



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



EPOC y alteraciones endocrinometabólicas

María Jesús Chillón Martín*, Javier de Miguel Díez, Alicia Ferreira Moreno, Gema Sánchez Muñoz

Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Diabetes mellitus
Síndrome metabólico
Osteoporosis
Malnutrición
Dislipemia
Alteraciones endocrinometabólicas

La evolución clínica y el manejo terapéutico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) pueden verse afectados por la presencia de alguna comorbilidad, lo que además suele contribuir a empeorar el pronóstico. Entre las alteraciones endocrinometabólicas que pueden asociarse a la EPOC, se encuentran la diabetes mellitus, la osteoporosis, el síndrome metabólico o la malnutrición. Son diversos los posibles mecanismos etiopatogénicos que intervienen en la asociación entre EPOC y diferentes trastornos endocrinometabólicos, como el tabaco y la respuesta inflamatoria sistémica con intervención de diferentes citocinas, entre otros. Por otro lado, los glucocorticoides sistémicos a dosis altas utilizados en el tratamiento de la EPOC grave y de las agudizaciones, supone un factor importante en el riesgo de desarrollar ciertas alteraciones metabólicas, como la diabetes mellitus y la osteoporosis.

En el estudio del paciente con EPOC, es importante identificar los posibles trastornos endocrinometabólicos coexistentes, para aplicar medidas de corrección y de prevención. Por lo general, los pacientes se beneficiarán de la inclusión en un programa de rehabilitación respiratoria con ejercicio físico y una dieta equilibrada, además del tratamiento farmacológico oportuno en cada caso. También resultan fundamentales ciertas medidas, como evitar el tabaquismo, el sedentarismo, y realizar el tratamiento correcto de la EPOC.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

COPD and endocrine and metabolic alterations

ABSTRACT

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease
Diabetes mellitus
Metabolic syndrome
Osteoporosis
Malnutrition
Dyslipidemia
Endocrine and metabolic alterations

The clinical course and therapeutic management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) may be affected by the presence of comorbid diseases, which also usually worsen prognosis. Among the endocrinological and metabolic alterations that can be associated with COPD are diabetes mellitus, osteoporosis, metabolic syndrome and malnutrition. There are several possible etiopathogenic mechanisms that intervene in the association between COPD and distinct endocrine and metabolic disorders, such as smoking and systemic inflammation, influenced by distinct cytokines among other factors. The high-dose glucocorticosteroids used in the treatment of severe COPD and exacerbations are a major risk factor for the development of some metabolic alterations such as diabetes and osteoporosis.

Study of patients with COPD should identify the possible coexisting endocrinological and metabolic alterations in order to apply preventive measures and treatment. In general, patients benefit from being included in a respiratory rehabilitation program with physical exercise and a balanced diet, in addition to appropriate drug treatment in each case. Certain measures such as avoiding smoking and sedentariness are also essential in the correct treatment of COPD.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mjchillon@terra.es (M.J. Chillón Martín).

Introducción

El envejecimiento de la población aumenta la prevalencia de enfermedades crónicas, como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes mellitus (DM) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)¹. Aunque la prevalencia de la EPOC en España no se conoce exactamente, se estima que aumenta progresivamente con la edad, y es de aproximadamente un 9,1% para la población de 50-70 años de edad². Por lo tanto, a mayor edad hay mayor probabilidad de que puedan coexistir 2 o más enfermedades crónicas. Se ha estimado que el 25% de la población de más de 65 años suele presentar 2 procesos crónicos y el 10%, 3 o más. Pero entre la población mayor de 75 años, estas cifras se elevan hasta el 40 y el 25%, respectivamente³.

La presencia de alguna comorbilidad modifica de manera más o menos importante la evolución clínica y el manejo terapéutico de la EPOC, lo cual generalmente contribuye a empeorar el pronóstico^{4,5}. Aunque la prevalencia de las diferentes comorbididades de la EPOC varía según los estudios, entre las más frecuentes se encuentran la hipertensión arterial, la DM, la enfermedad arterial coronaria, la insuficiencia cardíaca, las infecciones respiratorias, el cáncer y la enfermedad vascular periférica⁶.

