiempo con saturaciones de oxígeno por debajo del 90 % (CT90), el índice de desaturación de oxígeno al 3% (ODI 3 %) y las saturaciones basal, media y mínima. También se evaluó el grado de somnolencia mediante la Escala de Somnolencia de Epworth. De forma basal, no se observaron diferencias en los parámetros respiratorios nocturnos entre el grupo de buenos respondedores y el de no respondedores (**Tabla 1**).

Tabla 1. Principales características de los participantes en el estudio, de acuerdo con su respuesta a la intensificación del tratamiento antidiabético.

	Todos los participantes	Buenos respondedores	No respondedores	P
n	35	24	11	-
Datos clínicos				
Hombres, n (%)	22 (62,8)	15 (62,5)	7 (63,6)	0,626
Edad (años)	55,6 ± 7,4	56,5 ± 7,1	53,6 ± 8,2	0,294
IMC (Kg/m ²)	35,1 ± 4,5	34,5 ± 4,6	36,3 ± 4,3	0,282
Datos del sueño				
IAH (eventos por hora)	28,5 (6,5 a 95,0)	26,1 (8,6 a 95,0)	31,4 (6,5 a 63,2)	0,334
CT90 (%)	12,0 (0,0 a 87,9)	13,3 (0,4 a 69,0)	11,8 (0,0 a 87,8)	0,847
SaO ₂ (%) basal	97,8 ± 1,1	97,7 ± 1,0	98,0 ± 1,5	0,611
ODI 3% (eventos por hora)	40,3 ± 24,0 91,4	37,6 ± 21,2	40,3 ± 21,9	0,468
SaO ₂ (%) nocturna promedio	± 2,1	91,2 ± 1,8	92,0 ± 2,7	0,409
SaO ₂ (%) Mínima nocturna	75,3 ± 9,4	76,0 ± 10,0	73,3 ± 7,8	0,504
Cuestionario Epworth	5,8 ± 3,5	5,7 ± 3,3	6,1 ± 4,1	0,733

Los datos son la media ± desviación standard (DE), mediana (rango) o n (porcentaje). IAH: índice de apnea-hipopnea; CT90: tiempo de registro con saturación de oxígeno por debajo del 90%; ODI: índice de desaturación de oxígeno; SaO₂: saturación arterial de oxígeno.

Durante los tres meses de intervención, todos los participantes siguieron una dieta equilibrada y normocalórica con cantidades moderadas de carbohidratos (45% de la ingesta energética total, aproximadamente). Todos los sujetos se sometieron a intensificación del tratamiento de acuerdo con nuestra práctica clínica habitual. De forma basal, los pacientes con DM tipo 2 estaban con los siguientes tratamientos: sólo con metformina (11,4 %), metformina con otros agentes orales (22,9 %), sólo insulina basal o con un régimen de bolo basal (25,7 %), análogo del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) con otros agentes orales (5,7 %) e insulina basal asociada a GLP-1 (8,6 %). Al final del estudio, la proporción de pacientes con pauta de insulina había aumentado al 37,8 %, el 51,4 % seguían tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 (12 de los 18 pacientes en combinación con insulina) y solo el 11,4 % seguían con terapia oral.

Así, tras un período de seguimiento de 113,2 ± 10,2 días, 24 de los 35 pacientes (68,5%) fueron clasificados como “buenos respondedores” (descenso HbA1c ≥0,5 %), disminuyendo la HbA1c de 8,8 ± 0,9 a 7,3 ± 0,6 % (73,4 ± 9,9 a 56,9 ± 6,9 mmol / mol; $p < 0,001$). Por el contrario, los 11 pacientes (31,4%) no respondedores experimentaron un cambio medio en la HbA1c del 0,3% (**Tabla 2**).

Los sujetos que mostraron una mejora significativa en su control metabólico también revelaron un impacto positivo y significativo en el IAH [26,1 (8,6 a 95,0) eventos / hora al inicio vs. 20,0 (4,0 a 62,4) eventos / hora al final del estudio; $p = 0,002$], en el CT90 [13,3 (0,4 a 69,0)

% al inicio vs. 8,1 (0,4 a 71,2) % al final del estudio; $p=0,002$] y ODI 3% [$37,6 \pm 21,2$ vs. $28,6 \pm 19,5$; $p<0,001$] (**tabla 2**). Estos cambios se lograron sin modificaciones significativas en el IMC, la circunferencia de la cintura o del cuello, la grasa corporal total ni la adiposidad abdominal. Se observaron resultados similares cuando se evaluaron los parámetros de respiración nocturna durante el sueño en toda la población, pero desaparecieron cuando se evaluó el grupo de no respondedores.

Tabla 2. Evolución de los principales parámetros respiratorios del sueño nocturno según la respuesta a la intensificación del tratamiento antidiabético.

	Basal	Fin del estudio	Intervalo de confianza (IC 95%)	p
Toda la población (n=35)				
IAH (eventos/hora)	28,5 (6,5 a 95,0)	24,0 (4,0 a 62,4)	-	0,022
CT90 (%)	12,0 (0,0 a 87,8)	8,2 (0,0 a 71,2)	-	<0,001
Epworth	5,7 \pm 3,5	4,9 \pm 2,8	-0,8 (-1,4 a -0,1)	0,018
ODI 3% (eventos/hora)	40,3 \pm 21,9	33,7 \pm 22,1	-6,5 (-11,2 a -1,8)	0,007
SaO ₂ basal (%)	97,8 \pm 1,2	98,1 \pm 1,4	0,3 (-0,4 a 1,0)	0,477
SaO ₂ promedio (%)	91,4 \pm 2,1	91,6 \pm 2,4	0,2 (-0,4 a 0,9)	0,674
SaO ₂ mínima (%)	75,5 \pm 9,5	75,0 \pm 12,0	-0,5 (-3,0 a 1,9)	0,374
HbA1c (%)	8,8 \pm 0,9	7,8 \pm 1,0	-0,9 (-1,3 a -0,5)	<0,001
IMC (kg/m ²)	35,1 \pm 4,5	35,0 \pm 4,5	-0,05 (-0,2 a 0,1)	0,665
Circumf. de cintura (cm)	116,3 \pm 12,4	116,2 \pm 12,3	-0,0 (-1,3 a 1,1)	0,892
Circumf. de cuello (cm)	41,9 \pm 3,8	41,7 \pm 3,9	-0,2 (-0,5 a 0,1)	0,188
CUN-BAE (%)	41,4 \pm 6,7	41,4 \pm 6,7	-0,0 (-0,3 a 0,2)	0,705
Ecuación Bonora (cm ²)	272,4 \pm 79,4	273,9 \pm 80,4	1,5 (-5,2 a 8,2)	0,652
Buenos respondedores (n=24)				
IAH (eventos/hora)	26,1 (8,6 a 95,0)	20,0 (4,0 a 62,4)	-	0,002
CT90 (%)	13,3 (0,4 a 69,0)	8,1 (0,4 a 71,2)	-	0,002
ODI 3% (eventos/hora)	37,6 \pm 21,2	28,6 \pm 19,5	-10,1 (-14,9 a -5,3)	<0,001
Epworth	5,4 \pm 3,1	4,7 \pm 2,5	-0,7 (-1,6 a 0,1)	0,083
SaO ₂ basal (%)	97,8 \pm 1,1	98,0 \pm 1,6	0,2 (-0,7 a 1,2)	0,565
SaO ₂ promedio (%)	91,2 \pm 1,9	91,4 \pm 2,4	0,2 (-0,7 a 1,1)	0,592
SaO ₂ mínima (%)	76,3 \pm 10,2	76,7 \pm 11,3	0,3 (-2,2 a 3,0)	0,765
HbA1c (%)	8,8 \pm 0,9	7,3 \pm 0,6	-1,5 (-1,8 a -1,2)	<0,001
IMC (kg/m ²)	34,5 \pm 4,6	34,4 \pm 4,6	-0,1 (-0,4 a 0,2)	0,504
Circumf. de cintura (cm)	115,7 \pm 12,8	115,7 \pm 12,8	0,0 (-1,1 a 1,1)	0,994
Circumf. de cuello (cm)	41,4 \pm 4,0	41,2 \pm 4,1	-0,1 (-0,5 a 0,2)	0,366
CUN-BAE (%)	40,9 \pm 6,6	40,8 \pm 6,7	-0,1 (-0,4 a 0,2)	0,568
Ecuación Bonora (cm ²)	270,7 \pm 80,5	273,9 \pm 80,4	1,5 (-5,2 a 8,2)	0,652

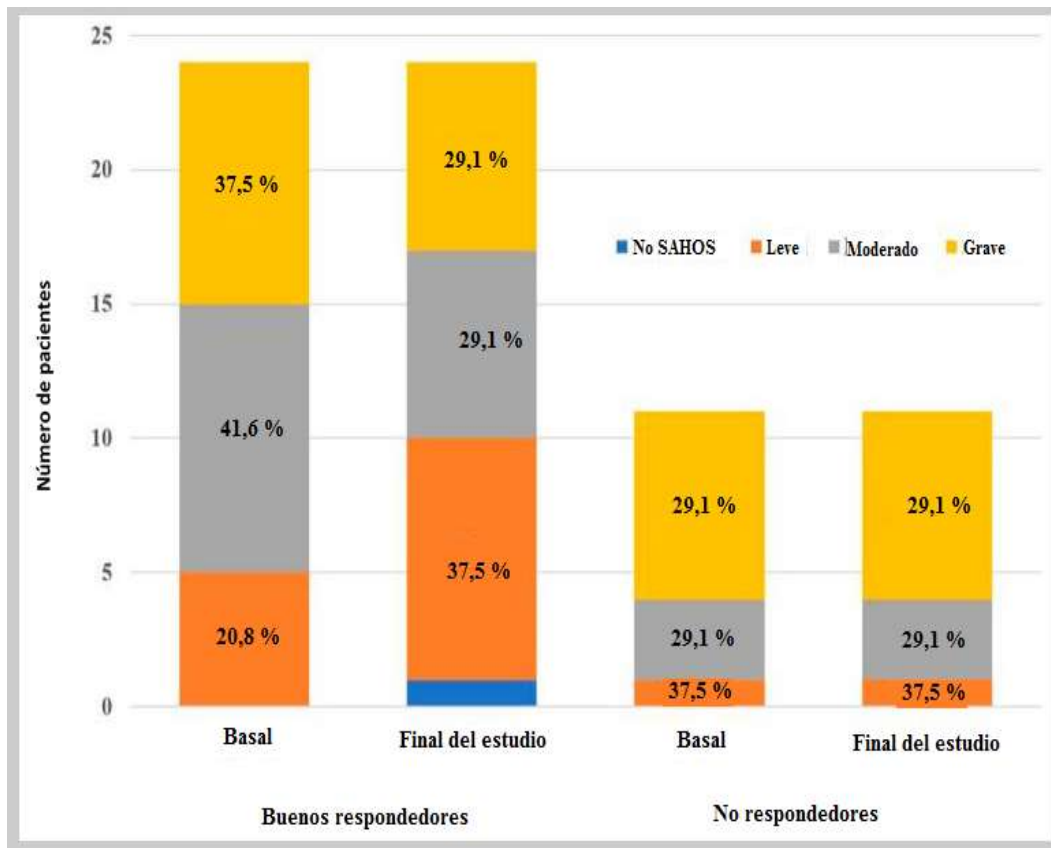
No respondedores (n=11)	Basal	Fin del estudio	Intervalo de confianza (IC 95%)	p
IAH (eventos/hora)	31,4 (6,5 a 63,2)	41,4 (5,2 a 58,5)	-	0,722
CT90 (%)	11,8 (0,0 a 87,8)	10,9 (0,0 a 51,5)	-	0,138
ODI 3% (eventos/hora)	43,6 ± 24,0	44,6 ± 24,2	-0,0 (-9,0 a 11,0)	0,839
Epworth	6,1 ± 4,1	5,2 ± 3,4	-0,9 (-2,1 a 0,3)	0,127
SaO ₂ basal (%)	98,0 ± 1,5	98,4 ± 0,7	0,4 (-0,9 a 1,8)	0,482
SaO ₂ promedio (%)	92,0 ± 2,7	92,2 ± 2,3	0,2 (-0,7 a 1,2)	0,563
SaO ₂ mínima (%)	73,3 ± 7,8	70,5 ± 13,5	-2,8 (-9,7 a 4,0)	0,357
HbA1c (%)	8,6 ± 0,9	8,9 ± 0,8	0,3 (-0,0 a 0,7)	0,061
IMC (kg/m ²)	36,3 ± 4,3	36,4 ± 4,3	0,0 (-0,3 a 0,4)	0,725
Circumf. de cintura (cm)	117,4 ± 12,2	117,1 ± 11,7	-0,2 (-3,7 a 3,1)	0,864
Circumf. de cuello (cm)	43,1 ± 3,3	42,7 ± 3,4	-0,3 (-1,2 a 0,4)	0,363
CUN-BAE (%)	42,5 ± 7,0	42,5 ± 6,8	0,0 (-0,3 a 0,4)	0,726
Ecuación Bonora (cm ²)	275,9 ± 80,7	277,2 ± 79,9	1,3 (-17,0 a 19,7)	0,875

Los datos son media ± desviación estándar (DE), mediana (rango) o n (porcentaje). IAH: índice de apnea hipopnea; CT90: tiempo de registro con saturación de oxígeno por debajo del 90%; ODI: índice de desaturación de oxígeno; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; HbA1c; hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra-Estimador de adiposidad corporal.

En el grupo de control, tras un período de seguimiento de 151,9 ± 35,1 días, no se observaron cambios ni en el IAH [15,1 (6,3 a 25,9) vs. 15,3 (3,2 a 51,5) eventos / hora; $p=0,594$] ni el CT90 [0,2 (0,0 a 2,1) vs. 0,4 (0,0 a 15,0) %; $p=0,093$], de forma similar al resultado observado en el grupo de no respondedores.

Es importante destacar que, desde el inicio hasta el final del estudio, el porcentaje de pacientes con SAHOS leve aumentó del 20,8% al 37,5 % en el grupo de buenos respondedores, mientras que el porcentaje de SAHOS moderada y grave disminuyó del 41,6% y 37,5% al 29,1% y 29,1%, respectivamente ($p=0,040$) (**Figura 2**). Sin embargo, no se produjeron cambios en el número de pacientes en cada clasificación de SAHOS entre el grupo de no respondedores.

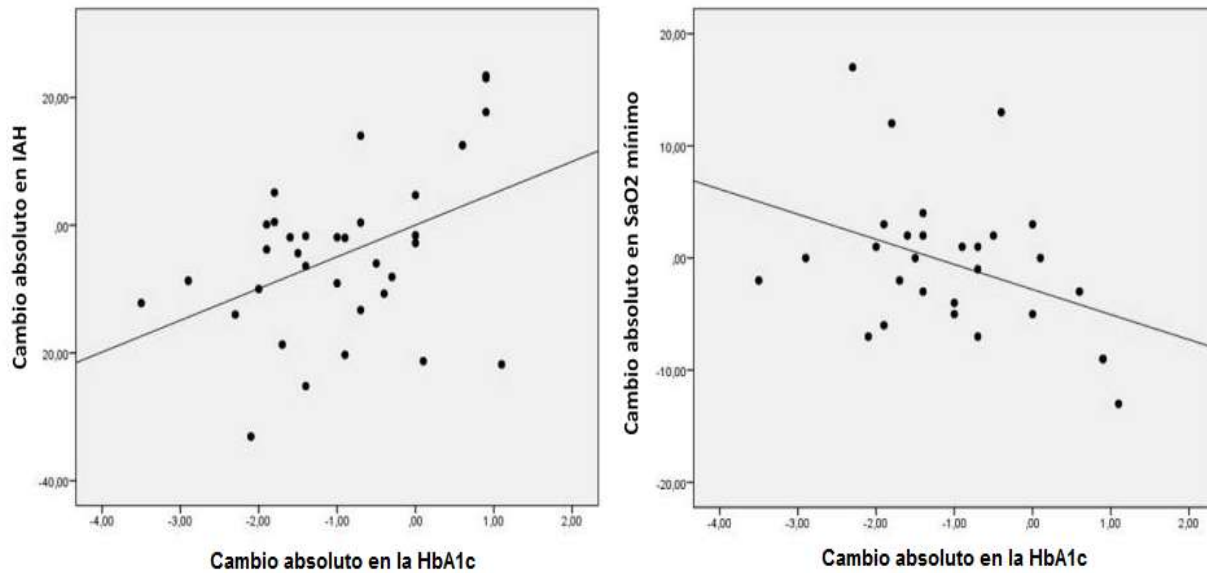
Figura 2. Distribución de pacientes incluidos en el estudio con diabetes tipo 2 y síndrome de apnea hipoapnea del sueño. Distribuidos según el grupo (buenos respondedores y no respondedores) al inicio y después del período de intensificación del control glucémico.



SAHOS: Síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño.

En toda la población, el análisis univariado mostró que la disminución absoluta de HbA1c desde el inicio hasta el final del estudio se correlacionó con disminuciones significativas en el IAH ($r=0,358$; $p=0,035$) e incrementos en la SaO₂ mínima alcanzada durante el tiempo nocturno ($r=-0,386$; $p=0,039$) (**Figura 3**).

Figura 3. Diagrama de dispersión que muestra la correlación lineal entre cambios absolutos en hemoglobina glicosilada (HbA1c) y cambios absolutos en el índice de apnea-hipopnea (IAH) y la saturación de oxígeno arterial mínima durante el tiempo de registro (CT90).



Al final del seguimiento, 13 pacientes estaban en tratamiento con insulina, 6 con agonistas del receptor de GLP-1 y 12 recibían tratamiento con insulina más un agonista del receptor de GLP-1. Las mediciones del sueño nocturno al inicio y después del período de mejora metabólica fueron similares entre estos tres grupos (**Tabla 3**). Sin embargo, aquellos pacientes tratados solo con insulina obtuvieron mejores resultados en términos de IAH y CT90 al final del estudio.

Por último, el análisis de regresión multivariante por pasos realizado en toda la población con DM tipo 2 mostró que el IAH basal, junto con el cambio absoluto en la HbA1c (pero no la HbA1c basal, la edad, el sexo, los años de evolución de la diabetes, el tabaquismo, el IMC basal o el cambio absoluto en el IMC) predijo de forma independiente los cambios en el IAH ($R^2=0,496$) (**Tabla 4**). Además, los valores basales de HbA1c y AHI predijeron también, de forma independiente, cambios en la SaO₂ mínima ($R^2=0,288$).

Tabla 3. Evolución de los principales parámetros de respiración nocturna durante el sueño según el tratamiento antidiabético (insulina o análogo del receptor del péptido similar al glucagón) prescrito al final del período de seguimiento.

	Insulina	arGLP-1	Insulina y arGLP-1	p ANOVA
n	13	6	12	-
Basal				
HbA1c (%)	9,2 ± 1,0	8,7 ± 0,8	8,5 ± 0,7	0,190
HbA1c (mmol/mol)	77,3 ± 11,1	72,1 ± 9,5	69,1 ± 8,1	0,187
Epworth	5,8 ± 3,1	7,1 ± 4,6	5,5 ± 3,8	0,688
IAH (eventos/hora)	28,5 (8,6 - 63,2)	25,8 (6,5 - 44,6)	30,9 (10,4 to 79,0)	0,676
CT90 (%)	9,5 (0,0 - 61,0)	10,4 (5,5 - 31,0)	14,3 (0,4 to 87,8)	0,727
ODI 3% (eventos/hr)	43,5 ± 25,8	29,2 ± 18,7	42,9 ± 21,6	0,421
SaO ₂ (%) basal	98,2 ± 1,0	98,0 ± 0,0	97,6 ± 1,4	0,578
SaO ₂ (%) promedio	92,1 ± 2,0	91,0 ± 1,0	90,6 ± 2,3	0,229
SaO ₂ (%) mínima	80,1 ± 4,9	69,3 ± 8,6	69,8 ± 11,4	0,019
Fin del estudio				
HbA1c (%)	8,2 ± 1,0	7,9 ± 1,4	7,6 ± 0,7	0,391
HbA1c (mmol/mol)	66,7 ± 10,9	63,8 ± 15,9	60,0 ± 15,9	0,356
Epworth	5,6 ± 2,9	4,6 ± 2,8	4,6 ± 2,9	0,687
IAH (eventos/hora)	21,3 (5,2 - 62,4)	20,3 (11,2 - 49,3)	34,2 (4,0 - 62,1)	0,586
CT90 (%)	8,2 (0,0 - 36,0)	5,9 (0,4-10,0)	10,0 (0,5 - 71,2)	0,234
ODI 3% (eventos/hr)	38,9 ± 26,5	23,8 ± 16,1	39,7 ± 20,1	0,331
SaO ₂ (%) basal	97,4 ± 1,4	98,0 ± 1,2	98,4 ± 1,2	0,244
SaO ₂ (%) promedio	92,0 ± 2,9	92,4 ± 0,8	91,1 ± 2,5	0,590
SaO ₂ (%) mínima	80,5 ± 7,2	72,8 ± 13,4	67,6 ± 13,6	0,045

HbA1c: hemoglobina glicosilada; IAH: índice de apnea-hipoapnea; CT90: tiempo de registro con saturación arterial de oxígeno por debajo del 90%; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; hr: hora
ODI 3%: Índice de saturación de oxígeno al 3%

Tabla 4. Variables relacionadas de forma independiente con cambios en el índice de apnea-hipopnea y de la SaO₂ mínima en el análisis de regresión múltiple (método escalonado).