La asociación entre la EPOC y los diversos trastornos endocrino-metabólicos ha sido menos estudiada que otros trastornos, como los cardiovasculares, a pesar de que síntomas tan frecuentes en la EPOC, como la intolerancia al ejercicio, dependen directamente de alteraciones subyacentes en el metabolismo energético o intermediario, y que se traducen en situaciones como hiperglucemia, pérdida de peso y consumo muscular⁷.

Se han planteado diversas hipótesis para explicar la asociación entre la EPOC y la hiperglucemia, como los trastornos ventilatorios y la hipoxemia o el hecho que la función pulmonar reducida y el riesgo de presentar DM se haya relacionado con el peso y la talla bajos al nacer^{8,9}. Sin embargo, parece que los estudios sobre fenómenos y marcadores inflamatorios locales y circulantes, sobre resistencia insulínica y sobre la actividad endocrina del tejido adiposo, son los que actualmente están aportando más evidencias de interrelación entre procesos aparentemente independientes de la EPOC, como la DM, el síndrome metabólico, el consumo muscular, la osteoporosis, la arteriosclerosis y las complicaciones cardiovasculares¹⁰.

Por otro lado, el tabaquismo es no sólo el mayor factor de riesgo de EPOC, sino también uno de los más importantes de otras enfermedades crónicas y del cáncer. Así, los efectos sistémicos del tabaco pueden contribuir tanto a las alteraciones clínicas y funcionales de la EPOC, como al desarrollo de sus comorbididades, como caquexia, alteración de los músculos esqueléticos, hipertensión, DM y cáncer, entre otras. Además del tabaquismo, el otro factor de riesgo fundamental para las enfermedades crónicas es la obesidad, dos factores que pueden actuar de forma sinérgica¹¹.

Diabetes mellitus

La prevalencia de DM en pacientes con EPOC varía del 1,6 al 16,9%, según diferentes estudios^{3,12}. Además, aproximadamente el 15% de los pacientes ingresados en un hospital por una agudización de EPOC presenta antecedentes de DM¹³.

Al igual que en la EPOC, el hábito tabáquico supone un factor de riesgo para la DM y el abandono del tabaco durante más de 5-10 años disminuye este riesgo¹⁴. Aunque la obesidad por sí misma puede alterar la función pulmonar, su relación con la EPOC no se ha estudiado en profundidad. Los individuos obesos y fumadores tienen una esperanza de vida menor. Estos 2 factores de riesgo pueden actuar de forma sinérgica, ya que se asocian con la resistencia insulínica, el estrés oxidativo y el incremento de diversas citocinas y marcadores de inflamación¹¹. La presencia de DM en pacientes con EPOC podría indicar una gravedad mayor y una evolución más desfavora-

ble de la enfermedad pulmonar, a lo que parece contribuir la alteración de la función pulmonar asociada a la DM y la obesidad con frecuencia presente en pacientes diabéticos^{4,16}.

Actualmente, se puede considerar la EPOC como una enfermedad inflamatoria sistémica caracterizada por una obstrucción al flujo aéreo no reversible o parcialmente reversible y progresiva, cuya patogenia, en la mayoría de los casos, se centra en la respuesta inflamatoria al humo del tabaco⁷. La inflamación sistémica podría explicar por qué los pacientes con EPOC tienen un riesgo mayor de presentar DM tipo 2. Se han implicado algunas citocinas proinflamatorias, como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina (IL) 1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en la etiopatogenia de la EPOC, la DM y la resistencia insulínica, fenómeno que desempeña un papel primordial en la fisiopatología de la DM^{7,10,15}. La DM se relaciona con una disminución de la función pulmonar, lo que junto con la obesidad puede agravar la EPOC¹⁶. Por otro lado, hay estudios que demuestran que la disminución de la función pulmonar es un factor de riesgo para el desarrollo de DM¹⁷. Este factor persiste tras un ajuste multivariable de diversos datos que puedan interferir, como la edad, la raza, el índice de masa corporal (IMC), la historia familiar de DM, el consumo de alcohol o tabaco, los hábitos dietéticos y el ejercicio físico, entre otros, habiéndose detectado un riesgo relativo de DM tipo 2 en mujeres con EPOC del 1,8, sin encontrarse asociación en mujeres asmáticas¹⁸.