Δ IAH	β	Beta 95% IC	p
IAH basal (eventos/hora)	-0,614	-0,443 (-0,630 a -0,256)	<0,001
Δ HbA1c (%)	0,453	6,565 (2,814 a 10,315)	0,001
HbA1c basal (%)	-0,189	-	0,193
IMC basal	0,058	-	0,448
Edad (años)	0,057	-	0,677
Estado de tabaquismo *	0,033	-	0,811
Δ IMC (kg/m ²)	-0,023	-	0,865
Años de DM tipo 2	-0,015	-	0,915
Sexo	0,009	-	0,949
Constante	-	15,197 (6,403 a 23,991)	0,001
R ² =0,496			
Δ SaO ₂ mínima	β	Beta 95% IC	p
HbA1c basal (%)	0,360	2,378 (0,116 a 4,639)	0,040
IAH basal (eventos/hora)	-0,355	-0,118 (-0,232 a -0,004)	0,043
Sexo	-0,224	-	0,241
Edad (años)	-0,166	-	0,367
Δ IAH	-0,166	-	0,406
Años de DM tipo 2	-0,150	-	0,427
Estado de tabaquismo *	-0,124	-	0,504
Δ HbA1c (%)	-0,134	-	0,535
Δ IMC (kg/m ²)	-0,059	-	0,735
IMC basal	0,031	-	0,860
Constante	-	-17,386 (-38,175 a 3,403)	0,097
R ² =0,288			

β : coeficiente estandarizado; Beta: coeficiente no estandarizado; Δ : cambio absoluto; IAH: índice de apnea-hipopnea; HbA1c: hemoglobina glicosilada; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; IMC: índice de masa corporal, DM: diabetes; *: nunca fumadores frente a exfumadores y exfumadores.

En conclusión, la mejoría del control glucémico durante un periodo de 3 meses se asoció con cambios positivos en los parámetros respiratorios durante el sueño de los pacientes con DM tipo 2. Este efecto beneficioso implicó reducciones significativas en el IAH que fueron independientes de los cambios en el peso.



Article

Effect of Glucose Improvement on Nocturnal Sleep Breathing Parameters in Patients with Type 2 Diabetes: The Candy Dreams Study

Liliana Gutiérrez-Carrasquilla ¹, Carolina López-Cano ¹, Enric Sánchez ¹, Ferran Barbé ^{2,3}, Mireia Dalmases ^{2,3}, Marta Hernández ¹, Angela Campos ¹, Anna Michaela Gaeta ², Paola Carmona ², 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, IRBLleida, University of Lleida, 25198 Lleida, Spain; liligutierrezc@gmail.com (L.G.-C.); karolopezc@gmail.com (C.L.-C.); esanchez@irblleida.cat (E.S.); martahernandezg@gmail.com (M.H.); angelacamposjimenez@gmail.com (A.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.); mdalmases.lleida.ics@gencat.cat (M.D.); annamichelagaeta@hotmail.it (A.M.G.); pcarmona@irblleida.cat (P.C.)

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: rafael.simo@vhir.org (R.S.); alecube@gmail.com (A.L.)

Received: 18 February 2020; Accepted: 1 April 2020; Published: 4 April 2020



Abstract: Type 2 diabetes exerts a negative impact on sleep breathing. It is unknown whether a long-term improvement in glycemic control ameliorates this effect. We conducted an interventional study with 35 patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnea (OSA) to explore this. At home, sleep breathing parameters were assessed at baseline and after a 4-month period in which antidiabetic therapy was intensified. Patients who decreased their body mass index $\geq 2\text{kg/m}^2$ were excluded. Those with an HbA1c reduction $\geq 0.5\%$ were considered good responders ($n = 24$). After the follow-up, good responders exhibited an improvement in the apnea–hypopnea index (AHI: 26–1 (95% IC: 8.6–95.0) vs. 20.0 (4.0–62.4) events/hour, $p = 0.002$) and in time with oxygen saturation below 90% (CT90: 13.3 (0.4–69.0) vs. 8.1 (0.4–71.2) %, $p = 0.002$). No changes were observed in the group of non-responders ($p = 0.722$ and $p = 0.138$, respectively). The percentage of moderate and severe OSA decreased among good responders ($p = 0.040$). In the wider population, the change in HbA1c correlated positively to decreases in AHI ($r = 0.358$, $p = 0.035$) and negatively to increases in the minimum arterial oxygen saturation ($r = -0.386$, $p = 0.039$). Stepwise multivariate regression analysis showed that baseline AHI and the absolute change in HbA1c independently predicted decreased AHI ($R^2 = 0.496$). The improvement of glycemic control exerts beneficial effects on sleep breathing parameters in type 2 diabetes, which cannot be attributed merely to weight loss.

Keywords: diabetes; apnea; hypoxia; glycated hemoglobin

1. Introduction

In recent years, increasing evidence has appeared to support the idea that type 2 diabetes might contribute to the development of sleep breathing disorders characterized by sleep fragmentation and intermittent hypoxia [1]. In fact, patients with type 2 diabetes exhibit atypical and reduced ventilatory responses to isocapnic hypoxia, being powerless to respond in a homeostatic manner to a hypoxic challenge [2]. Thus, the Sweet Sleep Study showed how the same apnea–hypopnea index (AHI) in patients with type 2 diabetes was characterized by reduced hypopnea events and increased apnea episodes in comparison to subjects without diabetes, resulting in a more severe sleep breathing pattern [3]. Consequently, patients with type 2 diabetes spend three to four times more of their sleeping time with oxygen saturation below 90% (CT90) of the population without diabetes [4]. Moreover, type 2 diabetes is an independent risk factor for excessive daytime sleepiness and almost two out of every three patients are categorized as “poor sleepers” [5]. This is a crucial finding because sleep-related hypoxemia and sleep fragmentation lead to sympathetic overactivity, endothelial dysfunction, an atherogenic lipid profile and increased blood pressure, factors that may contribute to the enhanced cardiovascular risk detected in type 2 diabetes [6,7]. Insulin resistance, chronic hyperglycemia, low-grade inflammation and leptin resistance in central respiratory control might act as mediators for the development of sleep breathing disorders in type 2 diabetes [1]. In addition, the presence of some degree of diabetic autonomic neuropathy, with a powerlessness to respond appropriately to nocturnal airflow reductions, has been also implicated in this relationship [8].

The amelioration of sleep breathing disorders in patients with type 2 diabetes through better metabolic control has been only partially examined. In a case-control study involving 30 patients with type 2 diabetes and 10 control subjects, a 5-day hospital admission period of glucose optimization achieved a significant reduction in nocturnal oxygen desaturation events [9]. However, it is unknown whether a long-term improvement in glycemic control with type 2 diabetes can also ameliorate their sleep breathing parameters. In this setting, changes in body weight appear as a major confounding factor. Abdominal obesity is the main risk factor for obstructive sleep apnea and yet moderate reductions in body weight are associated with marked reductions in the apnea–hypopnea index [10].

In order to shed light on this issue, we present an interventional study aimed at examining whether the improvement of metabolic control during a three-month period in patients with type 2 diabetes leads to significant changes in sleep breathing parameters. To minimize the confounding effect of weight loss, those subjects with a reduction of BMI ≥ 2.0 kg/m² were excluded.

2. Experimental Section

2.1. Statement on Ethics

The study was conducted in accordance with the ethical guidelines of the Helsinki Declaration. The human ethics committee of the Hospital Universitari Arnau de Vilanova approved the study. Informed written consent was obtained from all participants.

2.2. Study Design and Description of the Study Population

This prospective interventional study assessed the consequences of improving glycemic control on sleep breathing parameters in subjects with type 2 diabetes without any known pulmonary disease. The study examined a total of 216 consecutive Caucasian subjects with type 2 diabetes at their initial visit to the outpatient Diabetes Clinic from April 2018 to September 2019 (Figure S1).

The inclusion criteria included: aged between 40 and 70 years, a BMI lower than 40 kg/m², HbA1c $\geq 7.5\%$ (58 mmol/mol), no medical history of lung disease and type 2 diabetes with at least 5 years of follow-up. Among the 145 patients who met the inclusion criteria, we excluded 55 for the following reasons: an inability to understand instructions on how to conduct the study at home ($n = 15$), unwillingness to participate in the study ($n = 14$), patients under treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) ($n = 12$), hyperglycemia secondary to corticosteroids ($n = 9$), active

malignancy or malignancy diagnosed within the previous five years ($n = 3$) and heart failure ($n = 2$). No pregnant women were included in the study. Finally, a baseline sleep study was performed at home in 90 subjects, and only those with baseline AHI ≥ 5 events/hour and studies with more than 5 hours of data register ($n = 68$) were invited to repeat the study after a 3-month period, during which antidiabetic treatment was strengthened. Nine patients failed to perform the second evaluation. In addition, to minimize the influence of weight loss on the results, 14 patients who reduced their BMI by more than 2.0 kg/m^2 were excluded, as well as 10 patients with less than 5 hours of data registered. In all, 35 patients were included in the study. Those with a reduction of their HbA1c $\geq 0.5\%$ (arbitrary set point) were considered good responders ($n = 24$) and the other 11 non-responders, patients. Total body fat and abdominal fat were estimated using the Body Adiposity Estimator (CUN-BAE) and the equation proposed by Bonora et al., respectively [11,12]. A control group of 9 healthy subjects, without type 2 diabetes or lung disease, was recruited from May 2019 to September 2019 among the relatives of patients with diabetes, as well as the employees of our institution.

2.3. Sleep Breathing Measurements

All participants underwent an overnight home sleep study using non-attended cardiorespiratory polygraphy (Embletta; ResMed, Madrid, Spain) according to standard techniques. The recorded parameters included oronasal flow, thoracoabdominal movements, electrocardiogram and pulse oximetry. A trained scorer blinded to the study reviewed all sleep studies manually. An apnea was defined as a decrease of 90% in pre-event baseline airflow with a duration of at least 10 seconds. Hypopnea was defined as a $\geq 30\%$ reduction in nasal cannula tracing with respect to baseline with a duration of at least 10 seconds and associated with a drop in arterial oxygen saturation (SaO_2) $\geq 3\%$. The AHI was characterized as the sum of apneas plus hypopneas recorded during the study per hour of monitoring time. In accordance with the American Academy of Sleep Medicine scoring criteria, obstructive sleep apnea (OSA) was defined as an AHI ≥ 5 events/hour, and patients were divided into non-OSA (AHI < 5 events/hour), mild OSA (AHI between 5 and 15 events/hour), moderate OSA (AHI between 15 and 30 events/hour), and severe OSA (AHI > 30 events/hour) [13]. Five oxygen saturation measures were assessed: the cumulative percentage of time spent with oxygen saturations below 90% (CT90), the oxygen desaturation index at 3% (ODI 3%), and the baseline, median and the minimum SpO_2 levels. The degree of sleepiness was evaluated using the Epworth Sleepiness Scale (ESS), a widely used questionnaire based on the tendency to fall asleep during various daytime situations [14]. A score of 10 or more is considered sleepy.

2.4. Type 2 Diabetes Treatment at Baseline and during Glycemic Intensification

Type 2 diabetes was defined according to the criteria recommended by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes [15]. At baseline evaluation, patients were under treatment with metformin alone (11.4%), metformin plus other oral agents (22.9%), basal insulin alone or with basal-bolus regimen (25.7%), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists plus oral agents (5.7%) and basal insulin associated with GLP-1 (8.6%). All participants followed a balanced and normocaloric diet with moderate amounts of carbohydrate (45% of total energy intake, approximately). No patient was treated with diet alone.

All subjects underwent treatment intensification to improve glycemic control according to our routine medical practice. At the end of the study, the proportion of patients receiving insulin therapy had increased to 37.8% and 51.4% were treated with GLP-1 receptor agonists (12 of the 18 patients in combination with insulin) and 11.4% were on oral therapy only. None of the subjects remained on treatments comprising only diet or metformin.

Fasting plasma glucose (hexokinase method (Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Germany)) and HbA1c (chromatography) were obtained from all patients with type 2 diabetes.

2.5. Statistical Analysis

The SPSS software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY, USA) was used to perform the statistical analyses. A normal distribution of the variables was established using the Kolmogorov–Smirnov test. Data were expressed as median (range), mean ± SD or as a percentage. The χ^2 test was used to compare changes in categorical variables between baseline and the end of the follow-up, while a paired Student’s t-test was used to compare non categorical data. The Kruskal–Wallis test and the one-way analysis of variance were used to compare both nonparametric and parametric variables between more than two groups. The relationship between continuous variables was examined by the Pearson linear correlation test. A stepwise multivariate regression analysis was performed to explore the variables independently related to the absolute change of AHI and the minimum SaO₂. Variables significantly associated with changes in sleep breathing parameters in the bivariate analysis (i.e., absolute change in HbA1c), together with clinically relevant variables with a potential impact on sleep breathing dysfunction (i.e., age, gender, baseline and absolute change in BMI, smoking status (never smokers vs. former and past smokers)) and type 2 diabetes chronic complications (baseline HbA1c and known type 2 diabetes duration) were included in the analysis. All “p” values were based on a two-sided test of statistical significance, and significance was accepted at a level of $p < 0.05$.

3. Results

After a follow-up period of 113.2 ± 10.2 days, 24 patients (68.5%) were considered good responders. In this group, HbA1c significantly decreased from 8.8 ± 0.9 to 7.3 ± 0.6 % (73.4 ± 9.9 to 56.9 ± 6.9 mmol/mol, $p < 0.001$) (Table 1). By contrast, 11 patients (31.4%) were classified as non-responders, with a mean change in HbA1c of 0.3% (95% CI: -0.0 to 0.7). No differences at baseline were observed between the groups (good responders and non-responders) regarding clinical, metabolic or nocturnal breathing parameters (Table S1).

Table 1. Evolution of the main nocturnal sleep breathing parameters according to the response to the intensification of the antidiabetic treatment.

	Baseline	End of Study	Mean Difference (95% CI)	p
Entire population				
<i>n</i>	35	35	-	-
AHI (events per hour)	28.5 (6.5 to 95.0)	24.0 (4.0 to 62.4)	-	0.022
CT90 (%)	12.0 (0.0 to 87.8)	8.2 (0.0 to 71.2)	-	<0.001
Epworth	5.7 ± 3.5	4.9 ± 2.8	-0.8 (-1.4 to -0.1)	0.018
ODI 3% (events per hour)	40.3 ± 21.9	33.7 ± 22.1	-6.5 (-11.2 to -1.8)	0.007
Baseline SaO ₂ (%)	97.8 ± 1.2	98.1 ± 1.4	0.3 (-0.4 to 1.0)	0.477
Average SaO ₂ (%)	91.4 ± 2.1	91.6 ± 2.4	0.2 (-0.4 to 0.9)	0.674
Minimum SaO ₂ (%)	75.5 ± 9.5	75.0 ± 12.0	-0.5 (-3.0 to 1.9)	0.374
HbA1c (%)	8.8 ± 0.9	7.8 ± 1.0	-0.9 (-1.3 to -0.5)	<0.001
HbA1c (mmol/mol)	72.7 ± 10.1	62.5 ± 11.2	-10.1 (-14.2 to -6.0)	<0.001
BMI (kg/m ²)	35.1 ± 4.5	35.0 ± 4.5	-0.05 (-0.2 to 0.1)	0.665
Waist circumference (cm)	116.3 ± 12.4	116.2 ± 12.3	-0.0 (-1.3 to 1.1)	0.892
Neck circumference (cm)	41.9 ± 3.8	41.7 ± 3.9	-0.2 (-0.5 to 0.1)	0.188
CUN–BAE (%)	41.4 ± 6.7	41.4 ± 6.7	-0.0 (-0.3 to 0.2)	0.705
Bonora equation (cm ²)	272.4 ± 79.4	273.9 ± 80.4	1.5 (-5.2 to 8.2)	0.652
Good responders				
<i>n</i>	24	24	-	-
AHI (events/hour)	26.1 (8.6 to 95.0)	20.0 (4.0 to 62.4)	-	0.002
CT90 (%)	13.3 (0.4 to 69.0)	8.1 (0.4 to 71.2)	-	0.002
ODI 3% (events per hour)	37.6 ± 21.2	28.6 ± 19.5	-10.1 (-14.9 to -5.3)	<0.001
Epworth	5.4 ± 3.1	4.7 ± 2.5	-0.7 (-1.6 to 0.1)	0.083
Baseline SaO ₂ (%)	97.8 ± 1.1	98.0 ± 1.6	0.2 (-0.7 to 1.2)	0.565
Average SaO ₂ (%)	91.2 ± 1.9	91.4 ± 2.4	0.2 (-0.7 to 1.1)	0.592
Minimum SaO ₂ (%)	76.3 ± 10.2	76.7 ± 11.3	0.3 (-2.2 to 3.0)	0.765

Table 1. Cont.

	Baseline	End of Study	Mean Difference (95% CI)	<i>p</i>
HbA1c (%)	8.8 ± 0.9	7.3 ± 0.6	−1.5 (−1.8 to −1.2)	<0.001
HbA1c (mmol/mol)	73.4 ± 9.9	56.9 ± 6.9	−16.5 (−19.8 to −13.1)	<0.001
BMI (kg/m ²)	34.5 ± 4.6	34.4 ± 4.6	−0.1 (−0.4 to 0.2)	0.504
Waist circumference (cm)	115.7 ± 12.8	115.7 ± 12.8	0.0 (−1.1 to 1.1)	0.994
Neck circumference (cm)	41.4 ± 4.0	41.2 ± 4.1	−0.1 (−0.5 to 0.2)	0.366
CUN-BAE (%)	40.9 ± 6.6	40.8 ± 6.7	−0.1 (−0.4 to 0.2)	0.568
Bonora equation (cm ²)	270.7 ± 80.5	273.9 ± 80.4	1.5 (−5.2 to 8.2)	0.652
Non-responders				
<i>n</i>	11	11	–	–
AHI (events/hour)	31.4 (6.5 to 63.2)	41.4 (5.2 to 58.5)	–	0.722
CT90 (%)	11.8 (0.0 to 87.8)	10.9 (0.0 to 51.5)	–	0.138
ODI 3% (events per hour)	43.6 ± 24.0	44.6 ± 24.2	−0.0 (−9.0 to 11.0)	0.839
Epworth	6.1 ± 4.1	5.2 ± 3.4	−0.9 (−2.1 to 0.3)	0.127
Baseline SaO ₂ (%)	98.0 ± 1.5	98.4 ± 0.7	0.4 (−0.9 to 1.8)	0.482
Average SaO ₂ (%)	92.0 ± 2.7	92.2 ± 2.3	0.2 (−0.7 to 1.2)	0.563
Minimum SaO ₂ (%)	73.3 ± 7.8	70.5 ± 13.5	−2.8 (−9.7 to 4.0)	0.357
HbA1c (%)	8.6 ± 0.9	8.9 ± 0.8	0.3 (−0.0 to 0.7)	0.061
HbA1c (mmol/mol)	71.0 ± 10.7	74.7 ± 9.1	3.6 (−0.4 to 7.7)	0.078
BMI (kg/m ²)	36.3 ± 4.3	36.4 ± 4.3	0.0 (−0.3 to 0.4)	0.725
Waist circumference (cm)	117.4 ± 12.2	117.1 ± 11.7	−0.2 (−3.7 to 3.1)	0.864
Neck circumference (cm)	43.1 ± 3.3	42.7 ± 3.4	−0.3 (−1.2 to 0.4)	0.363
CUN-BAE (%)	42.5 ± 7.0	42.5 ± 6.8	0.0 (−0.3 to 0.4)	0.726
Bonora equation (cm ²)	275.9 ± 80.7	277.2 ± 79.9	1.3 (−17.0 to 19.7)	0.875

Data are means ± SD or *n* (percentage). AHI: apnea hypopnea index; CT90: registered time with oxygen saturation below 90%; ODI 3%: oxygen desaturation index at 3%; SaO₂: arterial oxygen saturation; HbA1c: glycated hemoglobin; BMI: body mass index; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator.

Subjects who exhibited a significant improvement in their metabolic control also revealed a positive and significant impact in their AHI (26.1 (8.6 to 95.0) events/hour at baseline vs. 20.0 (4.0 to 62.4) events/hour at the end of the study, *p* = 0.002), CT90 (13.3 (0.4 to 69.0) % at baseline vs. 8.1 (0.4 to 71.2) % at the end of the study, *p* = 0.002) and ODI 3% (37.6 ± 21.2 vs. 28.6 ± 19.5, *p* < 0.001) (Table 1). These changes were achieved without significant changes in BMI, waist and neck circumference, estimated total body fat and abdominal adiposity during the follow-up period. Similar results were observed when nocturnal sleep breathing parameters were assessed in the entire population but disappeared when the group of non-responders was evaluated. In the control group, AHI and CT90 values did not change between baseline and after a follow-up period of 151.9 ± 35.1 days (AHI: 15.1 (6.3 to 25.9) vs. 15.3 (3.2 to 51.5) events/hour, *p* = 0.594; CT90: 0.2 (0.0 to 2.1) vs. 0.4 (0.0 to 15.0) %, *p* = 0.093), similar to the group of non-responders.

From the baseline to the end of the study, the percentage of patients with a mild OSA increased from 20.8% to 37.5% in the group of good responders, whereas the percentage of moderate and severe OSA decreased from 41.6% and 37.5% to 29.1% and 29.1%, respectively (*p* = 0.040) (Figure 1). However, no changes in the number of patients with type 2 diabetes in each classification of OSA occurred among the non-responder group.

At the end of follow-up, 13 patients were under treatment with insulin treatment, 6 were on GLP-1 receptor agonist, and 12 received treatment with insulin plus a GLP-1 receptor agonist. The nocturnal sleep measurements at baseline and after the metabolic improvement period were similar between these three groups (Table S2). However, those patients treated with insulin alone obtained better results in terms of AHI and CT90 at the end of the study (Table S3).

In the entire population, univariate analysis showed that the absolute decrease in HbA1c from baseline to the end of the study correlated to significant decrements in the AHI (*r* = 0.358, *p* = 0.035) and increments in the minimum SaO₂ achieved during the nocturnal time (*r* = −0.386, *p* = 0.039) (Figure 2). The other correlations observed in the univariate analysis are displayed in Table S4.

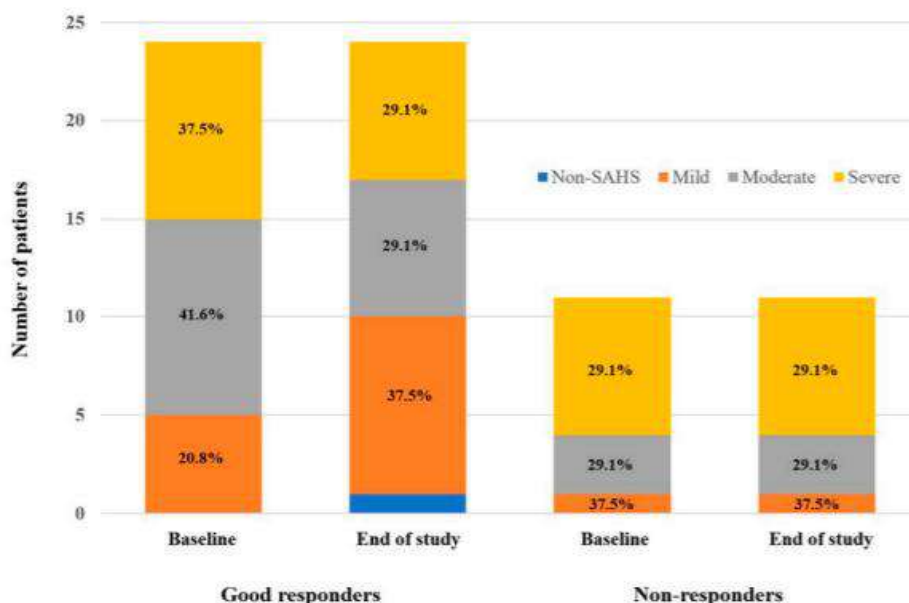


Figure 1. Distribution of the sleep apnea hypopnea syndrome gradation in patients with type 2 diabetes included in the study according to the group (good responders and non-responders) at baseline and after the intensification period. Non-OSA: apnea–hypopnea index (AHI) < 5 events/hour; mild OSA: AHI between 5 and 15 events/hour; moderate OSA: AHI between 15 and 30 events/hour; severe OSA (AHI >30 events/hour).

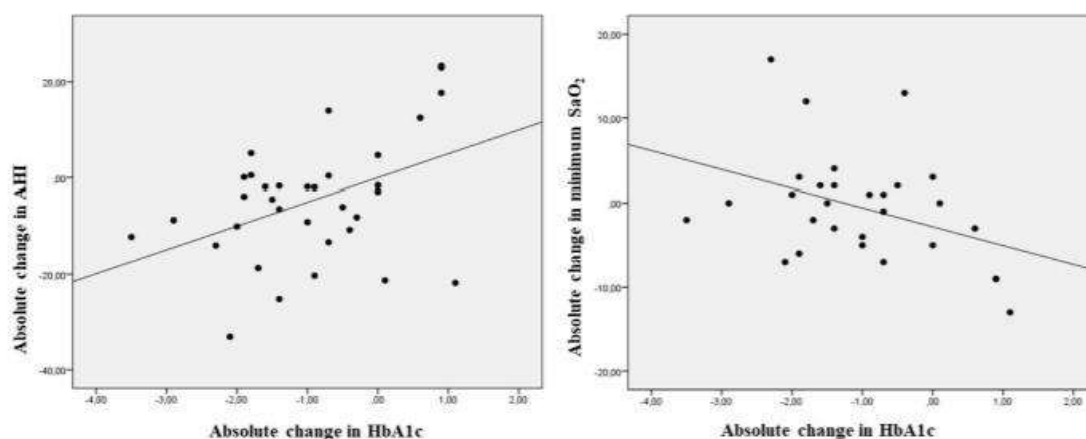


Figure 2. Scatter plot showing the linear correlation between absolute changes in HbA1c and absolute changes in the apnea hypoapnea index and the minimum arterial oxygen saturation during register time. AHI: apnea hypoapnea index; SaO₂: arterial oxygen saturation; HbA1c; glycated hemoglobin.

Finally, the stepwise multivariate regression analysis performed in the entire population with type 2 diabetes showed that baseline AHI together with the absolute change in HbA1c (but not baseline HbA1c, age, gender, known years with type 2 diabetes, smoking status, baseline BMI and absolute change in the BMI) independently predicted changes in the AHI ($R^2 = 0.496$) (Table 2). In addition, baseline values of HbA1c and AHI independently predicted changes in the minimum SaO₂ ($R^2 = 0.288$).

Table 2. Variables independently related to changes in the apnea–hypopnea index and minimum SaO₂ in the multiple regression analysis (stepwise method).

	β	Beta 95% CI	<i>p</i>
Δ AHI			
Baseline AHI (events/hour)	−0.614	−0.443 (−0.630 to −0.256)	<0.001
Δ HbA1c (%)	0.453	6.565 (2.814 to 10.315)	0.001
Baseline HbA1c (%)	−0.189	-	0.193
Baseline BMI	0.058	-	0.448
Age (yrs)	0.057	-	0.677
Smoking status *	0.033	-	0.811
Δ BMI (kg/m ²)	−0.023	-	0.865
Known type 2 diabetes duration (yrs)	−0.015	-	0.915
Gender	0.009	-	0.949
Constant	-	15.197 (6.403 to 23.991)	0.001
R ² = 0.496			
Δ minimum SaO₂			
Baseline HbA1c (%)	0.360	2.378 (0.116 to 4.639)	0.040
Baseline AHI (events/hour)	−0.355	−0.118 (−0.232 to −0.004)	0.043
Gender	−0.224	-	0.241
Age (yrs)	−0.166	-	0.367
Δ AHI	−0.166	-	0.406
Known type 2 diabetes duration (yrs)	−0.150	-	0.427
Smoking status *	−0.124	-	0.504
Δ HbA1c (%)	−0.134	-	0.535
Δ BMI (kg/m ²)	−0.059	-	0.735
Baseline BMI	0.031	-	0.860
Constant	-	−17.386 (−38.175 to 3.403)	0.097
R ² = 0.288			

β : standardized coefficient; Beta: non-standardized coefficient; Δ : absolute change; AHI: apnea–hypopnea index; HbA1c: glycated hemoglobin; SaO₂: arterial oxygen saturation; BMI: body mass index; CI: confidence interval. * never smokers vs. former and past smokers.

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to offer evidence that nocturnal sleep breathing parameters exhibit significant amelioration after the mid-term improvement of glycemic control in patients with type 2 diabetes. This favorable change in the sleep breathing data was only observed among good responders, that is to say, subjects who reduced their HbA1c by more than 0.5%. Therefore, our study reinforces the notion that type 2 diabetes exerts a negative impact on sleep breathing that is tightly linked to metabolic control. Remarkably, the most sensitive parameter associated with the enhancement of glycemic control is related to reductions in the AHI. It should be noted that in our study, the group of good responders experienced a 23.3% reduction in their AHI after almost 4 months of metabolic improvement. As OSA significantly elevates the risk of microangiopathy, kidney disease, coronary heart disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes in comparison with non-diabetic individuals, it seems reasonable to postulate positive clinical consequences for this intervention [16,17]. In addition, our results might provide new insights into how metabolic control is associated with the prevention and amelioration of diabetic complications.

Although 97% of clinicians agreed that OSA is prevalent in subjects with type 2 diabetes, the negative impact that type 2 diabetes exerts on sleep breathing is still under-recognized [18]. Truthfully, OSA is highly prevalent among patients with type 2 diabetes in both clinic-based and community-based cohorts, with an overall prevalence exceeding 50% [19,20]. In addition, patients with type 2 diabetes also exhibit an increased incidence of OSA compared with the general population. In this way, when data from 151,194 participants without OSA from three ongoing prospective cohort studies in the United States was analyzed, the hazard ratio for developing OSA was discreetly higher in individuals with diabetes (1.08 (95% CI: 1.00 to 1.16), but increased substantially among those

subjects under insulin treatment compared with those without diabetes (1.43 (95% CI: 1.11 to 1.83)) [21]. Different pathogenic mechanisms have been suggested as contributing to the higher incidence of sleep breathing disorders among patients with type 2 diabetes: insulin resistance, leptin resistance, systemic inflammation and autonomic or peripheral neuropathy [1,22]. Intriguingly, this marked vulnerability to OSA in type 2 diabetes is remarkably higher in women than in men with diabetes, with the implicated sex-specific mechanisms still to be elucidated [21,23].

Although intermittent hypoxia and sleep fragmentation, the two hallmarks of OSA, have been associated with insulin resistance and higher rates of type 2 diabetes, the effect of CPAP treatment on insulin resistance and glycemic control is conflicting [1,17,23]. Two recent meta-analyses involving 1077 participants with type 2 diabetes showed no effectiveness regarding changes in HbA1c, fasting glucose or fasting insulin levels after 12 or 24 weeks of CPAP treatment [24,25]. A third meta-analysis evaluated the effect of CPAP on 443 participants without diabetes, showing significant improvements in insulin resistance measured with the HOMA-index without any impact on fasting glucose [26]. However, although a potential bi-directionality between type 2 diabetes and OSA is constantly proposed, the effective treatment of diabetes appears more likely to provoke serious consequences on intermittent hypoxia than vice versa. In this way, our study also confirms and expands on previous data from our group in which only a five-day period of blood glucose optimization produced a significant reduction in the increased number of nocturnal oxygen desaturations [9].

The way in which metabolic control was improved in our study included different antidiabetic drugs, and this condition must be considered when our results are evaluated. In experimental models, the valuable effects of metformin and insulin on sleep breathing have been observed. Thus, in insulin resistant Sprague-Dawley rats, oral treatment with metformin not only prevented, but also reversed apnea episodes [27]. Similarly, in streptozotocin-induced diabetic rats insulin treatment prevented the reduction in ventilatory responses to hypercapnic and hypoxic challenges described at the end of the first months of life [28]. The role of insulin-sensitizer therapies on nocturnal sleep breathing in our study appears small because neither metformin nor thiazolidinediones were added during follow-up. The underlying deficit of GLP-1 in type 2 diabetes could also be involved in the impairment of sleep breathing, and the potential benefit of incretin-based therapies needs to be evaluated (ClinicalTrials.gov: NCT02889510). After 32 weeks of treatment, daily liraglutide 3.0 mg administered to obese patients with moderate to severe OSA produced a greater mean percentage reduction of the AHI compared with placebo (-12.2 vs. -6.6 events/hour, $p = 0.015$) [29]. However, this amelioration in AHI was closely related with weight loss. Similarly, a reduction in AHI and an increase in minimum SaO₂ were detected in newly diagnosed patients with type 2 diabetes and OSA who were treated for 24 weeks with dapagliflozine, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, but not in the placebo group [30]. Our study has tried to minimize the beneficial effect of weight loss on nighttime breathing by excluding those patients who experienced a significant reduction in their BMI between the baseline study and the end of the follow-up. In addition, estimated total body and abdominal adiposity was not modified during the follow-up period, in either the good responder or the non-responder groups. In the multivariate regression analysis the absolute change in HbA1c, but not modifications in the BMI, independently predicted decrements in AHI. With this, we provide strong evidence that the improvement of glycemic control by itself exerts a positive impact on respiratory function, rather than the therapeutic option used to achieve it.

The most cost-effective manner of screening sleep breathing abnormalities in type 2 diabetes is a key issue. Appropriate studies to determine whether simple tools such as questionnaires should be included in routine visits to evaluate daytime sleepiness and sleep quality are needed. The administration of the STOP-BANG (Snoring, Tired, Observed, Pressure, BMI, Age, Neck and Gender) questionnaire was able to identify 90.6% of patients with type 2 diabetes and OSA [31]. Recently, a French panel of endocrinologists and pneumologists justified screening for OSA in patients with type 2 diabetes and clinical symptoms, and even with no symptoms in those subjects with microvascular complications or uncontrolled blood pressure [32]. Our results, in which the amelioration of sleep breathing parameters

was not related to the Epworth score support the hypothesis that screening should be generalized to all patients. Together with questionnaires, neck circumference and neck grasp are also useful for identifying patients with type 2 diabetes who are at risk of OSA in the primary care setting [33]. However, there is still a long way to go before we have biological markers that can help us in this matter [34].

There are certain potential constraints that should be judged in evaluating the results of our study. First, we evaluated a relatively small number of patients with type 2 diabetes with different degrees of OSA, which means that no definite consequences for daily clinical practice can be extrapolated to the general population with type 2 diabetes. Nevertheless, the participants were selected with extreme care to avoid confounding factors associated with sleep breathing such as changes in body weight or body composition. In addition, a control group of non-responders was also considered, as well as a group of subjects without diabetes. Second, we only present evidence about the positive effects of metabolic improvement after a relative short period (4 months). Therefore, larger studies with a longer follow-up are needed to confirm and extend our results, as well as to go deeper into the potential impact of different antidiabetic drugs on nocturnal sleep breathing. Finally, nocturnal sleep breathing was assessed by home sleep testing. Home respiratory polygraphic recordings underscore the AHI, mostly because the total recording time and not the total sleep time is used as the denominator when calculating the AHI. However, home sleep studies have been shown to be a valid alternative to laboratory-based polysomnography [35]. In any case, our study did not aim to establish an accurate diagnosis of OSA in patients with type 2 diabetes, but to evaluate changes from baseline following improvements in metabolic control.

5. Conclusions

In conclusion, an improvement in glycemic control was associated with positive changes in sleep breathing parameters in patients with type 2 diabetes. The main impact was related to significant reductions in the AHI that were independent of weight modifications. Our results confirm the idea that the lung should be considered a target of diabetic complications.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2077-0383/9/4/1022/s1>, Figure S1: Flow chart of the study population, Table S1: Baseline main clinical, metabolic and nocturnal sleep breathing characteristics of participants in the study according to their response to the intensification of antidiabetic treatment, Table S2: Characteristics of the main nocturnal sleep breathing parameters according to the antidiabetic treatment (insulin or glucagon like peptide 1 receptor analogue) prescribed at the end of the follow-up period, Table S3: Evolution of the main nocturnal sleep breathing parameters according to the antidiabetic treatment (insulin or glucagon like peptide 1 receptor analogue) prescribed at the end of the follow-up period, Table S4: Correlations of clinical variables with absolute changes in the nocturnal sleep breathing parameters in participants with type 2 diabetes.

Author Contributions: L.G.-C., C.L.-C. and E.S. recruited patients, collected and analyzed the data, wrote the first draft of the manuscript, and had final approval of the version for publication; F.B. supervised the research, interpreted the data, and critically reviewed the draft of the article; M.D. collected and analyzed the data, and critically reviewed the draft of the article; C.L.-C., M.H., and A.C. recruited patients, collected the data, and contributed to the discussion; A.M.G. and P.C. collected and analyzed the data, and contributed to the discussion; C.H. and R.S. designed the study, supervised the statistical analysis, interpreted the data, critically revised the draft of the article, and gave their final approval of the version for publication; A.L. designed the study, supervised the research, analyzed and interpreted the data, and wrote the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was supported by grants from the Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigación Sanitaria, PI 12/00803, PI 15/00260 and PI18/00964), the European Union, the European Regional Development Fund (Fondo Europeo de Desarrollo Regional, FEDER, "Una manera de hacer Europa"), Fundación Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), and Menarini Spain S.A. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) and CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES) are initiatives of the Instituto Carlos III. The funders had no role in the study design, the data collection and analysis, the decision to publish or the preparation of the manuscript.

Acknowledgments: The authors acknowledge the contribution of the medical staff who helped with this study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

- 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 Care. *Endocr Rev.* **2017**, *38*, 550–573. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Weisbrod, C.J.; Eastwood, P.R.; O'Driscoll, G.; Green, D.J. Abnormal ventilatory responses to hypoxia in Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* **2005**, *22*, 563–568. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lecube, A.; Sampol, G.; Hernandez, C.; Romero, O.; Ciudin, A.; Simo, R. Characterization of sleep breathing pattern in patients with type 2 diabetes: Sweet sleep study. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0119073. [[CrossRef](#)]
- Lecube, A.; Sampol, G.; Lloberes, P.; Romero, O.; Mesa, J.; Hernández, C.; Simó, R. Diabetes is an independent risk factor for severe nocturnal hypoxemia in obese patients. A case-control study. *PLoS ONE* **2009**, *4*, e4692. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lecube, A.; Sánchez, E.; Gómez-Peralta, F.; Abreu, C.; Valls, J.; Mestre, O.; Romero, O.; Martínez, M.D.; Sampol, G.; Ciudin, A.; et al. Global assessment of the impact of type 2 diabetes on sleep through specific questionnaires. A case-control study. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0157579. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ekstedt, M.; Akerstedt, T.; Söderström, M. Microarousals during sleep are associated with increased levels of lipids, cortisol, and blood pressure. *Psychosom. Med.* **2004**, *66*, 925–931. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Chouchou, F.; Pichot, V.; Pépin, J.L.; Tamisier, R.; Celle, S.; Maudoux, D.; Garcin, A.; Lévy, P.; Barthélémy, J.C.; Roche, F.; et al. Sympathetic overactivity due to sleep fragmentation is associated with elevated diurnal systolic blood pressure in healthy elderly subjects: The PROOF-SYNAPSE study. *Eur. Heart J.* **2013**, *34*, 2122–2131. [[CrossRef](#)]
- Ficker, J.H.; Dertinger, S.H.; Siegfried, W.; König, H.J.; Pentz, M.; Sailer, D.; Katalinic, A.; Hahn, E.G. Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: The role of cardiovascular autonomic neuropathy. *Eur. Respir. J.* **1998**, *11*, 14–19. [[CrossRef](#)]
- Lecube, A.; Ciudin, A.; Sampol, G.; Valladares, S.; Hernández, C.; Simó, R. Effect of glycemic control on nocturnal arterial oxygen saturation: A case-control study in type 2 diabetic patients. *J. Diabetes* **2015**, *7*, 133–138. [[CrossRef](#)]
- Drager, L.F.; Togeiro, S.M.; Polotsky, V.Y.; Lorenzi-Filho, G. Obstructive sleep apnea: A cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2013**, *62*, 569–576. [[CrossRef](#)]
- Gómez-Ambrosi, J.; Silva, C.; Catalán, V.; Rodríguez, A.; Galofré, J.C.; Escalada, J.; Valentí, V.; Rotellar, F.; Romero, S.; Ramírez, B.; et al. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care* **2012**, *35*, 383–388. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 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. [[CrossRef](#)]
- Berry, R.B.; Budhiraja, R.; Gottlieb, D.J.; Gozal, D.; Iber, C.; Kapur, V.K.; Marcus, C.L.; Mehra, R.; Parthasarathy, S.; Quan, S.F.; et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J. Clin. Sleep Med.* **2012**, *8*, 597–619. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Johns, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* **1991**, *14*, 540–545. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* **2019**, *42*, S13–S28. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Strausz, S.; Havulinna, A.S.; Tuomi, T.; Bachour, A.; Groop, L.; Mäkitie, A.; Koskinen, S.; Salomaa, V.; Palotie, A.; Ripatti, S.; et al. Obstructive sleep apnoea and the risk for coronary heart disease and type 2 diabetes: A longitudinal population-based study in Finland. *BMJ Open* **2018**, *8*, e022752. [[PubMed](#)]