La hipoxia tisular es un factor que también puede contribuir a la inflamación sistémica en la EPOC. La producción de citocinas por los macrófagos está aumentada por la hipoxemia *in vitro*. En pacientes con EPOC se han detectado valores altos de TNF- α que se correlacionan con la gravedad de la hipoxemia. Estos datos pueden indicar que la hipoxemia en la EPOC se asocia con la activación del sistema TNF- α *in vivo*¹⁹. Por otro lado, se ha demostrado que en individuos sanos con exposición crónica a grandes altitudes existe, en comparación con individuos a nivel del mar, un aumento de producción de glucosa, y sin embargo se produce una disminución de sus valores en plasma, lo que indica una facilitación de la captación periférica de glucosa²⁰. En estudios *in vitro* en músculo humano, se ha demostrado que la hipoxia estimula el transporte de la glucosa, incluso en músculo resistente a la insulina²¹. Sin embargo, la hipoxemia en algunos pacientes con EPOC parece tener un efecto opuesto a la facilitación de captación tisular de la glucosa que ocurre en individuos sanos, y se han detectado valores plasmáticos elevados de glucosa, tras la prueba de sobrecarga oral, en pacientes con oxigenoterapia crónica²². En pacientes con EPOC y DM, la hipoxemia puede deberse, además de al deterioro progresivo de la función pulmonar con descenso en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), a un descenso en la capacidad vital forzada. Este descenso puede ser consecuencia de varios factores: aumento del estímulo proinflamatorio por la hiperglucemia, esclerosis de las arterias bronquiales asociada a la arteriosclerosis generalizada de la DM y elevación diafragmática debida al sobrepeso observado con frecuencia en individuos con DM²³. Sin embargo, en pacientes con EPOC, la hipoxemia transitoria, de menos de 24 h, no modifica de forma significativa el metabolismo de la glucosa²².

El tratamiento con glucocorticoides sistémicos a largo plazo en la EPOC se asocia con el riesgo de desarrollar DM y osteoporosis. Con el empleo transitorio de dosis altas de glucocorticoides sistémicos, se aprecia un riesgo 5,48 veces mayor de hiperglucemia. Es frecuente el empleo de estos fármacos durante una agudización de la EPOC, lo que puede ocasionar hiperglucemia, que actúa como un factor de mal pronóstico durante el ingreso, ya que se asocia con una prolongación de la estancia hospitalaria y con una probabilidad mayor de proliferación de gérmenes. Entre los pacientes hospitalizados por una agudización de EPOC, algunos autores han detectado una mortalidad mayor en los que tienen un control peor de los valores de glucemia durante el ingreso²⁴. Incluso tras el alta, la DM continúa siendo un factor de riesgo para una mortalidad mayor²⁵. Por ello es muy

importante el control de los valores de glucemia durante una agudización de la EPOC. Sin embargo, no está claro si el control de las cifras de glucemia puede mejorar la evolución de la EPOC^{3,4}. Por otro lado, en diversos estudios se ha demostrado que los esteroides inhalados no suponen un riesgo añadido de DM²⁶.

En el tratamiento de la EPOC con hiperglucemia, es importante incluir programas de rehabilitación con ejercicio físico y recomendaciones dietéticas con una alimentación equilibrada. Con ello se consigue no sólo una mejoría de la tolerancia al ejercicio físico y la disnea, sino también un control mejor de la glucemia y la resistencia insulínica. Además, debe optimizarse el tratamiento de la EPOC para evitar el riesgo de agudizaciones en las que haya que utilizar glucocorticoides sistémicos, con el consiguiente riesgo de hiperglucemia^{7,27}.