17. Siwasaranond, N.; Nimitphong, H.; Manodpitipong, A.; Saetung, S.; Chirakalwasan, N.; Thakkinstian, A.; Reutrakul, S. The Relationship between Diabetes-Related Complications and Obstructive Sleep Apnea in Type 2 Diabetes. *J. Diabetes Res.* **2018**, *2018*, 9269170. [[CrossRef](#)]
18. Ioja, S.; Chasens, E.R.; Ng, J.; Strollo, P.J.; Korytkowski, M.T. Obstructive sleep apnea in adults with type 1 and type 2 diabetes: Perspectives from a quality improvement initiative in a university-based diabetes center. *BMJ Open Diabetes Res. Care* **2017**, *5*, e000433. [[CrossRef](#)]
19. Hanis, C.L.; Redline, S.; Cade, B.E.; Bell, G.I.; Cox, N.J.; Below, J.E.; Brown, E.L.; Aguilar, D. Beyond type 2 diabetes, obesity and hypertension: An axis including sleep apnea, left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, and aortic stiffness among Mexican Americans in Starr County, Texas. *Cardiovasc. Diabetol.* **2016**, *15*, 86. [[CrossRef](#)]
20. Zhang, P.; Zhang, R.; Zhao, F.; Heeley, E.; Chai-Coetzer, C.L.; Liu, J.; Jing, B.; Han, P.; Li, Q.; Sun, L.; et al. The prevalence and characteristics of obstructive sleep apnea in hospitalized patients with type 2 diabetes in China. *J. Sleep Res.* **2016**, *25*, 39–46. [[CrossRef](#)]
21. Huang, T.; Lin, B.M.; Stampfer, M.J.; Tworoger, S.S.; Hu, F.B.; Redline, S. A Population-Based Study of the Bidirectional Association Between Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes in Three Prospective U.S. Cohorts. *Diabetes Care* **2018**, *41*, 2111–2119. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Aurora, R.N.; Punjabi, N.M. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: A bidirectional association. *Lancet Respir. Med.* **2013**, *1*, 329–338. [[CrossRef](#)]
23. Huang, T.; Lin, B.M.; Markt, S.C.; Stampfer, M.J.; Laden, F.; Hu, F.B.; Tworoger, S.S.; Redline, S. Sex differences in the associations of obstructive sleep apnoea with epidemiological factors. *Eur. Respir. J.* **2018**, *51*, 1702421. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Labarca, G.; Reyes, T.; Jorquera, J.; Dreyse, J.; Drake, L. CPAP in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Clin. Respir. J.* **2018**, *12*, 2361–2368. [[CrossRef](#)]
25. Zhu, B.; Ma, C.; Chaiard, J.; Shi, C. Effect of continuous positive airway pressure on glucose metabolism in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Breath.* **2018**, *22*, 287–295. [[CrossRef](#)]
26. Abud, R.; Salgueiro, M.; Drake, L.; Reyes, T.; Jorquera, J.; Labarca, G. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) preventing type 2 diabetes mellitus in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* **2019**, *62*, 14–21. [[CrossRef](#)]
27. Ramadan, W.; Dewasmes, G.; Petitjean, M.; Wiernsperger, N.; Delanaud, S.; Geloën, A.; Libert, J.P. Sleep apnea is induced by a high-fat diet and reversed and prevented by metformin in non-obese rats. *Obesity* **2007**, *15*, 1409–1418. [[CrossRef](#)]
28. Hein, M.S.; Schlenker, E.H.; Patel, K.P. Altered control of ventilation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1994**, *207*, 213–219. [[CrossRef](#)]
29. Blackman, A.; Foster, G.D.; Zammit, G.; Rosenberg, R.; Aronne, L.; Wadden, T.; Claudius, B.; Jensen, C.B.; Mignot, E. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: The SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int. J. Obes.* **2016**, *40*, 1310–1319. [[CrossRef](#)]
30. Tang, Y.; Sun, Q.; Bai, X.Y.; Zhou, Y.F.; Zhou, Q.L.; Zhang, M. Effect of dapagliflozin on obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes: A preliminary study. *Nutr. Diabetes* **2019**, *9*, 32. [[CrossRef](#)]
31. Donovan, L.M.; Rueschman, M.; Weng, J.; Basu, N.; Dudley, K.A.; Bakker, J.P.; Wang, R.; Bertisch, S.M.; Patel, S.R. The effectiveness of an obstructive sleep apnea screening and treatment program in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2017**, *134*, 145–152. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Borel, A.L.; Tamisier, R.; Böhme, P.; Priou, P.; Avignon, A.; Benhamou, P.Y.; Hanaire, H.; Pépin, J.L.; Kessler, L.; Valensi, P.; et al. Obstructive sleep apnoea syndrome in patients living with diabetes: Which patients should be screened? *Diabetes Metab.* **2019**, *45*, 91–101. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Edmonds, P.J.; Gunasekaran, K.; Edmonds, L.C. Neck Gasp Predicts Obstructive Sleep Apnea in Type 2 Diabetes Mellitus. *Sleep Disord.* **2019**, *2019*, 3184382. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

34. Peres, B.U.; Hirsch Allen, A.J.; Fox, N.; Laher, I.; Hanly, P.; Skomro, R.; Almeida, F.; Ayas, N.T.; Canadian Sleep and Circadian Network. Circulating biomarkers to identify cardiometabolic complications in patients with Obstructive Sleep Apnea: A systematic review. *Sleep Med. Rev.* **2019**, *44*, 48–57. [[CrossRef](#)]
35. Campbell, A.J.; Neill, A.M. Home set-up polysomnography in the assessment of suspected obstructive sleep apnea. *J. Sleep Res.* **2011**, *20*, 207–213. [[CrossRef](#)]



© 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/>).

DISCUSIÓN GENERAL

En esta tesis hemos profundizado en dos de las complicaciones “no clásicas” de la DM tipo 2, la disfunción pulmonar y los trastornos respiratorios durante el sueño. Por ello, hemos centrado nuestro interés en el pulmón, un órgano ricamente vascularizado y con una gran red de fibras de colágeno y elastina, que lo hacen un órgano susceptible a ser objetivo de las complicaciones asociadas a la hiperglucemia crónica. Por ello hemos centrado nuestro esfuerzo en: **(i)** Evaluar si la disfunción pulmonar está presente en los estadios más precoces de la DM tipo 2. Así, valoramos la función pulmonar en una población con prediabetes y la comparamos con la de una población sin alteración del metabolismo hidrocarbonado; **(ii)** Analizar el impacto que dos de los principales tratamientos no farmacológicos de la DM tipo 2 pueden tener en la función pulmonar. Para ello valoramos el grado de adherencia a la dieta mediterránea y el nivel de actividad física en una amplia población y los relacionamos con la función pulmonar; **(iii)** Estudiar el impacto que sobre la función pulmonar ejerce a medio plazo la mejoría del control glucémico; y **(iv)** Evaluar, de forma similar, el efecto de 3 meses de optimización del control metabólico sobre la respiración durante el sueño en pacientes con DM tipo 2. De todo ello surgen los cuatro estudios que componen esta Tesis Doctoral.

1.- PRIMER ESTUDIO: Comparar la función pulmonar entre los sujetos con prediabetes y la población con un metabolismo hidrocarbonado normal.

La disfunción pulmonar en la DM tipo 2 es una complicación relativamente habitual, pero generalmente poco reconocida (128,135,149). En el presente estudio, proporcionamos la primera evidencia en población caucásica de que el deterioro pulmonar ya está presente en la etapa de prediabetes. En general, nuestros datos refuerzan la idea de que la disfunción pulmonar es un defecto progresivo que se da a través de la alteración del metabolismo hidrocarbonado, que aparecen en el estadio precoz de prediabetes y va aumentando en extensión y gravedad en la DM tipo 2, estrechamente relacionado al grado de control metabólico. De hecho, en la prediabetes están presentes mecanismos fisiopatológicos que median el impacto negativo de la hiperglucemia sobre la función pulmonar, como por ejemplo la resistencia a la insulina, la inflamación crónica de bajo grado, la resistencia a la leptina, la microangiopatía y el aumento de los productos finales de glicación avanzada (135,292–295).

Se podría argumentar que la leve disminución de los parámetros pulmonares observada en sujetos con prediabetes, aunque estadísticamente significativa, podría ser clínicamente irrelevante. Sin embargo, se debe enfatizar que el VEF_1 es un predictor estadísticamente significativo de mortalidad por todas las causas en la población general. Y que en los sujetos con diabetes se ha descrito que una disminución de solo un 10% en el VEF_1 predice de forma

independiente la mortalidad por cualquier causa (138,156). De manera similar, en otra enfermedad pulmonar como la fibrosis pulmonar idiopática, una disminución porcentual de la CVF del 5-10% confiere un aumento de más del doble en el riesgo de mortalidad a un año (296). Por tanto, son necesarios estudios de coste-efectividad dirigidos a determinar la potencial utilidad de la evaluación de los parámetros respiratorios en las visitas de rutina de las personas con prediabetes. El seguimiento planificado a 10 años del *Proyecto ILERVAS*, a partir de cuya población se ha realizado nuestro primer estudio, nos proporcionará más datos sobre la relación deletérea entre la prediabetes, el deterioro de la función pulmonar y la incidencia de eventos cardiovasculares (291).

Nuestros resultados añaden nueva información a la creciente evidencia de disfunción pulmonar en la prediabetes. En un estudio transversal de 1237 adultos sanos asintomáticos que se sometieron a chequeos médicos anuales, la prediabetes se asoció significativamente con una CVF <80%, incluso después del ajuste por relevantes factores de confusión (297). Más recientemente, Kopf y col., en Alemania, han comunicado un aumento significativo de la enfermedad pulmonar restrictiva en 68 pacientes con prediabetes en comparación con 48 sujetos normoglucémicos (298). De manera similar, el patrón ventilatorio restrictivo, pero no obstructivo, se asoció de forma independiente con la progresión desde una glucemia normal en ayunas hasta la prediabetes y precedió al desarrollo de DM tipo 2 en 9,461 sujetos coreanos (299).

Centrándonos en el 29,9% de prevalencia de prediabetes de la población española, nuestros resultados difieren del estudio Di@bet.es, que reportó una prevalencia global de prediabetes en España en los mayores de 18 años del 14,8% (3,4% con glucemia en ayunas alterada, 9,2% con tolerancia a la glucosa alterada y 2,2% con la combinación de glucemia en ayunas y tolerancia a la glucosa), aumentando al 21,9% en los hombres y al 18,7% en las mujeres de 61 a 75 años (10). Las discordancias en la prevalencia pueden explicarse por las diferentes características de ambas poblaciones, incluido el rango de edad y el grado de obesidad, y porque estudios previos no utilizaron la HbA1c como herramienta diagnóstica.

Nuestro estudio tiene limitaciones que deben ser consideradas. Ciertamente, la naturaleza transversal del estudio no nos permite establecer causalidad. Sin embargo, nuestros resultados apoyan la idea de que el deterioro de la función pulmonar asociado a la DM tipo 2 ya se detecta en etapas muy tempranas, cuando la resistencia a la insulina está presente en lugar de la hiperglucemia y se inicia el desarrollo de la intolerancia al metabolismo hidrocarbonado. En segundo lugar, no tenemos datos sobre la duración de la prediabetes en nuestra población, un factor que nos ayudaría a interpretar mejor nuestros resultados. En

tercer lugar, y de manera similar al diagnóstico de patrones pulmonares, la *American Diabetes Association* acepta tres definiciones para el diagnóstico de prediabetes (2): **(i)** Glucosa plasmática en ayunas entre 100 y 125 mg / dl (alteración de la glucosa en ayunas), **(ii)** Glucosa plasmática a las 2 h entre 140 y 199 mg / dl (intolerancia a la glucosa), y **(iii)** HbA1c entre 5,6 y 6,4%. Aunque no todas las pruebas detectan necesariamente prediabetes en un mismo sujeto, nuestro estudio ha podido identificar dos poblaciones bien definidas en las que comparar resultados espirométricos. Finalmente, no podemos estimar la función pulmonar con base a la prueba broncodilatadora en nuestra población, ya que esta prueba no se incluyó en el *proyecto ILERVAS*.

En resumen, la función pulmonar en la prediabetes está moderadamente disminuida y relacionada con el control metabólico. Por lo tanto, el presente trabajo ofrece una mejor comprensión de la disfunción ventilatoria subyacente en la etapa prodrómica de la DM tipo 2. Próximos estudios deberán ayudarnos a identificar a los sujetos con prediabetes que sean más predispuestos a desarrollar la disfunción pulmonar y los mecanismos etiopatogénicos que aceleran su progresión a patrones respiratorios más graves.

2.- SEGUNDO ESTUDIO: Estudiar la relación entre la función pulmonar, el grado de cumplimiento de la dieta mediterránea y el grado de actividad física en la población general sin DM tipo 2.

Las intervenciones terapéuticas basadas en promover cambios nutricionales y modificar la actividad física con el objetivo de reducir el riesgo cardiovascular están bien establecidas en sujetos adultos (300–304). Sin embargo, nuestro estudio es el primero que analiza la asociación entre el estilo de vida y la función respiratoria en una población de edad mediana libre de enfermedad.

La MedDiet es un patrón dietético tradicional que ha demostrado efectos valiosos sobre la salud, la calidad de vida y la longevidad (305–307). De hecho, la MedDiet previene los eventos cardiovasculares y la mortalidad total prematura debido a sus propiedades hipocolesterolémicas, antiinflamatorias y antioxidantes (308–312). Un posible efecto beneficioso de la MedDiet sobre la función pulmonar se había evaluado previamente en estudios transversales llevados a cabo en fumadores y sujetos con enfermedades pulmonares, como asma, EPOC y fibrosis quística (313–316). En el asma, la importancia del patrón dietético ha sido abordado en una revisión sistemática y un metaanálisis, concluyendo que la adherencia a la MedDiet puede ser eficaz en la prevención del asma y aparición de

sibilancias en niños; sin embargo, esta asociación es más controvertida en el caso de los adultos (317,318). Nuestro estudio amplía estos resultados a una población adulta sin enfermedad pulmonar al evaluar el impacto de la MedDiet sobre los patrones respiratorios. Al comparar la función pulmonar entre aquellos participantes con una alta y baja adherencia a la MedDiet, mostramos que los primeros muestran valores más elevados de CVF y VEF₁, así como una mayor prevalencia de patrones anormales de función pulmonar.

Los mecanismos que pudieran explicar el conjunto de beneficios pulmonares asociados con la alta adherencia a la MedDiet aún no están bien establecidos. Sin embargo, podría relacionarse con las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de la MedDiet, asociadas al alto contenido de carotenoides, polifenoles, ácidos grasos poliinsaturados y antioxidantes que forman parte de los grupos de alimentos que definen la MedDiet (319–323). Además, el efecto de la MedDiet durante un período de cuatro semanas redujo la concentración sérica de los productos finales de glicación avanzada (AGE) en comparación con el efecto de una dieta occidental rica en grasas saturadas (324). Incluso se han propuesto alteraciones en el microbioma intestinal inducidos por la MedDiet que podrían modular la función pulmonar (325).

Por otro lado, hay pruebas sólidas que muestran cómo la práctica de actividad física puede ayudar a los pacientes con enfermedades pulmonares, como EPOC, asma y fibrosis quística, a mejorar su función pulmonar (326–328). Con respecto a los sujetos sanos, vale la pena mencionar que una mayor aptitud cardiorrespiratoria se asocia con un menor deterioro de la función pulmonar a lo largo de la vida (329). Nuestros resultados refuerzan el efecto protector de la actividad física sobre la función pulmonar, mostrando que el grado de inactividad evaluado mediante la versión corta del cuestionario IPAQ es un factor de riesgo independiente para el deterioro pulmonar, especialmente para presentar un VEF₁ <80% y un patrón ventilatorio no obstructivo.

Aunque, en nuestro estudio, el daño pulmonar y las anomalías respiratorias fueron de magnitud moderada e incluso subclínicas, podría haber un impacto deletéreo a largo plazo. En este sentido, el *Buffalo Health Study* mostró que el VEF₁ (% teórico) es un predictor a largo plazo de mortalidad por todas las causas, así como de cardiopatía isquémica (156). De manera similar, en otra cohorte prospectiva con un seguimiento de 26 años que incluyó a 1,623 hombres aparentemente sanos entre 40 y 59 años, por cada 10% de reducción en el VEF₁ se observó un incremento en el riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa, por muerte cardiovascular o por muerte respiratoria del 10%, 7% y 34%, respectivamente (330).

Queremos destacar que nuestros resultados mostraron un dimorfismo sexual con respecto al impacto de la MedDiet en la función pulmonar. Previamente se había sugerido que la función pulmonar podía verse influenciada por diferencias biológicas ligadas al sexo (331). Así, *Dominelli y col.* describieron que las vías respiratorias centrales en mujeres sanas son aproximadamente un 30% más pequeñas que en los hombres (332). Nuestros datos refuerzan la relevancia de esta variable a la hora de evaluar la función pulmonar.

Al plantearnos este estudio consideramos que una buena adherencia a la dieta y una mayor actividad física ejercerían un impacto aditivo sobre la función pulmonar. De hecho, en personas con intolerancia a la glucosa, mejorar la dieta e incrementar la actividad física reduce el riesgo de desarrollar DM tipo 2 en comparación con el tratamiento estándar, sin pruebas firmes del efecto de ambos componentes por separado (333). De manera similar, un programa combinado de dieta más ejercicio durante un mínimo de seis meses proporcionó una mayor pérdida de peso que un programa de dieta solo entre adultos obesos o con sobrepeso en 18 ensayos controlados aleatorios (334). Sin embargo, tras analizar nuestros resultados, no observamos ninguna sinergia entre la MedDiet y la actividad física con la función pulmonar. Es cierto que el porcentaje de pacientes en nuestra población que mostraron una alta adherencia a la MedDiet y una actividad física vigorosa fue bajo (7,4% y 3,3%, respectivamente), lo que puede haber condicionado nuestro resultado.

Existen algunas limitaciones que deben ser tenidas en cuenta al evaluar los resultados de nuestro estudio. En primer lugar, y al igual que en nuestro primer estudio, la transversalidad de la propuesta nos impide establecer una relación causal de las asociaciones reportadas. En segundo lugar, no realizamos una prueba broncodilatadora tras la espirometría, lo que en población general reduce la prevalencia general de EPOC en aproximadamente un 33% (335). En tercer lugar, los resultados de este estudio aún no pueden extrapolarse a otras poblaciones, ya que hemos evaluado individuos españoles de mediana edad con riesgo cardiovascular bajo a moderado. Finalmente, los participantes de nuestro estudio no disponen de datos sobre la ingesta total de calorías.

En resumen, el presente estudio proporciona una evidencia clínica inicial sobre el efecto independiente y deletéreo tanto de la baja adherencia a la MedDiet como de la baja práctica de actividad física sobre la función pulmonar en sujetos sin enfermedad pulmonar conocida. Se necesitan más intervenciones prospectivas y de ensayos clínicos para confirmar la eficacia de una dieta saludable y la actividad física en la prevención de trastornos respiratorios, tanto en la población general como en los pacientes con DM tipo 2.

3.- TERCER ESTUDIO: Evaluar el impacto de tres meses de mejoría del control glucémico sobre la función pulmonar en pacientes con DM tipo 2: el estudio Sweet Breath.

Diferentes estudios nos han demostrado que los sujetos con DM tipo 2 tienen parámetros espirométricos más bajos que los controles sin diabetes (138,144,147,151,213). Sin embargo, desconocíamos si tras mejorar el control glucémico los parámetros espirométricos podrían mejorar. Este estudio intentó dar luz a esta inquietud al evaluar los cambios en la función pulmonar en pacientes con DM tipo 2, mal control metabólico ($HbA1c \geq 7,5\%$) y un $FEV_1 < 90\%$ tras tres meses de optimización terapéutica.

En nuestro estudio, el cambio favorable en los parámetros espirométricos estuvo presente solo en el grupo de pacientes clasificados como "bueno respondedores", es decir, aquellos que lograron una reducción de su $HbA1c \geq 0,5\%$. Sin embargo, no se observaron cambios en el grupo de pacientes con menor reducción de su cifra de $HbA1c$. Este resultado refuerza la idea de que los pulmones deben ser considerados como un órgano diana más entre las complicaciones tardías de la DM tipo 2. Curiosamente, los parámetros espirométricos más sensibles a la mejoría del control metabólico fueron los asociados con el calibre de las vías respiratorias intrapulmonares (VEF_1) y la integridad neuromuscular (PEF) (336,337). Sabiendo que en el *Fremantle Diabetes Study* (138) una disminución del 10% en el FEV_1 se asoció con un aumento del 12% en la mortalidad por todas las causas, el incremento del 6,4% en el VEF_1 experimentado por los "buenos respondedores" tras solo tres meses de seguimiento debería tener consecuencias clínicas positivas. Sin embargo, se necesitan estudios más amplios y con un seguimiento más prolongado para confirmar este punto crucial. Por último, nuestros datos, obtenidos de pacientes sin enfermedad pulmonar conocida, también sugieren que la duración de la DM tipo 2 estaría relacionada básicamente con cambios en la obstrucción distal (FEF_{25-75}) (338).

Desconocemos si el tratamiento utilizado en la optimización del control glucémico en nuestro estudio puede haber ejercido un efecto determinado sobre la función pulmonar. Por ejemplo, en el pulmón encontramos receptores de GLP-1 a nivel de los vasos sanguíneos y en los neumocitos tipo II, donde estimulan la secreción de fosfatidilcolina, principal componente lipídico del surfactante pulmonar, el cual permite estabilizar la superficie de intercambio gaseoso y evitar el colapso de las vías respiratorias (205–209). Como la DM tipo 2 se caracteriza por una reducida secreción de GLP-1 (205), parece lógico pensar que el tratamiento con análogos de GLP-1 podría ejercer un impacto positivo sobre la deteriorada

función pulmonar de estos pacientes. En este sentido, está en curso un ensayo clínico en sujetos con DM tipo 2, diseñado específicamente para abordar esta pregunta (*ClinicalTrials.gov: NCT02889510: LIRALUNG*). Sin embargo, en nuestro estudio, la terapia antidiabética con análogos del receptor de GLP-1 se añadió solo en nueve pacientes, número pequeño para alcanzar ninguna conclusión.

El papel de otros fármacos antidiabéticos sobre la función pulmonar sigue sin estar claro, ya que la mayoría de los estudios son transversales, lo que impide el establecimiento de vínculos causales. Por ejemplo, en el *Copenhagen City Heart Study*, que incluyó a 323 sujetos con DM tipo 2 y 68 pacientes con DM tipo 1, la lesión pulmonar fue ligeramente más pronunciada en los sujetos tratados con insulina en comparación con los tratados con agentes orales o dieta (339). Aunque este hallazgo podría sugerir un efecto deletéreo de la insulina, es más razonable atribuir esta relación a la gravedad y duración de la diabetes que a la insulina en sí. De hecho, las células alveolares tipo II también expresan receptores de insulina que favorecen la síntesis de surfactante (176).

En nuestro estudio no fue posible evaluar el papel de las terapias sensibilizadoras a la insulina sobre los parámetros respiratorios pues no se agregó metformina ni tiazolidinedionas a ningún paciente durante el seguimiento. Sin embargo, el papel que puede jugar la resistencia a la insulina en el desarrollo de anomalías pulmonares merece atención. En el *British Women's Heart and Health Study* las medidas de la función pulmonar se asociaron inversamente con la resistencia a la insulina (145). De forma similar, la resistencia a la insulina fue reconocida como un predictor independiente de una mayor resistencia de las vías respiratorias en mujeres con obesidad mórbida sin diabetes (164,340).