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es una entidad compleja caracterizada por obesidad abdominal, dislipemia aterogénica, hipertensión arterial y resistencia insulínica/intolerancia a la glucosa, que se asocia con un estado protrombótico y proinflamatorio. Tiene un incremento de la morbimortalidad de origen arterioesclerótico²⁸. Este síndrome ocurre en personas con una carga genética determinada, con diversas variaciones fenotípicas, y condicionada por diferentes factores ambientales. Se desconoce la prevalencia exacta en España, aunque puede ser similar a la de Europa, que es de aproximadamente un 15%²⁹. En un estudio realizado en un pequeño grupo de población canadiense, se cifró una prevalencia de síndrome metabólico en el 47% de los pacientes con EPOC, frente al 21% de los controles, siendo la prevalencia muy superior (75%) en el subgrupo de EPOC tipo bronquitis crónica. Aunque los resultados de este estudio pueden estar influidos por cierto sesgo de selección, es importante la constatación de la asociación entre ambos procesos³⁰.

Parece que la resistencia insulínica es uno de los factores fundamentales en la fisiopatología de este síndrome. Otros factores serían la dislipemia aterogénica, la hipertensión arterial (que con frecuencia ocurre en individuos con resistencia insulínica), un estado proinflamatorio que incrementa los reactantes de fase aguda como la PCR y un estado protrombótico con incremento del inhibidor del activador del plasminógeno y aumento del fibrinógeno³¹. Clínicamente, la resistencia a la insulina se define como la incompetencia de una determinada concentración de insulina para conseguir el control de la glucosa y supone una alteración celular en el ámbito del tejido adiposo, el hígado y el músculo esquelético³².

Parece que para que ocurra el síndrome metabólico se precisa una susceptibilidad genética y la presencia de una serie de factores, como obesidad abdominal o central, sedentarismo, tabaquismo y dietas ricas en grasas e hidratos de carbono. Varios de estos factores con frecuencia están presentes en pacientes con EPOC. Por lo tanto, habría un nexo común entre ambas entidades, como son el tabaco y el sedentarismo, este último como consecuencia de la limitación funcional que supone la disnea. A ello se añadiría el sobrepeso en un amplio grupo de pacientes con EPOC tipo bronquitis crónica. Así, la modificación de estos factores dentro de un programa de rehabilitación respiratoria, con el abandono del hábito tabáquico, la corrección del sobrepeso, evitar el sedentarismo y una dieta equilibrada, mejoraría ambos procesos^{7,32}.

Osteoporosis

Los pacientes con EPOC presentan un riesgo aumentado de osteoporosis, especialmente en los casos avanzados. La prevalencia de osteoporosis en pacientes con EPOC varía según diferentes estudios, y puede alcanzar un 68% en casos de EPOC grave, con un incremento del riesgo de fracturas vertebrales en comparación con los controles³³. Son varios los factores que pueden intervenir en el desarrollo

Tabla 1

Tratamiento del paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que presenta o tiene riesgo de presentar osteoporosis

1. Detectar los pacientes de riesgo
Historia de tabaquismo
Pacientes con EPOC grave
Sedentarismo
Tratamiento prolongado o ciclos frecuentes con glucocorticoides orales
Tratamiento prolongado con dosis altas de glucocorticoides inhalados
2. Modificación del estilo de vida
3. Valorar la inclusión en un programa de rehabilitación pulmonar
4. Suplementos dietéticos de calcio y vitamina D
5. Bifosfonatos
Risendronato
Alendronato
6. Descartar otras alteraciones metabólicas u hormonales

de osteoporosis en la EPOC, como la edad, la malnutrición, la pérdida de peso, el tabaquismo, el hipogonadismo, el sedentarismo o el uso de glucocorticoides. El tratamiento con glucocorticoides sistémicos continúa considerándose la causa más frecuente de osteoporosis asociada a medicamentos. Van Staa et al³⁴ concluyen, en un metaanálisis, que dosis diarias de prednisona superiores a 6,25 mg se relaciona con un descenso de la densidad mineral ósea y un incremento del riesgo de fracturas. Sin embargo, parece que, aun sin tratamiento esteroideo o limitación de la movilidad, persiste un riesgo mayor de osteoporosis en pacientes con EPOC³³. Por otro lado, continúa siendo controvertido el efecto a largo plazo de dosis altas de corticoides inhalados en la densidad mineral ósea³⁵. La osteopenia que aparece en pacientes con EPOC se relaciona con un incremento del TNF- α circulante, que estimularía la diferenciación de los macrófagos en osteoclastos^{36,37}.