Creemos fundamental remarcar que en nuestro estudio la intensificación del control metabólico no se acompañó de modificaciones significativas en el peso de los participantes. De esta forma eliminamos el factor de confusión que supone el doble efecto beneficioso que provoca la pérdida ponderal sobre la función pulmonar y la resistencia a la insulina. Para ello excluimos a los pacientes que experimentaron una reducción del IMC $\geq 2,0$ kg/m² durante el seguimiento del estudio. Además, en el análisis de regresión multivariante, el cambio absoluto en la HbA1c, pero no en el IMC, predijo de forma independiente un aumento del VEF₁. Por lo tanto, nuestros datos apoyan el impacto independiente y deletéreo de la DM tipo 2 en las pruebas de función pulmonar.

Además, los datos del estudio actual refuerzan la teoría de que la diabetes no solo influye en el calibre de las vías respiratorias, sino que también el patrón no obstructivo fue muy

prevalente en la población de estudio y disminuyó significativamente con la mejora del control metabólico. Si bien las mediciones del VEF₁ y del FEP son similares, la interpretación puede diferir, ya sea en su reproducibilidad o en la interpretación de lo que se mide, y sus valores no pueden intercambiarse con certeza (336). El PEF representa una medida directa de la obstrucción de las vías respiratorias, pero también es un índice de fuerza explosiva de los músculos abdominales e intercostales, además de reflejar el retroceso elástico del pulmón y la pared torácica (336). En este sentido, los pulmones son ricos en fibras de colágeno y elastina, que son proteínas cruciales de la matriz extracelular y podrían estar involucradas en el desarrollo de un defecto pulmonar no obstructivo. Así, se ha sugerido que la glicosilación no enzimática de estas proteínas puede contribuir al daño pulmonar en la hiperglucemia crónica (341). Recientemente, nuestro grupo ha mostrado en 1,924 sujetos caucásicos sin enfermedad pulmonar como la mayor autofluorescencia de la piel, una medida sustituta de la concentración subcutánea de AGE, se relaciona con una disminución significativa en los valores de FVC y FEV₁ (136).

Entre las limitaciones de este tercer trabajo deben destacarse las siguientes. En primer lugar, evaluamos un número relativamente pequeño de pacientes con DM tipo 2, los que estaban dispuestos a participar y los que tenían una función pulmonar basal disminuida (FEV₁ <90%), lo que significa que no se pueden inferir consecuencias clínicas concluyentes para la población general de pacientes con DM tipo 2. Sin embargo, los pacientes incluidos en el estudio fueron seleccionados cuidadosamente, evitando factores de confusión asociados con la función pulmonar, como cambios de peso, y se introdujo un grupo de control de no respondedores. Por lo tanto, no se puede argumentar que después de una primera experiencia con la evaluación espirométrica, los sujetos mejoraron en la realización de la segunda evaluación. Segundo, no disponemos de medidas específicas del ejercicio físico realizado durante el seguimiento, por lo que no se puede descartar un posible sesgo relacionado con la mejora de la función pulmonar por aumento de la aptitud cardiorrespiratoria. Sin embargo, la información general sobre las medidas de estilo de vida dadas a los sujetos con diabetes fue la misma en los "respondedores" y "no respondedores", por lo que es poco probable que haya tenido alguna influencia en los resultados. Y recordemos de nuevo que los sujetos que perdieron más de 2,0 kg/m² de su IMC fueron excluidos del estudio. En tercer lugar, nuestro estudio proporciona evidencia solo del efecto beneficioso de la mejora glucémica a corto plazo sobre los parámetros respiratorios, por lo que son necesarios estudios a más largo plazo para confirmar la permanencia de nuestros hallazgos.

En conclusión, una mejora a corto plazo en el control glucémico se acompañó de cambios positivos en las maniobras espirométricas en pacientes con DM tipo 2. Además, la mejora del control metabólico se asoció principalmente con el calibre de las vías respiratorias centrales y las mediciones de fuerza muscular explosiva. Aunque los mecanismos responsables no están completamente definidos, nuestros resultados llaman la atención sobre la necesidad de estrategias que sirvan para identificar a los pacientes con diabetes más vulnerables a la afectación pulmonar.

4.- CUARTO ESTUDIO: Valorar el efecto que ejerce la mejoría del control glucémico sobre la respiración nocturna durante el sueño en pacientes con DM tipo 2: el estudio *Candy Dreams*.

Este estudio muestra la mejoría significativa de los parámetros de respiración nocturna durante el sueño que ocurren tras un periodo de casi cuatro meses de optimización del control glucémico en pacientes con DM tipo 2 y un IAH inicial igual o superior a 5 eventos/hora. Este cambio favorable solo se observó entre el grupo de “buenos respondedores”, es decir, en aquellos los sujetos que redujeron su HbA1c en más de un 0,5 %. Por lo tanto, nuestro estudio refuerza la noción de que la DM tipo 2 ejerce un impacto negativo sobre la respiración durante el sueño, y que éste está estrechamente relacionado con el control metabólico.

El parámetro más sensible asociado con la mejora del control glucémico estuvo relacionado con la reducción del IAH. Cabe señalar que, en nuestro estudio, el grupo de “buenos respondedores” experimentó una reducción del 23,3 % en el IAH, aumentando el porcentaje de participantes con un SAHOS de intensidad leve del 28,8% hasta el 37,5%.

El SAHOS tiene una alta prevalencia entre los sujetos con DM tipo 2, tanto en cohortes clínicas como comunitarias, con una prevalencia general superior al 50% (342,343). Entre los diferentes mecanismos patogénicos que contribuirían a esta mayor incidencia de trastornos respiratorios durante el sueño en los pacientes con diabetes se incluyen la resistencia a la insulina, la resistencia a la leptina, la inflamación sistémica y la neuropatía autónoma o periférica (135,230). Curiosamente, esta marcada vulnerabilidad es mayor en las mujeres que en los hombres con diabetes, sin conocer exactamente los mecanismos específicos ligados al sexo que pueden estar implicados (344,345).

Si bien la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño, las dos características distintivas del SAHOS, se han asociado con la resistencia a la insulina y tasas más altas de DM tipo 2, el efecto del tratamiento con CPAP sobre la resistencia a la insulina y el control glucémico es contradictorio (135,346). Dos recientes metaanálisis, con un total de 1,077 participantes con

DM tipo 2, no mostraron eficacia del tratamiento con CPAP con respecto a los cambios de HbA1c, glucosa en ayunas o insulina en ayunas después de 12 o 24 semanas de seguimiento (347,348). Un tercer metaanálisis evaluó el efecto de la CPAP en 443 participantes sin diabetes, mostrando mejoras significativas en la resistencia a la insulina, medida con el índice HOMA, sin ningún impacto sobre la glucosa en ayunas (349). Sin embargo, aunque se propone constantemente una posible bidireccionalidad entre la diabetes tipo 2 y el SAHOS, parece cada vez más probable que sea el tratamiento eficaz de la diabetes el que ejerza un efecto destacable sobre la hipoxia nocturna que viceversa. De esta manera, el actual estudio también confirma y amplía en el tiempo los datos previos de nuestro grupo, en el que tras solo un período de cinco días de optimización de la diabetes se observó una reducción significativa en los episodios de desaturación nocturna (289).

La forma en que se mejoró el control metabólico en nuestro estudio incluyó diferentes fármacos antidiabéticos, condición que debe tenerse en cuenta a la hora de evaluar los resultados. En modelos experimentales, se ha observado el efecto beneficioso de la metformina y la insulina sobre la respiración durante el sueño. Así, en ratas *con* resistencia a la insulina, el tratamiento oral con metformina consiguió tanto prevenir el desarrollo de nuevos episodios de apnea como revertir su presencia (350). De manera similar, en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina, el tratamiento con insulina previno la reducción de las respuestas ventilatorias a los desafíos hipercápnicos e hipóxicos descritos al final de los primeros meses de vida (351). Sin embargo, el papel de las terapias con sensibilizadores a la insulina en la respiración nocturna durante el sueño en nuestro estudio es difícil de evaluar, pues no se agregaron metformina ni tiazolidinedionas durante el seguimiento.

El déficit subyacente de GLP-1 en la DM tipo 2 también podría estar involucrado en el deterioro de la respiración durante el sueño, y es necesario evaluar todavía el beneficio potencial de las terapias basadas en incretinas (*ClinicalTrials.gov: NCT02889510*). *Sí disponemos de datos sobre el impacto del tratamiento con análogos de GLP-1 sobre las características del SAHOS en sujetos obesos sin diabetes. Así, tras 32 semanas de tratamiento diario con 3,0 mg de liraglutida subcutáneo en pacientes con obesidad y un SAHOS moderado-grave, se produjo una reducción porcentual media del IAH que fue mayor que la observada en el grupo que recibía placebo (-12,2 vs. -6,6 eventos / hora; p=0,015) (352). Sin embargo, esta mejora en el IAH estuvo estrechamente relacionada con la pérdida de peso. De manera similar, se detectó una reducción en el IAH y un aumento en la SaO₂ mínima en pacientes con DM tipo 2 de reciente diagnóstico y SAHOS que fueron tratados durante 24 semanas con dapagliflozina (un inhibidor del cotransportador 2 de glucosa y sodio), pero no en el grupo de placebo (353).*

Queremos insistir en que nuestro estudio ha tratado de minimizar en todo lo posible el efecto beneficioso de la pérdida de peso sobre la respiración nocturna al excluir a aquellos pacientes que experimentaron una reducción significativa en su IMC a lo largo del seguimiento. Además, tampoco la adiposidad corporal total ni la adiposidad abdominal estimadas se modificaron durante los 4 meses de estudio en ninguno de los 2 grupos, “buenos respondedores” ni “no respondedores”. Además, en el análisis de regresión multivariante, fue el cambio absoluto en la HbA1c, pero no las modificaciones en el IMC, el factor que predijo de forma independiente la disminución en el IAH. Aportamos, por lo tanto, una fuerte evidencia que apoya que la mejora del control glucémico por sí misma ejerce un impacto positivo en la función respiratoria durante el sueño, por encima de la opción terapéutica utilizada para lograrlo.

La forma más rentable para detectar las anomalías de la respiración durante el sueño en la DM tipo 2 es un tema clave. Se necesitan estudios apropiados que determinen si deben incluirse herramientas simples, como cuestionarios que evalúen la somnolencia diurna y la calidad del sueño, en las visitas de rutina. Por ejemplo, la administración del cuestionario STOP-Bang (*Snoring, Tired, Observed, Pressure, BMI, Age, Neck size and Gender questionnaire*) permite identificar a casi el 90% de los pacientes con DM tipo 2 y SAHOS (354). Recientemente, un panel francés de endocrinólogos y neumólogos ha justificado el cribado del SAHOS en pacientes con DM tipo 2 que presenten síntomas clínicos, e incluso sin síntomas en aquellos con complicaciones microvasculares o presión arterial no controlada (355). Los resultados previos de nuestro grupo, Nuestros resultados, en los que la mejora de los parámetros de respiración durante el sueño no se relacionó con la puntuación del cuestionario de Epworth, apoyando la hipótesis de que el cribado debería generalizarse a todos los pacientes y que aún no existe un cuestionario 100% sensible. Sin embargo, la circunferencia del cuello y la presión arterial podrían ser parámetros útiles que unidos al cuestionario, nos podrían ayudar a identificar a los pacientes con diabetes tipo 2 que están en riesgo de padecer SAHOS (356). En espera de disponer de marcadores biológicos que puedan ayudarnos a identificar al paciente con DM tipo 2 que desarrolla un SAHOS, los resultados de nuestro grupo apoyan la propuesta de extender el cribado de esta enfermedad a todos los pacientes, cuantificando la hipersomnia diurna mediante cuestionarios como el Epworth, evaluando el grado de control tensional y utilizando medidas antropométricas como la circunferencia del cuello y el IMC (357).

Existen limitaciones en nuestro estudio que deben ser tenidas en cuenta en el momento de evaluar los resultados. Por ejemplo, hemos evaluado un número relativamente pequeño de

pacientes con DM tipo 2, por lo que debemos ser prudentes al extrapolar nuestros resultados a la práctica clínica diaria. Sin embargo, los participantes fueron seleccionados con sumo cuidado para evitar factores de confusión asociados con la respiración durante el sueño, como cambios en el peso o la composición corporales. Además, también se consideró un grupo control de “no respondedores”, así como un grupo de sujetos sin diabetes, todo lo que refuerza la validez de nuestras observaciones. En segundo lugar, presentamos evidencia sobre los efectos positivos de la mejora metabólica tras de un período de tiempo relativamente, por lo que se necesitan estudios con un seguimiento más prolongado que confirmen la durabilidad de nuestros resultados. Y sería también de sumo interés diseñar estudios más amplios que permitan profundizar en el impacto potencial de los diferentes fármacos antidiabéticos en la respiración nocturna durante el sueño. Por último, hemos utilizado un equipo de poligrafía cardiorrespiratoria domiciliaria para el estudio de las características de la respiración nocturna. Si bien es cierto que las evaluaciones domiciliarias pueden infravalorar los episodios de apneas e hipoapneas, al utilizar el tiempo de registro total y no el tiempo total de sueño como denominador para calcular el IAH, han demostrado ser una alternativa válida a la polisomnografía realizada en las Unidades del Sueño (358). En cualquier caso, nuestro estudio no tuvo como objetivo establecer un diagnóstico preciso de SAHOS en pacientes con DM tipo 2, sino evaluar los cambios desde el inicio después de las mejoras en el control metabólico.

CONCLUSIONES

1.- La alteración de la función pulmonar descrita en la DM tipo 2 está ya presente en la fase de prediabetes, y se relaciona estrechamente con el grado de control metabólico.

2.- La baja adherencia a la dieta mediterránea, así como la escasa actividad física, se asocian con una peor función pulmonar en sujetos sin DM tipo 2. Sin embargo, su efecto sobre el pulmón no parece ser sinérgico.

3.- La mejoría del control glucémico a medio plazo (3 meses) en pacientes con DM tipo 2 con mal control metabólico y un FEV₁ disminuido, se acompaña de cambios positivos en la función pulmonar que son independientes de la pérdida ponderal. Los principales parámetros que se ven afectados tienen relación con el calibre de las vías aéreas centrales (FEV₁) y la máxima fuerza muscular (PEF).

4.- La mejoría del control glucémico a medio plazo (4 meses) en pacientes con DM tipo 2 con mal control metabólico y un IAH ≥ 5 eventos / hora, ejerce un impacto positivo en los parámetros respiratorios durante el sueño independientes del cambio de peso. El principal parámetro afectado es el IAH.

De forma global, nuestros resultados confirman la idea de que la función pulmonar y la respiración durante el sueño deben ser consideradas una complicación más de la DM tipo 2.

**OTRAS CONTRIBUCIONES CIENTÍFICAS
DERIVADAS DEL TRABAJO DE ESTA
TESIS DOCTORAL**

PONENCIAS COMO INVITADA EN REUNIONES CIENTÍFICAS

- **Gutiérrez L**, Sánchez E, López C, Sánchez M, Seminario A, Turino C, Lecube A. *Effects of intensive glucose lowering on pulmonary function. A case-control study in type 2 diabetic patients.* Barcelona-Boston Lung Conference. Barcelona, España. 2017.
- **Gutiérrez L**. Improving type 2 diabetes to improve pulmonary function. Does it really work? IV Meeting Malaca-Tarraco. Málaga. 2017
- **Gutiérrez L**. Effect of glucose improvement on spirometric maneuvers in patients with type 2 diabetes: The Sweet Breath Study. XXIX Congreso de la Sociedad Española de Diabetes, en la mesa redonda “Publicaciones relevantes socios SED”. Congreso virtual. Junio, 2020.

COMUNICACIONES ORALES

- **Gutiérrez L**, Sánchez E, López C, Seminario A, Hernández C, Simó R, Lecube A. Mejoría del control glicémico y parámetros de función pulmonar: Primer estudio de intervención a medio plazo. XXVII Congreso nacional de la Sociedad Española de Diabetes (SED). Bilbao. 2016.
- Lecube A, **Gutiérrez L**, Sánchez E, López C, Sánchez M, Turino C, Hernández M, Seminario A. *Cerrando el círculo: cuando la mejoría del control glucémico, ejerce un efecto positivo sobre la función pulmonar (Estudio Sweet Breath).* 58 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Málaga, España, 2016.
- **Gutiérrez L**, Sánchez E, Seminario A, López-Cano C, Turino C, Sánchez M, Mizab Ch, M. Hernández, Barbe F, Lecube A. *Efecto diferencial sobre la función pulmonar en la pérdida ponderal y la mejoría del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Estudio Sweet Breath).* 14º Congreso Nacional de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), Sevilla. 2017.
- **Gutiérrez L**, Sánchez E, Seminario A, López-Cano C, Turino C, Barbe F, Lecube A. *Cuando la optimización del control glucémico mejora la función respiratoria*

relacionada con la vía aérea de pequeño calibre de forma independiente a la pérdida ponderal (Estudio Sweet Breath). XXVIII Congreso nacional de la Sociedad Española de Diabetes (SED). Barcelona. 2017.

- López-Cano C, Sánchez E, Betriu A, **Gutiérrez L**, Sánchez De La Torre M, Fernández E, Lecube A. *El “pulmón diabético” está ya presente en la prediabetes. XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes (SED). Oviedo, 2018.*
- **Gutiérrez-Carrasquilla L**, López-Cano C, Sapiña E, Hernández M, González J, Santos MD, Sánchez E, Bueno M, Suárez J, Lecube A. *La mejora del control glucémico ejerce un impacto positivo sobre la respiración durante el sueño. Estudio Sweet Dreams. Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Bilbao, 2019.*

COMUNICACIONES EN FORMA DE PÓSTER

- **Gutiérrez L**, Sánchez E, López C, Sánchez M, Seminario A, Turino C, Barbe F, Santos MD, Lecube A. *Effect of glycemetic control on pulmonary function. Data from a 3-months interventional study. 52nd EASD Annual Meeting. München. 2016.*
- **Gutiérrez L**, Lecube A, Sánchez E, López C, Sánchez M, Turino C, Hernández M, Seminario A. *Cerrando el círculo: Cuando la mejoría del control glicémico ejerce un efecto positivo sobre la función pulmonar (Estudio Sweet breath). 58 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Málaga, España. 2016.*

PERSPECTIVAS DE FUTURO

Los resultados expuestos en esta Tesis Doctoral plantean nuevas incógnitas y vías fisiopatológicas a estudiar en la relación que se establece entre el pulmón y la respiración durante el sueño y la DM tipo 2. De forma resumida, podemos enumerar los siguientes objetivos que ya están en marcha y en los que estoy implicada:

1. Establecer si debe optarse por un tratamiento antidiabético específico ante la presencia de patología pulmonar. En este sentido, estamos finalizando el ensayo clínico LIRALUNG. Se trata de un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y cruzado para evaluar los efectos del tratamiento con un análogo del receptor de GLP-1, liraglutida, sobre la función pulmonar y el registro polisomnográfico (*ClinicalTrials.gov: NCT02889510*).
2. De forma similar, estamos finalizando un estudio piloto abierto, aleatorizado, unicéntrico y de grupos paralelos que evalúa, entre otros aspectos, el impacto sobre la respiración durante el sueño de la combinación terapéutica entre un análogo de GLP-1 de administración semanal (exenatida LAR) y un inhibidor del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (dapagliflozina) en pacientes con DM tipo 2 y obesidad (EudraCT number: 2017-001454-33).
3. Establecer si la intensidad de la hipoxia nocturna que presentan DM tipo 2 repercute en la gravedad y pronóstico de las lesiones del pie diabético.
4. Profundizar en la identificación de los pacientes con DM tipo 2 con mayor riesgo de presentar una disfunción pulmonar y/o trastornos respiratorios durante el sueño. A partir de la amplia base de datos elaborada durante todos estos años por nuestro grupo, pretendemos integrar en un score predictivo variables antropométricas y analíticas que nos permitan seleccionar a los pacientes con DM tipo 2 tributarios de un estudio específico.
5. Discernir si existe un impacto diferencial entre la hipoxia mantenida y la hipoxia intermitente en los sujetos con DM tipo 2. Para ello estamos finalizando el análisis de los resultados obtenidos tras someter a cultivos de adipocitos maduros en normo e hiperglucemia a condiciones de normoxia, hipoxia mantenida e hipoxia intermitente.
6. En línea con el anterior punto, queremos explorar el efecto producido por la retirada durante 4 semanas del tratamiento con CPAP en pacientes con un SAHOS en función de la presencia o no de DM tipo 2.

7. Finalmente, en algunas secciones de esta Tesis Doctoral se ha comentado que la afectación pulmonar en los pacientes con DM tipo 2 es con frecuencia “subclínica”. No creemos que sea así en la práctica clínica, por lo que estamos evaluando el grado de sensación disneica en sujetos con DM tipo 2 y su relación con parámetros como el tiempo de evolución de la enfermedad, la coexistencia de otras complicaciones tardías de la diabetes o el grado de control metabólico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leonardi O, Mints G, Hussain MA. Beta-cell apoptosis in the pathogenesis of human type 2 diabetes mellitus. *HIGHLIGHT Eur J Endocrinol* [Internet]. 2003 [cited 2020 Apr 6];149:99–102. Available from: <http://www.eje.org>
2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43:S14–31.
3. Gan D, King H, Lefèbvre P, Mbanya J-C, Silink M, Siminerio L, et al. *Diabetes Atlas Second Edition* [Internet]. [cited 2019 Dec 28]. Available from: www.idf.org
4. Middelbeek RJW, Abrahamson MJ. Diabetes, prediabetes, and glycemic control in the United States: Challenges and opportunities. Vol. 160, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2014. p. 572–3.
5. Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, Casellas A, Castell • Conxa, Vinagre I, et al. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. *Eur J Heal Econ* [Internet]. 2016 [cited 2019 Dec 28];17:1001–10. Available from: <http://www.gencat.cat/ics/english.htm>,
6. Nuño-Solinís R, Alonso-Morán E, Arteagoitia Axpe JM, Ezkurra Loiola P, Orueta JF, Gaztambide S. Healthcare costs of people with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country (Spain). *Endocrinol y Nutr (English Ed)*. 2016 Dec;63(10):543–50.
7. Brannick B, Wynn A, Dagogo-Jack S. Prediabetes as a toxic environment for the initiation of microvascular and macrovascular complications. *Exp Biol Med*. 2016;241(12):1323–31.
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403.
9. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From pre-diabetes to diabetes: Diagnosis, treatments and translational research. Vol. 55, *Medicina (Lithuania)*. MDPI AG; 2019.
10. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):88–93.
11. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
12. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes*. 2015;6(2):296.
13. Maschirow L, Khalaf K, Al-Aubaidy HA, Jelinek HF. Inflammation, coagulation, endothelial dysfunction and oxidative stress in prediabetes - Biomarkers as a possible tool for early disease detection for rural screening. *Clin Biochem* [Internet].