Debería investigarse de manera sistemática la presencia de osteoporosis en pacientes con EPOC grave, así como también en los que están sometidos a tratamiento con glucocorticoides inhalados a dosis altas o por vía oral en tratamiento prolongado o en ciclos frecuentes por agudizaciones, debiéndose descartar otras alteraciones metabólicas u hormonales. En los pacientes con EPOC y osteoporosis o riesgo de presentarla, se recomienda la práctica de ejercicio físico regular, el abandono del hábito tabáquico y administrar suplementos de calcio y vitamina D. Aunque los bifosfonatos no han demostrado totalmente su eficacia en la EPOC, se recomienda el tratamiento con risendronato o alendronato^{3,32} (tabla 1).

Malnutrición

En algunos estudios se ha demostrado que en pacientes con EPOC la presencia de un IMC bajo (considerando desnutrición un IMC inferior a 20 kg/m²) es un factor predictivo de mal pronóstico. La pérdida de masa magra corporal afecta de forma negativa a las funciones respiratoria y muscular esquelética, a la capacidad de ejercicio y al estado de salud^{7,38}. No se conoce la prevalencia exacta de malnutrición en la EPOC. Habitualmente se estima como pérdida ponderal aislada significativa cuando hay un descenso involuntario de un 5-10% por año, pero en la EPOC suele descender entre el 27 y el 47%, según el método empleado (recuerdo del peso anterior o seguimiento del peso)³⁹ y es más habitual en el biotipo enfisematoso⁷. Sin embargo, en pacientes con EPOC, puede producirse retención hídrica, debido a disfunción ventricular derecha, lo cual puede causar cambios ponderales sin alteración del estado nutricional o enmascarar en parte una desnutrición. En la EPOC, el compartimento que más se afecta es la masa muscular y su medida es mejor predictor de mortalidad que el peso corporal total. La grasa corporal también se afecta, pero en menor medida⁴⁰.

Parece que la malnutrición en la EPOC puede deberse a diversas causas. En muchos pacientes, especialmente en los de tipo enfisema y como ocurre en otras situaciones de caquexia, se produce un au-

mento del gasto energético en reposo que podría explicar el equilibrio energético negativo, aunque la ingesta nutricional sea adecuada⁷. Actualmente, se considera que este equilibrio energético negativo podría estar en relación, al menos en parte, con la inflamación sistémica y con una posible susceptibilidad genética. El TNF- α podría desempeñar un papel primordial en la consunción muscular y la pérdida de peso en el paciente con EPOC a través de 3 posibles mecanismos: a) por estimulación directa de la pérdida de proteínas en las células del músculo esquelético; b) por estimulación de la apoptosis de las células musculares, o c) a través de la acción de las especies reactivas de oxígeno que pueden alterar la función muscular^{41,42}. Además, en los pacientes con EPOC avanzada se produce un aumento del consumo de oxígeno por parte de los músculos respiratorios, ya que, por un lado, tienen que vencer una mayor resistencia al flujo debida a la obstrucción y, por el otro, presentan una alteración en su mecánica por la hiperinsuflación. Otro factor que puede intervenir en la malnutrición en la EPOC es una alteración en la ingesta por el incremento de la disnea en los casos de enfermedad avanzada, con masticación rápida, aerofagia y sensación de distensión gástrica. Además, se han encontrado valores disminuidos de orexina A (neuropéptido relacionado con la regulación de la ingesta) en pacientes con EPOC, especialmente en los que presentan un peso bajo. También hay que tener en cuenta la posible contribución del tratamiento de la EPOC, ya que los glucocorticoides inducen proteólisis, inhiben la síntesis proteica y el transporte de aminoácidos al interior del músculo para favorecer la neoglucogenia³².

La malnutrición en la EPOC puede tener un efecto negativo en la respiración, ya que, especialmente en casos graves, se relaciona con alteraciones bioquímicas del surfactante, deterioro en los mecanismos de defensa pulmonar con afectación de la inmunidad celular y humoral y alteración de la musculatura respiratoria³². Esto último se traduce en un descenso de las presiones inspiratorias y espiratorias máximas, así como de la capacidad vital⁴³.