- 2015;48(9):581–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.02.015>
14. Bahar A, Makhloogh A, Yousefi A, Kashi Z, Abediankenari S. Correlation between prediabetes conditions and microalbuminuria. *Nephrourol Mon.* 2013;5(2):741–4.
 15. Lee M, Saver JL, Hong KS, Song S, Chang KH, Ovbiagele B. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: Meta-analysis. *BMJ.* 2012 Jun 16;344(7861).
 16. Nathan DM, Chew E, Christophi CA, Davis MD, Fowler S, Goldstein BJ, et al. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the diabetes prevention program. *Diabet Med.* 2007 Feb;24(2):137–44.
 17. Lamparter J, Raum P, Pfeiffer N, Peto T, Höhn R, Elflein H, et al. Prevalence and associations of diabetic retinopathy in a large cohort of prediabetic subjects: The Gutenberg Health Study. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2014 [cited 2020 Apr 6];28(4):482–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630763>
 18. Echouffo-Tcheugui JB, Narayan KM, Weisman D, Golden SH, Jaar BG. Association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2016 Dec 1;33(12):1615–24.
 19. Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: Does the clock start ticking early? Vol. 7, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2011. p. 682–90.
 20. Ylitalo KR, Herman WH, Harlow SD. Monofilament insensitivity and small and large nerve fiber symptoms in impaired fasting glucose. *Prim Care Diabetes.* 2013;7(4):309–13.
 21. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 14];47(1):33–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29407055>
 22. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, et al. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: Prospective data from the Bruneck Study. *Diabetes Care.* 2003 Apr 1;26(4):1251–7.
 23. Tai ES, Goh SY, Lee JJM, Wong MS, Heng D, Hughes K, et al. Lowering the criterion for impaired fasting glucose: Impact on disease prevalence and associated risk of diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Jul [cited 2020 Apr 6];27(7):1728–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15220254>
 24. Rijkkelijkhuizen JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA, Dekker JM. High risk of cardiovascular mortality in individuals with impaired fasting glucose is explained by conversion to diabetes: The hoorn study. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Feb [cited 2020 Apr 6];30(2):332–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17259503>

25. Sánchez E, Betriu À, López-Cano C, Hernández M, Fernández E, Purroy F, et al. Characteristics of atheromatosis in the prediabetes stage: A cross-sectional investigation of the ILERVAS project. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Nov 15;18(1):1–12.
26. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med*. 2004 Oct 25;164(19):2147–55.
27. Balkau B, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, et al. Risk factors for early death in non-insulin dependent diabetes and men with known glucose tolerance status. *Br Med J*. 1993 Jul 31;307(6899):295–9.
28. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: The European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004 Sep 21;141(6).
29. Droumaguet C, Balkau B, Simon D, Caces E, Tichet J, Charles MA, et al. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care*. 2006;29(7):1619–25.
30. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4;362(9):800–11.
31. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, De Boer IH, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: A scientific statement from the American Heart Association and the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2015 Sep 1;38(9):1777–803.
32. Selvin E, Lazo M, Chen Y, Shen L, Rubin J, McEvoy JW, et al. Diabetes Mellitus, Prediabetes, and Incidence of Subclinical Myocardial Damage. *Circulation [Internet]*. 2014 Oct 14 [cited 2019 Sep 14];130(16):1374–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25149362>
33. Saadi H, Carruthers SG, Nagelkerke N, Al-Maskari F, Afandi B, Reed R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and its complications in a population-based sample in Al Ain, United Arab Emirates. *Diabetes Res Clin Pract [Internet]*. 2007 Dec [cited 2020 Apr 11];78(3):369–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532085>
34. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999 Feb 1;22(2):233–40.
35. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*

- [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2019 Sep 14];25(7):1129–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12087009>
36. Anderson JM. Achievable Cost Saving and Cost-Effective Thresholds for Diabetes Prevention Lifestyle Interventions in People Aged 65 Years and Older: A Single-Payer Perspective. *Artic Inf Artic Hist J Acad Nutr Diet*. 2012;112:1747.
 37. Uusitupa M, Louheranta A, Lindström J, Valle T, Sundvall J, Eriksson J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study. 2020 [cited 2020 Apr 11]; Available from: <https://doi.org/10.1017/S0007114500001070>
 38. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S, et al. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care*. 2005 Apr 1;28(4):888–94.
 39. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Qing IGT and diabetes study. *Diabetes Care*. 1997;20(4):537–44.
 40. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: A 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2020 Apr 12];2(6):474–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24731674>
 41. Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Lee C-H, Estruch R, Clish CB, Ros E. Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *J Nutr*. 2015 Apr 1;146(4):920S-927S.
 42. Mozaffarian D, Marfisi RM, Levantesi G, Silletta MG, Tavazzi L, Tognoni G, et al. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet*. 2007 Aug 25;370(9588):667–75.
 43. Salas-Salvadó J, nica Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas M-I, ria Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of Diabetes With Mediterranean Diets A Subgroup Analysis of a Randomized Trial [Internet]. 2014 [cited 2020 Jun 14]. Available from: www.annals.org
 44. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 May 3 [cited 2020 Apr 12];344(18):1343–50. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200105033441801>
 45. Ramachandran A, Snehalatha C, Yamuna A, Mary S, Ping Z. Cost-effectiveness of the interventions in the primary prevention of diabetes among Asian Indians: Within-trial results of the Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). *Diabetes Care*. 2007 Oct

- 1;30(10):2548–52.
46. Molitch ME. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes Care*. 2003 Apr 1;26(4):977–80.
 47. Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, et al. Diabetes Incidence and Glucose Tolerance after Termination of Pioglitazone Therapy: Results from ACT NOW. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2020 Apr 12];101(5):2056–62. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2015-4202>
 48. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004 Jan 1;27(1):155–61.
 49. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2006 Sep 23 [cited 2020 Apr 12];368(9541):1096–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16997664>
 50. Zinman B, Harris SB, Neuman J, Gerstein HC, Retnakaran RR, Raboud J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): A double-blind randomised controlled study. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):103–11.
 51. The NAVIGATOR Study Group. Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2010;362:1463–76.
 52. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006 Feb;49(2):289–97.
 53. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Selvam S, Kumar CKS, Seeli AC, et al. Pioglitazone does not enhance the effectiveness of lifestyle modification in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians: Results of the Indian Diabetes Prevention Programme-2 (IDPP-2). *Diabetologia*. 2009 Jun 10;52(6):1019–26.
 54. *Diabetes Atlas de la FID*. octava edición 2017. 2017;150. Available from: www.diabetesatlas.org
 55. DM en España según OMS.
 56. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et

- al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Apr 1;138:271–81.
57. INFORME MUNDIAL SOBRE LA DIABETES [Internet]. [cited 2019 Jun 28]. Available from: www.who.int
 58. Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, Casellas A, Castell C, Vinagre I, et al. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. *Eur J Heal Econ*. 2016 Nov 1;17(8):1001–10.
 59. World Health Organization. WHO CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS 2019 [Internet]. 2019. p. 15–8. Available from: [file:///C:/Users/lilig/Desktop/OMS 2019.pdf](file:///C:/Users/lilig/Desktop/OMS%202019.pdf)
 60. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. In: *Diabetes*. American Diabetes Association; 2009. p. 773–95.
 61. Matsuda M, Liu Y, Mahankali S, Pu Y, Mahankali A, Wang J, et al. Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans. *Diabetes*. 1999 Sep 1;48(9):1801–6.
 62. Obici S, Feng Z, Karkanas G, Baskin DG, Rossetti L. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nat Neurosci*. 2002 Jun 1;5(6):566–72.
 63. Obici S, Feng Z, Tan J, Liu L, Karkanas G, Rossetti L. Central melanocortin receptors regulate insulin action. *J Clin Invest*. 2001 Oct 1;108(7):1079–85.
 64. Lee YH, Wang M-Y, Yu X-X, Unger RH. Glucagon is the key factor in the development of diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2016 Jul 26 [cited 2020 May 9];59(7):1372–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-016-3965-9>
 65. 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.
 66. 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.
 67. Garg S, Davis RM. Diabetic Retinopathy Screening Update. *Clin Diabetes* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2019 Sep 14];27(4):140–5. Available from: <http://clinical.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diaclin.27.4.140>
 68. Sayin N, Kara N, Pekel G. Ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* [Internet]. 2015 Feb 15 [cited 2019 Sep 14];6(1):92–108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25685281>
 69. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* [Internet]. 1998 Jun 1 [cited 2019 Sep 14];105(6):998–1003.

- Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642098960250>
70. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2003 Jul 1;136(1):122–35.
 71. Klein R KBNDGD in A 2. NI of HNI of D and D and KD. Vision disorders in diabetes. USA: Bethesda. 2nd Edition [Internet]. 1995 [cited 2019 Dec 29]. p. 293–337. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/strategic-plans-reports/diabetes-in-america-2nd-edition>
 72. 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.
 73. Federación Internacional de Diabetes, La Fundación Fred Hollows. Diabetes y salud ocular: Una guía para los profesionales de la salud. [Internet]. 2015. Available from: www.idf.org/eyecare
 74. Singh PP, Mahadi F, Roy A, Sharma P. REACTIVE OXYGEN SPECIES, REACTIVE NITROGEN SPECIES AND ANTIOXIDANTS IN ETIOPATHOGENESIS OF DIABETES MELLITUS TYPE-2. Vol. 24, *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2009.
 75. Graves LE, Donaghue KC. Management of diabetes complications in youth. *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 14];10:2042018819863226. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31384418>
 76. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, Chew EY, Wong TY, Calliari LE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 Sep 21];19:262–74. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/pedi.12742>
 77. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2020 Aug 1];179(3):235–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19011148/>
 78. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim*. 2017 Mar 30;3.
 79. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2019 Sep 14];1(6):e339-49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104599>
 80. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group TDC and CT of DI and CR, Lachin JM, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 [cited 2019 Sep 14];342(6):381–9. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10666428>
81. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44(2):156–63.
 82. Kaštelan S, Tomić M, Pavan J, Orešković S. Maternal immune system adaptation to pregnancy--a potential influence on the course of diabetic retinopathy. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2010 Oct 21 [cited 2019 Sep 14];8:124. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20964838>
 83. Retinopatía Diabética El Paso | Eye Exámenes Van Horn - Las Cruces, NM [Internet]. [cited 2020 Mar 25]. Available from: <https://www.southwesteye.com/es/nuestros-servicios/retinopatia-diabetica/>
 84. Al-Shamsi H, Dueker D, Nowilaty S, Al-Shahwan S. Neovascular glaucoma at King Khaled Eye Specialist Hospital - etiologic considerations. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009;16(1):15.
 85. Ozdamar Y, Cankaya B, Ozalp S, Acaroglu G, Karakaya J, Özkan SS. Is there a correlation between diabetes mellitus and central corneal thickness? *J Glaucoma*. 2010 Dec;19(9):613–6.
 86. Annual Data Report [Internet]. [cited 2019 Dec 29]. Available from: <https://www.usrds.org/adr.aspx>
 87. Informe de diálisis y trasplante 2015. XLIV Congreso Nacional de la SEN. Oviedo, 5-8 de octubre de 2016. 2016.
 88. Lim AK, Lim A. IJNRD-40172-diabetic-nephropathy--complications-and-treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis* [Internet]. 2014 [cited 2019 Dec 16];7:361–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/IJNRD.S40172>
 89. 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. *Nefrología*. 2014;34(1):34–45.
 90. Russell JW, Zilliox LA. Diabetic Neuropathies [Internet]. Vol. 20, *Continuum* (Minneapolis, Minn). 2014 [cited 2019 Dec 16]. Available from: www.ContinuumJournal.com
 91. Torné L MAM. Neuropatía diabética. In: *Complicaciones Crónicas de la Diabetes Mellitus Formación de Postgrado Universitat de Barcelona* [Internet]. Barcelona: 2019; 2019 [cited 2019 Dec 16]. p. 3–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4208099/pdf/20141000.0-0012.pdf>
 92. Bril V, Perkins B, Toth C. Neuropathy. *Can J Diabetes*. 2013 Apr;37(SUPPL.1).
 93. Apelqvist J, Bakker K, Houtum WH van, Nabuurs-Franssen MH, Schaper NC. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000 Sep 1;16(S1):S84–92.

94. The New Prognostic-Therapeutic Index for Diabetic Foot Surgery - Extended Analysis | Request PDF [Internet]. [cited 2020 Mar 29]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/303085803_The_New_Prognostic-Therapeutic_Index_for_Diabetic_Foot_Surgery_-_Extended_Analysis
95. Graves LE, Donaghue KC. Management of diabetes complications in youth. Vol. 10, Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. SAGE Publications Ltd; 2019.
96. Balletshofer B, Ito W, Lawall H, Malyar N, Oberländer Y, Reimer P, et al. Position Paper on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Disease (PAD) in People with Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2019 Dec 20 [cited 2019 Dec 25];127(S 01):S105–13. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-1018-9250>
97. Edmonds M. Vascular disease in the lower limb in type 1 diabetes. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2019;8(1):39–46.
98. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329–40.
99. Elhadd TA, Robb R, Jung RT, Stonebridge PA, Belch JJF. Pilot study of prevalence of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease in patients with diabetes attending a hospital clinic. *Pract Diabetes Int*. 1999;16(6):163–6.
100. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *J Am Med Assoc*. 2001 Sep 19;286(11):1317–24.
101. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. Vol. 47, *Journal of the American College of Cardiology*. Journal of the American College of Cardiology; 2006. p. 921–9.
102. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *JAMA J Am Med Assoc*. 1979 May 11;241(19):2035–8.
103. Stamler J, Neaton JD. The multiple risk factor intervention trial (MRFIT)-Importance then and now: Commentary [Internet]. Vol. 300, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2008 [cited 2020 Jun 28]. p. 1343–5. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/182557>
104. Merino Torres J. Complicaciones Crónicas de la Diabetes Mellitus. Enfermedad cardiovascular. Formación de postgrado online. Universitat de Barcelona. [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 29]. p. 3–21. Available from: <http://www.expertoendiabetes.com/>
105. 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*. 1998 Jul 23;339(4):229–34.
106. 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.
 107. Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney M-T, Corrà U, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Netherlands) [Internet]. [cited 2019 Dec 26];6:1. Available from: <http://www.escardio.org/guidelines>.
 108. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019 Aug 31;
 109. Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke* [Internet]. 2013 Jun [cited 2020 Mar 29];44(6):1500–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23619130>
 110. Quast MJ, Wei J, Huang NC, Brunder DG, Sell SL, Gonzalez JM, et al. Perfusion deficit parallels exacerbation of cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 1997 May 31 [cited 2020 Mar 29];17(5):553–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9183293>
 111. Song E-C, Chu K, Jeong S-W, Jung K-H, Kim S-H, Kim M, et al. Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2020 Mar 29];34(9):2215–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12907821>
 112. 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.
 113. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* [Internet]. 2000 Apr [cited 2019 Jul 3];23 Suppl 2:B21-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10860187>
 114. Leslie RDG. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): what now or so what? *Diabetes Metab Res Rev*. 1999 Jan 1;15(1):65–71.
 115. Gaede P, Larsen N, Jensen VH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 [cited 2020 Mar 28];348(5):383–93. Available from: www.nejm.org
 116. Group TAC. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes A bs t r ac t. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 [cited 2020 Mar 28];358(24):2560–72. Available from: www.nejm.org

117. Gutiérrez C TC. Prevención de las complicaciones de la diabetes. In: Tratado de Diabetes Mellitus. Segunda. 2017. p. 660–1.
118. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Jan 8 [cited 2019 Jul 6];360(2):129–39. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0808431>
119. Buse JB. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial: Design and Methods. *Am J Cardiol* [Internet]. 2007 Jun 18 [cited 2019 Jul 5];99(12):S21–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914907004389>
120. OMS. Las 10 principales causas de defunción. *Cent Prensa OMS* [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 13];1:1–2. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
121. Kopf D, Frölich L. Risk of Incident Alzheimer’s Disease in Diabetic Patients: A Systematic Review of Prospective Trials. Bierhaus A, editor. *J Alzheimer’s Dis* [Internet]. 2009 Apr 17 [cited 2019 Jun 28];16(4):677–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387104>
122. Spauwen PJJ, Köhler S, Verhey FRJ, Stehouwer CDA, Van Boxtel MPJ. Effects of Type 2 Diabetes on 12-Year Cognitive Change Results from the Maastricht Aging Study. 2013 [cited 2019 Jun 28]; Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10>
123. 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.
124. 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.
125. Sampol G, Lecube A. Type 2 diabetes and the lung: a bidirectional relationship. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2012 Feb [cited 2020 Apr 13];59(2):95–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265762>
126. Sandler M. Is the lung a “target organ” in diabetes mellitus? Vol. 150, *Archives of Internal Medicine*. 1990. p. 1385–8.
127. Hsia CCW, Raskin P. The diabetic lung: Relevance of alveolar microangiopathy for the use of inhaled insulin [Internet]. Vol. 118, *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc.; 2005 [cited 2020 Apr 13]. p. 205–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934304007491>
128. 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. Available from:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369210604230?via%3Dihub>
129. Lecube A, Sampol G, Muñoz X, Hernández C, Mesa J, Simó R. Type 2 diabetes impairs pulmonary function in morbidly obese women: a case–control study. *Diabetologia* [Internet]. 2010 Jun 9 [cited 2019 Jun 30];53(6):1210–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-010-1700-5>
 130. 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.
 131. Kida K, Utsuyama M, Takizawa T, Thurlbeck WM. Changes in lung morphologic features and elasticity caused by streptozotocin-induced diabetes mellitus in growing rats. *Am Rev Respir Dis*. 1983 May 14;128(1):125–31.
 132. Kohn RR, Schnider SL. Glucosylation of human collagen. *Diabetes*. 1982 Jun 1;31(Suppl. 3II):47–51.
 133. 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.
 134. Kuziemski K, Pieńkowska J, Słomiński W, Jassem E, Studniarek M. Pulmonary capillary permeability and pulmonary microangiopathy in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2020 Apr 20];108(3):e56–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25836946>
 135. 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. *Endocrine Reviews*. 2017.
 136. Sánchez E, Lecube A, Betriu, Hernández C, López-Cano C, Gutiérrez-Carrasquilla L, et al. Subcutaneous advanced glycation end-products and lung function according to glucose abnormalities: The ILERVAS Project. *Diabetes Metab* [Internet]. 2019;45(6):595–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.04.002>
 137. López-Cano C, Lecube A, García-Ramírez M, Muñoz X, Sánchez E, Seminario A, et al. Serum surfactant protein D as a biomarker for measuring lung involvement in obese patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 [cited 2020 May 11];102(11):4109–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28945872>
 138. Davis WA, Knudman M, Kendall P, Grange V, Davis TME. Glycemic Exposure Is Associated with Reduced Pulmonary Function in Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2004 Mar 1;27(3):752–7.
 139. 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 Dec 1;20(6):1406–12.

140. Litonjua AA, Lazarus R, Sparrow D, DeMolles D, Weiss ST. Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study. *Respir Med* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2019 Jun 30];99(12):1583–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611105001204?via%3Dihub>
141. Enright PL, Kronmal RA, Higgins M, Schenker M, Haponik EF. Spirometry reference values for women and men 65 to 85 years of age. *Cardiovascular health study. Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1993 Jan [cited 2020 Apr 22];147(1):125–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8420405>
142. Barrett-Connor E, Frette C. NIDDM, impaired glucose tolerance, and pulmonary function in older adults: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 1996;19(12):1441–4.
143. Davis TME, Knuiman M, Kendall P, Vu H, Davis WA. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000 Oct 1;50(2):153–9.
144. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. Association between glycemic state and lung function: The Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2003 Mar 15 [cited 2020 Apr 22];167(6):911–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623860>
145. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Associations of measures of lung function with insulin resistance and Type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* [Internet]. 2004 Feb 1 [cited 2019 Jun 30];47(2):195–203. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-003-1310-6>
146. 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 [cited 2020 Apr 22];31(8):1596–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18492945>
147. 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. *Diabetes Care*. 2008 Apr 1;31(4):741–6.
148. Oda E, Kawai R. A cross-sectional relationship between vital capacity and metabolic syndrome and between vital capacity and diabetes in a sample Japanese population. *Environ Health Prev Med* [Internet]. 2009 Sep [cited 2020 Apr 22];14(5):284–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19626393>
149. Klein OL, Krishnan JA, Glick S, Smith LJ. Systematic review of the association between lung function and Type 2 diabetes mellitus. Vol. 27, *Diabetic Medicine*. 2010. p. 977–87.
150. Oda E, Kawai R. A cross-sectional relationship between vital capacity and diabetes in

- Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2009 Jul [cited 2020 Apr 22];85(1):111–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414205>
151. Huang H, Guo Q, Li L, Lin S, Lin Y, Gong X, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on pulmonary function. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(6):322–6.
 152. Dharwadkar AR, Dharwadkar AA, Banu G, Bagali S. Reduction in lung functions in type-2 diabetes in Indian population: Correlation with glycemic status. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2011;55(2):170–5.
 153. Asanuma Y, Fujiya S, Ide H, Agishi Y. Characteristics of pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1985;1(2):95–101.
 154. 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 [cited 2020 Apr 22];39(11):2051–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27612502>
 155. 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.
 156. Schünemann HJ, Dorn J, Grant BJB, Winkelstein W, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-Year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* [Internet]. 2000 [cited 2020 Jun 30];118(3):656–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10988186/>
 157. BEATY TH, COHEN BH, NEWILL CA, MENKERS HA, DIAMOND EL, CHEN CJ. IMPAIRED PULMONARY FUNCTION AS A RISK FACTOR FOR MORTALITY. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1982 Jul 1 [cited 2020 Apr 21];116(1):102–13. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/87222/IMPAIRED>
 158. Krzyzanowski M, Wysocki M. The relation of thirteen-year mortality to ventilatory impairment and other respiratory symptoms: The cracow study. *Int J Epidemiol*. 1986 Mar;15(1):56–64.
 159. Ebi-Kryston KL, Hawthorne VM, Rose G, Shipley MJ, Gillis CR, Hole DJ, Carmen W, Eshleman S HM. Breathlessness, Chronic Bronchitis and Reduced Pulmonary Function as Predictors of Cardiovascular Disease Mortality among Men in England, Scotland and the United States | *International Journal of Epidemiology* | Oxford Academic. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1989 [cited 2020 Apr 21];18(1):84–88. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article-abstract/18/1/84/616962?redirectedFrom=fulltext>
 160. Knuiman MW, James AL, Divitini ML, Ryan G, Bartholomew HC, Musk AW. Lung function, respiratory symptoms, and mortality: Results from the Busselton Health Study.

- Ann Epidemiol. 1999 Jul 1;9(5):297–306.
161. 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.
 162. Yeh F, Dixon AE, Marion S, Schaefer C, Zhang Y, Best LG, et al. Obesity in adults is associated with reduced lung function in metabolic syndrome and diabetes: The strong heart study. *Diabetes Care*. 2011 Oct;34(10):2306–13.
 163. Fernández-Real J-M, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia* [Internet]. 1999 Oct 19 [cited 2019 Jun 30];42(11):1367–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550422>
 164. 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.
 165. Lee YB, Kim YS, Lee D-H, Kim HY, Lee J-I, Ahn H-S, et al. Association between HOMA-IR and Lung Function in Korean Young Adults based on the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 15 [cited 2019 Jul 6];7(1):11726. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-11337-3>
 166. Rastogi D, Bhalani K, Hall CB, Isasi CR. Association of pulmonary function with adiposity and metabolic abnormalities in Urban minority adolescents. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2014 Jun 17 [cited 2020 Apr 23];11(5):744–52. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1513/AnnalsATS.201311-403OC>
 167. 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* [Internet]. 2004 Feb 12 [cited 2019 Jul 6];350(7):664–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14960743>
 168. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes* [Internet]. 2006 Dec [cited 2019 Jul 6];55 Suppl 2(Suppl 2):S9–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130651>
 169. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Handgrip strength and insulin levels: cross-sectional and prospective associations in the Normative Aging Study. *Metabolism* [Internet]. 1997 Nov [cited 2019 Jul 6];46(11):1266–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9361683>
 170. 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* [Internet]. 2010 Oct [cited 2020 Apr 23];25(10):1480–6. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20890430>

171. Singh S, Bodas M, Bhatraju NK, Pattnaik B, Gheware A, Parameswaran PK, et al. Hyperinsulinemia adversely affects lung structure and function. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2020 Apr 23];310(9):L837–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26919895>
172. Singh S, Prakash YS, Linneberg A, Agrawal A. Insulin and the Lung: Connecting Asthma and Metabolic Syndrome. *J Allergy* [Internet]. 2013 [cited 2020 Apr 23];2013. Available from: <http://dx>.
173. Rastogi D, Fraser S, Oh J, Huber AM, Schulman Y, Bhagtani RH, et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2015 Jan 15 [cited 2019 Jul 20];191(2):149–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25457349>
174. Doyle IR, Nicholas TE, Bersten AD. Partitioning lung and plasma proteins: Circulating surfactant proteins as biomarkers of alveolocapillary permeability. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999;26(3):185–97.
175. Ruttenstock E, Doi T, Dingemann J, Puri P. Insulin receptor is downregulated in the nitrofen-induced hypoplastic lung. *J Pediatr Surg*. 2010 May;45(5):948–52.
176. Shapiro DL, Livingston JN, Maniscalco WM, Finkelstein JN. Insulin receptors and insulin effects on type II alveolar epithelial cells. *BBA - Mol Cell Res*. 1986 Feb 21;885(2):216–20.
177. 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.
178. Sorensen GL, Husby S, Holmskov U. Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease. *Immunobiology*. 2007;212(4–5):381–416.
179. Hartl D, Griese M. Surfactant protein D in human lung diseases. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2020 Jul 11];36(6):423–35. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2362.2006.01648.x>
180. Fernández-Real JM, Valdés S, Manco M, Chico B, Botas P, Campo A, et al. Surfactant protein D, a marker of lung innate immunity, is positively associated with insulin sensitivity. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Apr [cited 2020 Jul 18];33(4):847–53. Available from: </pmc/articles/PMC2845040/?report=abstract>
181. 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. Vol. 35, *Cytokine and Growth Factor Reviews*. Elsevier Ltd; 2017. p. 71–84.
182. Bergen HT, Cherlet TC, Manuel P, Scott JE. Identification of leptin receptors in lung

- and isolated fetal type II cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;27(1):71–7.
183. Nair P, Radford K, Fanat A, Janssen LJ, Peters-Golden M, Cox PG. The effects of leptin on airway smooth muscle responses. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008 Oct 1;39(4):475–81.
 184. Mendivil CO, Koziel H, Brain JD. Metabolic hormones, apolipoproteins, adipokines, and cytokines in the alveolar lining fluid of healthy adults: Compartmentalization and physiological correlates. *PLoS One*. 2015 Apr 7;10(4).
 185. Chen H, Liang ZW, Wang ZH, Zhang JP, Hu B, Xing X Bin, et al. Akt Activation and Inhibition of Cytochrome C Release: Mechanistic Insights into Leptin-promoted Survival of Type II Alveolar Epithelial Cells. *J Cell Biochem*. 2015 Oct 1;116(10):2313–24.
 186. De Blasio MJ, Boije M, Kempster SL, Smith GCS, Charnock-Jones DS, Denyer A, et al. Leptin matures aspects of lung structure and function in the ovine fetus. *Endocrinology*. 2016 Jan 1;157(1):395–404.
 187. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. Vol. 64, *Metabolism: clinical and experimental*. 2015. p. 24–34.
 188. Khan AR, Awan FR. Leptin resistance: A possible interface between obesity and pulmonary-related disorders. *Int J Endocrinol Metab*. 2016 Feb 1;14(1).
 189. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: The atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes [Internet]*. 2003 Jul 1 [cited 2020 Jul 1];52(7):1799–805. Available from: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/52/7/1799>
 190. Dennis RJ, Maldonado D, Rojas MX, Aschner P, Rondón M, Charry L, et al. Inadequate glucose control in type 2 diabetes is associated with impaired lung function and systemic inflammation: A cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2010 Jul 26;10.
 191. 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.
 192. Isotani H, Nakamura Y, Kameoka K, Tanaka K, Furukawa K, Kitaoka H, et al. 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 [Internet]*. 1999 Mar [cited 2020 May 11];43(3):173–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10369426>
 193. 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 Oct;52(4):213–6.
 194. Lange P, Groth S, Mortensen J, Appleyard M, Nyboe J, Schnohr P, et al. Diabetes mellitus and ventilatory capacity: a five year follow-up study. *Eur Respir J [Internet]*.

- 1990 Mar [cited 2020 May 11];3(3):288–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2340886>
195. Lau ACW, Lo MKW, Leung GTC, Choi FPT, Yam LYC, Wasserman K. Altered exercise gas exchange as related to microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *Chest*. 2004;125(4):1292–8.
 196. Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: Manifestations and mechanisms [Internet]. Vol. 36, *Muscle and Nerve*. 2007 [cited 2020 May 11]. p. 144–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17469109>
 197. Bottini P, Scionti L, Santeusanio 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.
 198. Murashima S, Takeda K, Matsumura K, Yamakado K, Sakuma H, Kitano T, et al. Increased lung uptake of iodine-123-MIBG in diabetics with sympathetic nervous dysfunction. *J Nucl Med* [Internet]. 1998 Feb [cited 2020 May 11];39(2):334–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9476946>
 199. Sternberg M, Cohen-Forterre L, Peyroux J. Connective tissue in diabetes mellitus: biochemical alterations of the intercellular matrix with special reference to proteoglycans, collagens and basement membranes. *Diabete Metab* [Internet]. 1985 Feb [cited 2020 May 11];11(1):27–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3884403>
 200. Fuso L, Pitocco D, Longobardi A, Zaccardi F, Contu C, Pozzuto C, et al. Reduced respiratory muscle strength and endurance in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2012 May [cited 2020 May 11];28(4):370–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271438>
 201. Laurent GJ. Lung collagen: More than scaffolding. Vol. 41, *Thorax*. BMJ Publishing Group; 1986. p. 418–28.
 202. Katsuoka F, Kawakami Y, Arai T, Imuta H, Fujiwara M, Kanma H, et al. Type II alveolar epithelial cells in lung express receptor for advanced glycation end products (RAGE) gene. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1997 Sep 18 [cited 2020 May 11];238(2):512–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9299542>
 203. Ota C, Ishizawa K, Yamada M, Tando Y, He M, Takahashi T, et al. Receptor for advanced glycation end products expressed on alveolar epithelial cells is the main target for hyperoxia-induced lung injury. *Respir Investig* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2020 May 11];54(2):98–108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26879479>
 204. Mukherjee TK, Mukhopadhyay S, Hoidal JR. Implication of receptor for advanced glycation end product (RAGE) in pulmonary health and pathophysiology. *Respir Physiol*

- Neurobiol [Internet]. 2008 Aug 31 [cited 2020 May 11];162(3):210–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18674642>
205. 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.
 206. Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: Potential for in vivo targeting. *J Nucl Med [Internet]*. 2007 May 1 [cited 2020 Jul 2];48(5):736–43. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/48/5/736.full>
 207. Lankat-Buttgereit B, Göke R, Fehmann H-C, Richter G, Göke B. Molecular cloning of a cDNA encoding for the GLP-1 receptor expressed in rat lung. *Exp Clin Endocrinol Diabetes [Internet]*. 2009 Jul 15 [cited 2020 Jul 2];102(04):341–7. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0029-1211301>
 208. Benito E, Blázquez E, Bosch MA. Glucagon-like peptide-1-(7-36)amide increases pulmonary surfactant secretion through a cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-dependent protein kinase mechanism in rat type II pneumocytes. *Endocrinology [Internet]*. 1998 [cited 2020 Jul 2];139(5):2363–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9564846/>
 209. Vara E, Arias-Díaz J, Garcia C, Balibrea JL, Blázquez E. Glucagon-like peptide-1(7-36) amide stimulates surfactant secretion in human type II pneumocytes. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2001 [cited 2020 Jul 11];163(4):840–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11282754/>
 210. 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 [Internet]*. 2013 Mar 1 [cited 2020 Jul 2];154(3):1144–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23354098/>
 211. Engström G, Janzon L. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: A population-based cohort study. *Diabet Med [Internet]*. 2002 [cited 2020 Jul 2];19(2):167–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11874435/>
 212. Engström G, Hedblad B, Nilsson P, Wollmer P, Berglund G, Janzon L. Lung function, insulin resistance and incidence of cardiovascular disease: A longitudinal cohort study. *J Intern Med [Internet]*. 2003 May 1 [cited 2020 Jul 2];253(5):574–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12702035/>
 213. Ford ES, Mannino DM. Prospective association between lung function and the incidence of diabetes: Findings from the National Health And Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-Up Study [Internet]. Vol. 27, *Diabetes Care*. Diabetes

- Care; 2004 [cited 2020 Jul 2]. p. 2966–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15562215/>
214. Hori T, Sugita Y, Koga E, Shirakawa S, Inoue K, Uchida S, et al. Proposed supplements and amendments to “A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects”, the Rechtschaffen & Kales (1968) standard. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2001 Jun 1 [cited 2020 Jul 19];55(3):305–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1440-1819.2001.00810.x>
 215. Khandelwal D, Dutta D, Chittawar S, Kalra S. Sleep disorders in type 2 diabetes [Internet]. Vol. 21, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. Medknow Publications; 2017 [cited 2020 Jul 18]. p. 758–61. Available from: </pmc/articles/PMC5628550/?report=abstract>
 216. Luyster FS, Strollo PJ, Zee PC, Walsh JK. Sleep: A Health Imperative. *Sleep* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2020 Jul 19];35(6):727–34. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.5665/sleep.1846>
 217. Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky KS. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest* [Internet]. 1991 [cited 2020 Jul 26];88(3):934–42. Available from: </pmc/articles/PMC295490/?report=abstract>
 218. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-Nerve Activity during Sleep in Normal Subjects. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Feb 4 [cited 2020 Jul 26];328(5):303–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199302043280502>
 219. Pallayova M, Donic V, Gresova S, Peregrim I, Tomori Z. Do differences in sleep architecture exist between persons with type 2 diabetes and nondiabetic controls? *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2010 [cited 2020 Jul 19];4(2):344–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20307395/>
 220. Shpilsky D, Erqou S, Patel SR, Kip KE, Ajala O, Aiyer A, et al. Association of obstructive sleep apnea with microvascular endothelial dysfunction and subclinical coronary artery disease in a community-based population. *Vasc Med (United Kingdom)* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2020 Jul 19];23(4):331–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29537350/>
 221. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2008 Jan 22 [cited 2020 Jul 19];105(3):1044–9. Available from: </pmc/articles/PMC2242689/?report=abstract>
 222. THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF SLEEP DISORDERS, REVISED Diagnostic and Coding Manual. 1990.
 223. Thorpy MJ. Classification of Sleep Disorders. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2012 Oct

- 14 [cited 2020 Jul 26];9(4):687–701. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13311-012-0145-6>
224. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Apr 29 [cited 2020 Jul 26];328(17):1230–5. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199304293281704>
225. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review [Internet]. Vol. 152, *Chest*. Elsevier Inc; 2017 [cited 2020 Jul 19]. p. 1070–86. Available from: </pmc/articles/PMC5812754/?report=abstract>
226. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: THE HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015 Apr 1;3(4):310–8.
227. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: A population health perspective [Internet]. Vol. 165, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2002 [cited 2020 Jul 26]. p. 1217–39. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.2109080>
228. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 1(July).
229. Benjafield A V., Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2020 Jul 26];7(8):687–98. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213260019301985/fulltext>
230. Aurora RN, Punjabi NM. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: A bidirectional association [Internet]. Vol. 1, *The Lancet Respiratory Medicine*. Elsevier; 2013 [cited 2020 Jul 26]. p. 329–38. Available from: www.thelancet.com/respiratory
231. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 Jun [cited 2020 Jul 26];32(6):1017–9. Available from: </pmc/articles/PMC2681024/?report=abstract>
232. Kuna ST, Badr MS, Kimoff RJ, Kushida C, Lee-Chiong T, Levy P, et al. An official ATS/AASM/ACCP/ERS workshop report: Research priorities in ambulatory management of adults with obstructive Sleep apnea. In: *Proceedings of the American Thoracic Society* [Internet]. *Proc Am Thorac Soc*; 2011 [cited 2020 Jul 26]. p. 1–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21364215/>
233. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2020 Jul 26];146(5):1387–94.

- Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25367475/>
234. Kapsimalis F, Varouchakis G, Manousaki A, Daskas S, Nikita D, Kryger M, et al. Association of sleep apnea severity and obesity with insulin resistance, C-reactive protein, and leptin levels in male patients with obstructive sleep apnea. *Lung* [Internet]. 2008 Aug [cited 2020 Jul 26];186(4):209–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18365276/>
 235. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea? The rational clinical examination systematic review [Internet]. Vol. 310, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. *JAMA*; 2013 [cited 2020 Aug 2]. p. 731–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23989984/>
 236. Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): A Standard Measure of Sleepiness | Sleep | Oxford Academic [Internet]. [cited 2020 Aug 2]. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/9/4/519/2742919>
 237. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: Towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits [Internet]. Vol. 11, *Journal of Sleep Research*. *J Sleep Res*; 2002 [cited 2020 Aug 2]. p. 1–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11869421/>
 238. Lim DC, Pack AI. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: Addressing the blood-brain barrier [Internet]. Vol. 18, *Sleep Medicine Reviews*. *Sleep Med Rev*; 2014 [cited 2020 Aug 2]. p. 35–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23541562/>
 239. New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale | Sleep | Oxford Academic [Internet]. [cited 2020 Aug 2]. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/14/6/540/2742871>
 240. Sangal RB, Thomas L, Mitler MM. Maintenance of wakefulness test and multiple sleep latency test; Measurement of different abilities in patients with sleep disorders. *Chest* [Internet]. 1992 [cited 2020 Aug 2];101(4):898–902. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1555459/>
 241. Bennett LS, Stradling JR, Davies RJO. A behavioural test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* [Internet]. 1997 [cited 2020 Aug 2];6(2):142–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9377534/>
 242. Luyster FS, Dunbar-Jacob J. Sleep quality and quality of life in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Educ* [Internet]. 2011 May 7 [cited 2020 Aug 2];37(3):347–55. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0145721711400663>
 243. Comondore VR, Cheema R, Fox J, Butt A, John Mancini GB, Fleetham JA, et al. The impact of CPAP on cardiovascular biomarkers in minimally symptomatic patients with obstructive sleep apnea: A pilot feasibility randomized crossover trial. *Lung* [Internet].

- 2009 Feb [cited 2020 Aug 2];187(1):17–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18795367/>
244. Nguyen PK, Katikireddy CK, McConnell M V., Kushida C, Yang PC. Nasal continuous positive airway pressure improves myocardial perfusion reserve and endothelial-dependent vasodilation in patients with obstructive sleep apnea. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2010 [cited 2020 Aug 2];12(1):50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20815898/>
245. Kohler M, Stoewhas AC, Ayers L, Senn O, Bloch KE, Russi EW, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2011 Nov 15 [cited 2020 Aug 2];184(10):1192–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21836134/>
246. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR, Liu PY. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: A randomised sham-controlled study. *Thorax* [Internet]. 2012 [cited 2020 Aug 2];67(12):1081–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561530/>
247. Salord N, Fortuna AM, Monasterio C, Gasa M, Pérez A, Bonsignore MR, et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure on glucose tolerance in obese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* [Internet]. 2016 [cited 2020 Aug 2];39(1):35–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26350474/>
248. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* [Internet]. 2005 Mar [cited 2020 Jul 26];365(9464):1046–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15781100/>
249. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, Resnick HE, Redline S, Baldwin CM, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med* [Internet]. 2005 Apr 25 [cited 2020 Jul 26];165(8):863–8. Available from: <https://jamanetwork.com/>
250. Liu R, Zee PC, Chervin RD, Arguelles LM, Birne J, Zhang S, et al. Short sleep duration is associated with insulin resistance independent of adiposity in Chinese adult twins. *Sleep Med* [Internet]. 2011 Oct [cited 2020 Jul 26];12(9):914–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21940204/>
251. Lou P, Chen P, Zhang L, Zhang P, Yu J, Zhang N, et al. Relation of sleep quality and sleep duration to type 2 diabetes: A population-based cross-sectional survey. *BMJ Open* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2020 Jul 26];2(4):e000956. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>

252. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999 Oct 23;354(9188):1435–9.
253. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Mar 1 [cited 2020 Aug 1];165(5):677–82. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.165.5.2104087>
254. Iftikhar IH, Hoyos CM, Phillips CL, Magalang UJ. Meta-analyses of the association of sleep apnea with insulin resistance, and the effects of CPAP on HOMA-IR, adiponectin, and visceral adipose fat [Internet]. Vol. 11, *Journal of Clinical Sleep Medicine*. American Academy of Sleep Medicine; 2015 [cited 2020 Aug 1]. p. 475–85. Available from: </pmc/articles/PMC4365462/?report=abstract>
255. Reutrakul S, Van Cauter E. Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: Implications for risk and severity of diabetes. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2020 Aug 1];1311(1):151–73. Available from: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nyas.12355>
256. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2005 Dec 15 [cited 2020 Aug 2];172(12):1590–5. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200504-637OC>
257. Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Am J Med*. 2009 Dec 1;122(12):1122–7.
258. Marshall NS, Wong KKH, Phillips CL, Liu PY, Knudman MW, Grunstein RR. Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the Busselton health study? *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2009 Feb 15 [cited 2020 Aug 2];5(1):15–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19317376/>
259. Celen YT, Hedner J, Carlson J, Peker Y. Impact of gender on incident diabetes mellitus in obstructive sleep apnea: A 16-year follow-up. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2010 Jun 15 [cited 2020 Aug 2];6(3):244–50. Available from: </pmc/articles/PMC2883035/?report=abstract>
260. Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Ohira T, Imano H, et al. Nocturnal intermittent hypoxia and metabolic syndrome; the effect of being overweight: The CIRCS study. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(4):369–77.
261. Lindberg E, Theorell-Haglöw J, Svensson M, Gislason T, Berne C, Janson C. Sleep apnea and glucose metabolism: A long-term follow-up in a community-based sample. *Chest* [Internet]. 2012 [cited 2020 Aug 2];142(4):935–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22499826/>
262. Boyko EJ, Seelig AD, Jacobson IG, Hooper TI, Smith B, Smith TC, et al. Sleep