El tratamiento del paciente con EPOC debe incluir una valoración del estado nutricional de la necesidad de aplicar un programa de rehabilitación respiratoria con soporte nutricional adecuado, así como la corrección de las alteraciones hormonales que puedan existir^{7,32}.

Dislipemia

El tabaco provoca un incremento de las lipoproteínas de baja densidad, los triglicéridos y las lipoproteínas de muy baja densidad, junto con un descenso de las de alta densidad⁴⁴. Sin embargo, son escasos los estudios sobre la dislipemia en la EPOC y no se ha descrito un perfil lipídico propio de esta enfermedad. Así, se desconoce si la dislipemia constituye un factor de riesgo independiente de morbimortalidad cardiovascular en la EPOC³. El tratamiento con estatinas disminuye el riesgo cardiovascular en fumadores, pero no está del todo aclarado si este descenso ocurre también en pacientes con EPOC³².

Otros trastornos endocrinometabólicos

En las enfermedades crónicas, hay una tendencia a la supresión del eje de la hormona del crecimiento (GH). De igual forma, en la EPOC, los valores circulantes de GH y de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) tienden a ser bajos¹⁵. Sin embargo, no se ha demostrado un beneficio apreciable con el empleo de GH en pacientes con EPOC⁷.

En la actualidad no se dispone de estudios suficientes sobre la función tiroidea en la EPOC o su posible papel en la malnutrición que puede ocurrir en esta enfermedad. Sin embargo, hasta el momento no se han descrito alteraciones valorables en las hormonas tiroideas, excepto en algunos pacientes con enfermedad avanzada en los que se ha detectado una reducción de los valores de tiroxina libre⁷.

En los pacientes con EPOC, puede producirse un hipogonadismo, con valores bajos de testosterona. Entre las posibles causas se en-

cuentran la hipoxemia mantenida, el tratamiento crónico con glucocorticoides sistémicos o la respuesta inflamatoria sistémica. Diversos estudios han demostrado que el hipogonadismo no influye de forma negativa en la calidad de vida de estos pacientes. El uso de esteroides anabolizantes no ha demostrado mejorar la masa muscular, la tolerancia al ejercicio o la osteoporosis. Por todo ello, no se recomienda el tratamiento con estos esteroides⁴⁵.

La alteración endocrina más frecuente en los pacientes con EPOC grave es el hipercorticismismo exógeno, debido al uso prolongado de glucocorticoides sistémicos, que se asocia con osteoporosis, hiperglucemia, infecciones y complicaciones cardiovasculares⁴⁶. No se ha demostrado la relación entre el tratamiento crónico de glucocorticoides inhalados a dosis bajas o medias y el hipercorticismismo, aunque aún se desconoce el efecto que pueda tener a largo plazo la utilización de dosis altas de glucocorticoides inhalados⁴⁷.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Horton R. The neglected epidemic of chronic disease. *Lancet*. 2005;366:1514.
- Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERCOP en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:159-66.
- Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:549-55.
- De Miguel Díez J, Méndez Bailón M. Comorbilidad en la EPOC. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Revista de Patología Respiratoria*. 2008;11(Supl 2):109-16.
- Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J*. 2006;28:1245-57.
- Fabbri LM, Ferrari R. Chronic disease in the elderly: back to the future of internal medicine. *Breathe*. 2006;3:40-9.
- Sánchez-Lora FG, Amorós Martínez F, García Ordóñez MA, Custardoy Olavarrieta J. EPOC y trastornos endocrinometabólicos. *Rev Clin Esp*. 2007;207(Supl 1):33-9.
- Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ*. 1991;303:671-5.
- Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ*. 1996;312:406-10.
- Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity - a common inflammatory phenotype? *Respir Res*. 2006;7:70.
- Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008;31:204-12.
- Carrasco Garrido P, De Miguel Díez J, Rejas Gutiérrez J, Martín Centeno A, Gobartt Vázquez E, Gil de Miguel A, et al. Negative impact of chronic obstructive pulmonary disease on the Elath-related quality of life of patients. Results of the EPIDE-POC study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2006;4:31.
- Loukides S, Polyzogopoulos D. The effect of diabetes mellitus on the outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbated due to respiratory infections. *Respiration*. 1996;63:170-3.
- Will JC, Galuska DA, Ford ES, Mokdad A, Calle EE. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol*. 2001;30:540-6.
- Creutzberg EC, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2004;22(Suppl 46):76S-80S.
- Poulain M, Doucet M, Major GC, Drapeau V, Sériès F, Boulet LP, et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ*. 2006;174:1293-9.
- Engstrom G, Janzon L. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study. *Diabet Med*. 2002;19:167-70.
- Rana JS, Mittleman MA, Sheihh J, Hu FB, Manson JE, Colditz GA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2004;27:2478-84.
- Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- α system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1179-84.
- Brooks GA, Butterfield GE, Wolfe RR, Groves BM, Mazzeo RS, Sutton JR, et al. Increased dependence on blood glucose after acclimatization to 4,300 m. *J Appl Physiol*. 1991;70:919-27.
- Azevedo JL Jr, Carey JO, Pories WJ, Morris PG, Dohm GL. Hypoxia stimulates glucose transport in insulin-resistant human skeletal muscle. *Diabetes*. 1995;44:695-8.
- Hjalmarson A, Aasebo U, Birkeland K, Sager G, Jorde R. Impaired glucose tolerance in patients with chronic hypoxic pulmonary disease. *Diabetes Metab (Paris)*. 1996;22:37-42.

23. Funk GC, Doberer D, Petrov V, Block LH. Hyperglycemia, bronchial artery sclerosis, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:3.
24. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61:284-9.
25. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brondum E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and comorbidity. *Respir Res.* 2006;7:109.
26. Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the risk of the corticosteroid-induced diabetes mellitus among the elderly. *J Gen Intern Med.* 2002;17:717-20.
27. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:532-55.
28. Ascaso JF, González-Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Massana Marín L, Millán Núñez-Cortés J, et al. Foro-HDL. Diagnóstico de síndrome metabólico. Adecuación de los criterios diagnósticos en nuestro medio. *Clin Invest Arterioscl.* 2006;18:244-60.
29. Hu G, Qiao Q, Toumlehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K. DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004;164:1066-76.
30. Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau AM, LeBlanc P, Jobin J, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehab.* 2005;25:226-32.
31. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112:2735-52.
32. Entrenas Costa LM, Fernández de Córdoba y Gamero J. Comorbilidad en la EPOC. En: EPOC. Inflamación, efectos sistémicos y comorbilidad. Madrid: Ergon; 2008. p. 81-113.
33. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease-A cross sectional study. *Respir Med.* 2007;101:177-85.
34. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int.* 2002;13:777-87.
35. Gluck O, Colice G. Recognizing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with pulmonary diseases. *Chest.* 2004;125:1859-76.
36. Reid MB, Li YP. Tumor necrosis factor- α and muscle wasting: a cellular perspective. *Respir Res.* 2001;2:269-72.
37. Chambers TJ. Regulation of the differentiation and function of osteoclasts. *J Pathol.* 2000;192:4-13.
38. Celli BR, Cole CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005-12.
39. Soler JJ, Sánchez L, Román P, Martínez MA, Perpiñá M. Prevalencia de la desnutrición en pacientes ambulatorios con enfermedad pulmonar obstructiva estable. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:250-8.
40. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, Leblanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:809-13.
41. Broelkhuizen R, Grimble RF, Howell WM, Shale DJ, Creutzberg EC, Wouters EF, et al. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin 1- β -511 single nucleotide polymorphism. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:1059-64.
42. Barreiro E, De la Puente B, Minguella J, Corominas JM, Serrano S, Hussain SN, et al. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1116-24.
43. Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:5-8.
44. Villablanca AC, McDonald JM, Rutledge JC. Smoking and cardiovascular disease. *Clin Chest Med.* 2000;21:159-72.
45. Laghi F, Antonescu-Turcu A, Collins E, Segal J, Tobin DE, Jubran A, et al. Hypogonadism in men with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:728-33.
46. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;3:CD005374.
47. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 1999;340:1948-53.