- characteristics, mental health, and diabetes risk: A prospective study of U.S. Military service members in the millennium cohort study. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Oct [cited 2020 Aug 2];36(10):3154–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23835691/>
263. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea and incident diabetes a historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2014 Jul 15 [cited 2020 Aug 2];190(2):218–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24897551/>
 264. Appleton SL, Vakulin A, McEvoy RD, Wittert GA, Martin SA, Grant JF, et al. Nocturnal hypoxemia and severe obstructive sleep apnea are associated with incident type 2 diabetes in a population cohort of men. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2015 [cited 2020 Aug 2];11(6):609–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25766697/>
 265. Nagayoshi M, Punjabi NM, Selvin E, Pankow JS, Shahar E, Iso H, et al. Obstructive sleep apnea and incident type 2 diabetes. *Sleep Med* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2020 Aug 2];25:156–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26766697/>
 266. 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.
 267. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2020 Jul 12];26(2):380–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12547866/>
 268. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H. Sleep Disturbance and Onset of Type 2 Diabetes [11] [Internet]. Vol. 27, *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2004 [cited 2020 Jul 12]. p. 282–3. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/27/1/282>
 269. Nilsson PM, Rööst M, Engström G, Hedblad B, Berglund G. Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Oct [cited 2020 Jul 12];27(10):2464–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15451917/>
 270. Mallon L, Broman JE, Hetta J. 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* [Internet]. 2005 [cited 2020 Jul 12];28(11):2762–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16249553/>
 271. Björkelund C, Bondyr-Carlsson D, Lapidus L, Lissner L, Månsson J, Skoog I, et al. Sleep disturbances in midlife unrelated to 32-year diabetes incidence: The prospective population study of women in Gothenburg. *Diabetes Care* [Internet]. 2005 [cited 2020

- Jul 12];28(11):2739–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16249549/>
272. Meisinger C, Heier M, Loewel H. Sleep disturbance as a predictor of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *Diabetologia*. 2005 Feb;48(2):235–41.
273. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2020 Jul 12];29(3):657–61. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/29/3/657>
274. GISLASON T, ALMQVIST M. Somatic Diseases and Sleep Complaints: An Epidemiological Study of 3201 Swedish Men. *Acta Med Scand* [Internet]. 1987 Jan 12 [cited 2020 Jul 12];221(5):475–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.0954-6820.1987.tb01283.x>
275. Hyyppä MT, Kronholm E. Quality of sleep and chronic illnesses. *J Clin Epidemiol*. 1989 Jan 1;42(7):633–8.
276. Sridhar GR, Madhu K. Prevalence of sleep disturbances in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 1994 Apr 1 [cited 2020 Jul 12];23(3):183–6. Available from: <http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/0168822794901031/fulltext>
277. Lamond N TMDD. Factors predicting sleep disruption in Type II diabetes - PubMed. *Sleep* [Internet]. 2000 May [cited 2020 Jul 25];23:415–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10811386/>
278. Trento M, Broglio F, Riganti F, Basile M, Borgo E, Kucich C, et al. Sleep abnormalities in type 2 diabetes may be associated with glycemic control. *Acta Diabetol*. 2008 Dec 7;45(4):225–9.
279. West SD. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* [Internet]. 2006 [cited 2020 May 17];61:945–50. Available from: www.thoraxjnl.com
280. Villa MP, Multari G, Montesano M, Pagani J, Cervoni M, Midulla F, et al. Sleep apnoea in children with diabetes mellitus: Effect of glycaemic control. *Diabetologia*. 2000;43(6):696–702.
281. Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, et al. Diabetes and sleep disturbances: Findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2020 Jul 26];26(3):702–9. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/26/3/702>
282. 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. Taheri S, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Mar 11 [cited 2019 Jun 30];10(3):e0119073. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0119073>
283. Bottini P, Redolfi S, Dottorini ML, Tantucci C. Autonomic Neuropathy Increases the Risk of Obstructive Sleep Apnea in Obese Diabetics. *Respiration* [Internet]. 2008 Mar [cited

- 2020 Aug 2];75(3):265–71. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/100556>
284. Martínez Cerón E, Casitas Mateos R, García-Río F. Sleep apnea-hypopnea syndrome and type 2 diabetes. A reciprocal relationship? [Internet]. Vol. 51, Archivos de Bronconeumología. Elsevier Doyma; 2015 [cited 2020 Aug 2]. p. 128–39. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/en-sleep-apneahypopnea-syndrome-type-2-articulo-S1579212914003826>
 285. Bottini P, Dottorini ML, Cordoni MC, Casucci G, Tantucci C. Sleep-disordered breathing in nonobese diabetic subjects with autonomic neuropathy. *Eur Respir J* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2020 Aug 2];22(4):654–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14582920/>
 286. MOORADIAN AD. Diabetic Complications of the Central Nervous System. *Endocr Rev* [Internet]. 1988 Aug 1 [cited 2020 Jul 19];9(3):346–56. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article-lookup/doi/10.1210/edrv-9-3-346>
 287. Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2000 Aug 16 [cited 2020 Jul 19];284(7):861–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10938176/>
 288. Lecube A, Sampol G, Lloberes P, Romero O, Mesa J. Diabetes Is an Independent Risk Factor for Severe Nocturnal Hypoxemia in Obese Patients . A Case-Control Study. 2009;4(3):1–5.
 289. Lecube A, Ciudin A, Sampol G, Valladares S, Hernández C, Simó R. Effect of glycemic control on nocturnal arterial oxygen saturation: A case-control study in type 2 diabetic patients. *J Diabetes* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2020 Aug 2];7(1):133–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25043292/>
 290. 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 case-control study. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2020 Aug 2];11(6):157579. Available from: [/pmc/articles/PMC4912108/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044887/)
 291. Betriu À, Farràs C, Abajo M, Martínez-Alonso M, Arroyo D, Barbé F, et al. Randomised intervention study to assess the prevalence of subclinical vascular disease and hidden kidney disease and its impact on morbidity and mortality: The ILERVAS project. *Nefrología* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2020 Aug 16];36(4):389–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044887/>
 292. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JH, Mai L, Li J, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2020 Aug 16];370:m2297. Available from:

- <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2297>
293. Wasserman DH, Wang TJ, Brown NJ. The vasculature in prediabetes [Internet]. Vol. 122, *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018 [cited 2020 Aug 16]. p. 1135–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650631/>
 294. Gateva A, Assyov Y, Tsakova A, Kamenov Z. Classical (adiponectin, leptin, resistin) and new (chemerin, vaspin, omentin) adipocytokines in patients with prediabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig* [Internet]. 2018 [cited 2020 Aug 16];34(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29332012/>
 295. Di Pino A, Urbano F, Zagami RM, Filippello A, Di Mauro S, Piro S, et al. Low Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End-Products Levels Are Associated With Inflammation and Carotid Atherosclerosis in Prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2020 Aug 16];101(4):1701–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26885882/>
 296. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2011 Dec 15 [cited 2020 Aug 16];184(12):1382–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21940789/>
 297. Li Y, Saito M, Tobimatsu S, Oshida H, Hori Y, Fuchigami H, et al. Prediabetes and impaired lung function in asymptomatic adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 May 1;100(2):e51–4.
 298. Kopf S, Groener JB, Kender Z, Fleming T, Brune M, Riedinger C, et al. Breathlessness and Restrictive Lung Disease: An Important Diabetes-Related Feature in Patients with Type 2 Diabetes. *Respiration* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2020 Aug 16];96(1):29–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29874679/>
 299. Kim CH, Kim HK, Kim EH, Bae SJ, Jung YJ, Choi J, et al. Association of restrictive ventilatory dysfunction with the development of prediabetes and type 2 diabetes in Koreans. *Acta Diabetol* [Internet]. 2014 Oct 26 [cited 2020 Aug 16];52(2):357–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25344766/>
 300. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, et al. “Mediterranean” dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 Aug 12 [cited 2018 Sep 5];(8). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009825.pub2>
 301. Netting MJ, Middleton PF, Makrides M. Does maternal diet during pregnancy and lactation affect outcomes in offspring? A systematic review of food-based approaches. *Nutrition* [Internet]. 2014 Nov [cited 2018 Sep 23];30(11–12):1225–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25280403>

302. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jun 21 [cited 2020 Aug 16];378(25):e34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1800389>
303. Itsiopoulos C, Kucianski T, Mayr HL, van Gaal WJ, Martinez-Gonzalez MA, Vally H, et al. The AUStralian MEDiterranean Diet Heart Trial (AUSMED Heart Trial): A randomized clinical trial in secondary prevention of coronary heart disease in a multiethnic Australian population: Study protocol. *Am Heart J*. 2018;
304. Young DR, Hivert MF, Alhassan S, Camhi SM, Ferguson JF, Katzmarzyk PT, et al. Sedentary behavior and cardiovascular morbidity and mortality: A science advisory from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2016 Sep 27 [cited 2020 Aug 16];134(13):e262–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528691/>
305. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Jun 26 [cited 2020 Aug 16];348(26):2599–608. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa025039>
306. Castro-Quezada I, Román-Viñas B, Serra-Majem L. The Mediterranean Diet and Nutritional Adequacy: A Review. *Nutrients* [Internet]. 2014 Jan 3 [cited 2018 Sep 16];6(1):231. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24394536>
307. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the mediterranean diet: A literature review [Internet]. Vol. 7, *Nutrients*. MDPI AG; 2015 [cited 2020 Aug 16]. p. 9139–53. Available from: </pmc/articles/PMC4663587/?report=abstract>
308. Ceriello A, Esposito K, Sala L La, Pujadas G, De Nigris V, Testa R, et al. The protective effect of the Mediterranean diet on endothelial resistance to GLP-1 in type 2 diabetes: a preliminary report [Internet]. 2014 [cited 2018 Sep 5]. Available from: <http://www.cardiab.com/content/13/1/140>
309. Owen RW, Giacosa A, Hull WE, Haubner R, Würtele G, Spiegelhalder B, et al. Olive-oil consumption and health: the possible role of antioxidants. *Lancet Oncol* [Internet]. 2000 Oct [cited 2018 Sep 23];1:107–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905662>
310. Casas R, Sacanella E, Estruch R. The immune protective effect of the Mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* [Internet]. 2014 [cited 2018 Sep 16];14(4):245–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25244229>
311. Salas-Salvadó J, Becerra-Tomás N, García-Gavilán JF, Bulló M, Barrubés L. Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease Prevention: What Do We Know? Vol. 61, *Progress in Cardiovascular Diseases*. W.B. Saunders; 2018. p. 62–7.

312. Garcia M, Bihuniak JD, Shook J, Kenny A, Kerstetter J, Huedo-Medina TB. The effect of the traditional mediterranean-style diet on metabolic risk factors: A meta-analysis [Internet]. Vol. 8, *Nutrients*. MDPI AG; 2016 [cited 2020 Aug 16]. Available from: [/pmc/articles/PMC4808896/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32811111/)
313. Yazdanpanah L, Paknahad Z, Moosavi AJ, Maracy MR, Zaker MM. The relationship between different diet quality indices and severity of airflow obstruction among COPD patients. *Med J Islam Repub Iran* [Internet]. 2016 [cited 2018 Sep 23];30:380. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27493924>
314. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. What Are the Effects of a Mediterranean Diet on Allergies and Asthma in Children? *Front Pediatr* [Internet]. 2017 Apr 21 [cited 2018 Sep 23];5:72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28484688>
315. Sorlí-Aguilar M, Martín-Luján F, Santigosa-Ayala A, Piñol-Moreno JL, Flores-Mateo G, Basora-Gallisà J, et al. Effects of Mediterranean Diet on lung function in smokers: A randomised, parallel and controlled protocol. *BMC Public Health*. 2015;15(1).
316. Strandvik B. Mediterranean diet and cystic fibrosis. *Br J Nutr* [Internet]. 2006 Aug [cited 2020 Aug 16];96(2):199–200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16923213/>
317. Garcia-Marcos L, Castro-Rodriguez JA, Weinmayr G, Panagiotakos DB, Priftis KN, Nagel G. Influence of Mediterranean diet on asthma in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2020 Aug 16];24(4):330–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23578354/>
318. Lv N, Xiao L, Ma J. Dietary pattern and asthma: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 7, *Journal of Asthma and Allergy*. J Asthma Allergy; 2014 [cited 2020 Aug 16]. p. 105–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25143747/>
319. Thyagarajan B, Meyer KA, Smith LJ, Beckett WS, Williams OD, Gross MD, et al. Serum carotenoid concentrations predict lung function evolution in young adults: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2020 Aug 16];94(5):1211–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21918220/>
320. Pounis G, Arcari A, Costanzo S, Di Castelnuovo A, Bonaccio M, Persichillo M, et al. Favorable association of polyphenol-rich diets with lung function: Cross-sectional findings from the Moli-sani study. *Respir Med* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Aug 16];136:48–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29501246/>
321. Garcia-Larsen V, Potts JF, Omenaas E, Heinrich J, Svanes C, Garcia-Aymerich J, et al. Dietary antioxidants and 10-year lung function decline in adults from the ECRHS survey. *Eur Respir J* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2020 Aug 16];50(6). Available from: [/pmc/articles/PMC5739275/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32811111/)

322. Ng TP, Niti M, Yap KB, Tan WC. Dietary and supplemental antioxidant and anti-inflammatory nutrient intakes and pulmonary function. *Public Health Nutr* [Internet]. 2014 [cited 2020 Aug 16];17(9):2081–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24074036/>
323. Brigham EP, Steffen LM, London SJ, Boyce D, Diette GB, Hansel NN, et al. Diet pattern and respiratory morbidity in the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2020 Aug 16];15(6):675–82. Available from: </pmc/articles/PMC6137676/?report=abstract>
324. Lopez-Moreno J, Quintana-Navarro GM, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Delgado-Casado N, Camargo A, et al. Mediterranean Diet Reduces Serum Advanced Glycation End Products and Increases Antioxidant Defenses in Elderly Adults: A Randomized Controlled Trial [Internet]. Vol. 64, *Journal of the American Geriatrics Society*. Blackwell Publishing Inc.; 2016 [cited 2020 Aug 16]. p. 901–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27100598/>
325. Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis [Internet]. Vol. 15, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2017 [cited 2020 Aug 16]. p. 55–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27694885/>
326. Salcedo PA, Lindheimer JB, Klein-Adams JC, Sotolongo AM, Falvo MJ. Effects of Exercise Training on Pulmonary Function in Adults With Chronic Lung Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [Internet]. Vol. 99, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. W.B. Saunders; 2018 [cited 2020 Aug 16]. p. 2561-2569.e7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29678450/>
327. Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, McDonald VM. A Systematic Review of Associations of Physical Activity and Sedentary Time with Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2018;6(6):1968-1981.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.02.027>
328. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis [Internet]. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017 [cited 2020 Aug 16]. Available from: </pmc/articles/PMC6485991/?report=abstract>
329. Benck LR, Cuttica MJ, Colangelo LA, Sidney S, Dransfield MT, Mannino DM, et al. Association between cardiorespiratory fitness and lung health from young adulthood to middle ages. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2020 Aug 16];195(9):1236–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28248551/>
330. Stavem K, Aaser E, Sandvik L, Bjørnholt J V., Erikssen G, Thaulow E, et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males.

- Eur Respir J [Internet]. 2005 Apr [cited 2020 Aug 16];25(4):618–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15802334/>
331. Becklake MR, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span [Internet]. Vol. 54, Thorax. BMJ Publishing Group; 1999 [cited 2020 Aug 16]. p. 1119–38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1763756/>
 332. Dominelli PB, Ripoll JG, Cross TJ, Baker SE, Wiggins CC, Welch BT, et al. Sex differences in large conducting airway anatomy. J Appl Physiol [Internet]. 2018 [cited 2020 Aug 16];125(3):960–5. Available from: </pmc/articles/PMC6335094/?report=abstract>
 333. Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Roqué i Figuls M, Metzendorf MI, Richter B. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus [Internet]. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2017 [cited 2020 Aug 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29205264/>
 334. Wu T, Gao X, Chen M, Van Dam RM. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: A meta-analysis: Obesity Management. Obes Rev [Internet]. 2009 May [cited 2020 Aug 16];10(3):313–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19175510/>
 335. Sawalha S, Hedman L, Rönmark E, Lundbäck B, Lindberg A. Pre- and post-bronchodilator airway obstruction are associated with similar clinical characteristics but different prognosis – report from a population-based study. Int J COPD [Internet]. 2017 Apr 24 [cited 2020 Aug 16];12:1269–77. Available from: </pmc/articles/PMC5413478/?report=abstract>
 336. Ruffin R. Peak expiratory flow (PEF) monitoring [Internet]. Vol. 59, Thorax. BMJ Publishing Group; 2004 [cited 2020 Aug 16]. p. 913–4. Available from: www.thoraxjnl.com
 337. van der Mark TW. Lung volumes and ventilatory flows: report of Working Party. Eur Respir J [Internet]. 1994 Jun [cited 2020 Aug 16];7(6):1197–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7818658>
 338. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J [Internet]. 2005 Nov [cited 2020 Aug 16];26(5):948–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16264058/>
 339. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study - PubMed [Internet]. [cited 2020 Aug 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2651148/>
 340. Sagun G, Gedik C, Ekiz E, Karagoz E, Takir M, Oguz A. The relation between insulin

- resistance and lung function: a cross sectional study. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2015 Dec 6 [cited 2019 Jul 6];15(1):139. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26542243>
341. Hoonhorst SJM, Lo Tam Loi AT, Hartman JE, Telenga ED, Van Den Berge M, Koenderman L, et al. Advanced glycation end products in the skin are enhanced in COPD. *Metabolism* [Internet]. 2014 [cited 2020 Aug 16];63(9):1149–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25034386/>
 342. Hanis CL, Redline S, Cade BE, Bell GI, Cox NJ, Below JE, et al. Beyond type 2 diabetes, obesity and hypertension: an axis including sleep apnea, left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, and aortic stiffness among Mexican Americans in Starr County, Texas. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2016 Dec 8 [cited 2020 Aug 16];15(1):86. Available from: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-016-0405-6>
 343. Zhang P, Zhang R, Zhao F, Heeley E, Chai-Coetzer CL, Liu J, et al. The prevalence and characteristics of obstructive sleep apnea in hospitalized patients with type 2 diabetes in China. *J Sleep Res* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2020 Aug 16];25(1):39–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26268508/>
 344. Huang T, Lin BM, Stampfer MJ, Tworoger SS, Hu FB, Redline S. A Population-Based Study of the Bidirectional Association Between Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes in Three Prospective U.S. Cohorts. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 Mar 13];41(10):2111–9. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc18-0675>
 345. Huang T, Lin BM, Markt SC, Stampfer MJ, Laden F, Hu FB, et al. Sex differences in the associations of obstructive sleep apnoea with epidemiological factors. *Eur Respir J* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Aug 16];51(3):1702421. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.02421-2017>
 346. Chang AC, Fox TP, Wang S, Wu AY. Relationship between obstructive sleep apnea and the presence and severity of diabetic retinopathy. *Retina*. 2018;38(11):2197–206.
 347. Labarca G, Reyes T, Jorquera J, Dreyse J, Drake L. CPAP in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2020 Aug 16];12(8):2361–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30073792/>
 348. Zhu B, Ma C, Chaiard J, Shi C. Effect of continuous positive airway pressure on glucose metabolism in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Internet]. Vol. 22, *Sleep and Breathing*. Springer Verlag; 2018 [cited 2020 Aug 16]. p. 287–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28812180/>

349. Abud R, Salgueiro M, Drake L, Reyes T, Jorquera J, Labarca G. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) preventing type 2 diabetes mellitus in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2020 Aug 16];62:14–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518943/>
350. Ramadan W, Dewasmes G, Petitjean M, Wiernsperger N, Delanaud S, Geloën A, et al. Sleep apnea is induced by a high-fat diet and reversed and prevented by metformin in nonobese rats. *Obesity* [Internet]. 2007 Jun [cited 2020 Aug 16];15(6):1409–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17557978/>
351. Hein MS, Schlenker EH, Patel KP. Altered Control of Ventilation in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1994;207(2):213–9.
352. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: The scale sleep apnea randomized clinical trial. *Int J Obes* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2020 Aug 16];40(8):1310–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27005405/>
353. Tang Y, Sun Q, Bai XY, Zhou YF, Zhou QL, Zhang M. Effect of dapagliflozin on obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes: a preliminary study. *Nutr Diabetes* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Aug 16];9(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41387-019-0098-5>
354. Donovan LM, Rueschman M, Weng J, Basu N, Dudley KA, Bakker JP, et al. The effectiveness of an obstructive sleep apnea screening and treatment program in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2020 Aug 16];134:145–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29054482/>
355. Borel AL, Tamisier R, Böhme P, Priou P, Avignon A, Benhamou PY, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome in patients living with diabetes: Which patients should be screened? Vol. 45, *Diabetes and Metabolism*. 2019. 91–101 p.
356. Edmonds PJ, Gunasekaran K, Edmonds LC. Neck Grasp Predicts Obstructive Sleep Apnea in Type 2 Diabetes Mellitus. *Sleep Disord* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2020 Aug 16];2019:1–6. Available from: [/pmc/articles/PMC6633920/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518943/)
357. Peres BU, Hirsch Allen AJ, Fox N, Laher I, Hanly P, Skomro R, et al. Circulating biomarkers to identify cardiometabolic complications in patients with Obstructive Sleep Apnea: A systematic review [Internet]. Vol. 44, *Sleep Medicine Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2019 [cited 2020 Aug 16]. p. 48–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685729/>
358. Campbell AJ, Neill AM. Home set-up polysomnography in the assessment of suspected obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* [Internet]. 2011 Mar [cited 2020 Aug 16];20(1

PART II):207–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20561173/>