



Revisión

Alteraciones endocrinometabólicas en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Irene Torres-Sánchez¹, Marie Carmen Valenza¹, Fernando Carrasco², Irene Cabrera-Martos¹, Gerald Valenza-Demet¹ y Marcelo Cano-Capellaci³

¹Departamento de Fisioterapia. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. ²Laboratorio de Ciencias de la Actividad Física. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. ³Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago. Chile.

Resumen

Introducción: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por obstrucción crónica del flujo aéreo y se asocia frecuentemente a alteraciones endocrino-metabólicas que empeoran la situación clínica del paciente y su pronóstico. El conocimiento en profundidad de estas alteraciones en los pacientes con EPOC permite llevar a cabo medidas preventivas, detección temprana e intervenciones nutricionales adecuadas.

Objetivos: Analizar la prevalencia de comorbilidades endocrino-metabólicas en pacientes con EPOC y los factores de riesgo que favorecen la aparición de dichas enfermedades.

Métodos: Se desarrolló una estrategia de búsqueda exhaustiva de la literatura limitada a los últimos diez años, en las bases de datos PubMed, Scopus y ScienceDirect, usando las palabras clave “endocrine metabolic disorders AND COPD”, “endocrine disorders AND COPD” y “metabolic disorders AND COPD”. En el análisis bibliográfico se excluyeron aquellos artículos cuyo título o contenido no se correspondía con el objetivo del presente estudio, así como los artículos duplicados en las bases de datos. Finalmente, tras una profunda lectura crítica, fueron seleccionados y analizados 17 artículos.

Resultados: El análisis de los artículos ha mostrado una relación significativa entre la EPOC y la presencia de alteraciones endocrino-metabólicas tales como diabetes mellitus, síndrome metabólico, obesidad, osteoporosis e hipogonadismo. Los autores coinciden en la alta prevalencia de estas comorbilidades, que influyen de forma diferente en el desarrollo de la EPOC.

Conclusiones: Debido a la alta prevalencia y asociación con la EPOC, estas comorbilidades han de ser tenidas en cuenta por el profesional sanitario, ya que pueden afectar su abordaje, intervención y resultados.

(Nutr Hosp. 2013;28:1022-1030)

DOI:10.3305/nh.2013.28.4.6573

Palabras clave: EPOC. Enfermedad endocrino metabólica. Comorbilidad.

Correspondencia: Marie Carmen Valenza.
Departamento de Fisioterapia.
Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad de Granada.
Av. de Madrid, s/n.
18071 Granada. España.
E-mail: cvalenza@ugr.es

Recibido: 14-III-2013.
Aceptado: 28-VII-2013.

ENDOCRINOMETABOLIC DISORDERS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Abstract

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by the presence of chronic airflow obstruction and associated endocrinometabolic disorders, which usually worsen the clinic and prognostic of the patients. Therefore, in-depth knowledge of these prevalent disorders in patients with COPD is relevant to develop preventive measures and early detection.

Purpose: To analyze the prevalence of endocrinometabolic diseases that occur in COPD subjects and their related risk factors.

Methods: We carried out a bibliographic search of the bibliographic resources of the last 10 years, including PubMed, Scopus and ScienceDirect databases. Words used were: “endocrine metabolic disorders AND COPD”, “endocrine disorders AND COPD” and “metabolic disorders AND COPD”. The bibliographical analysis was made in two steps. During the first phase, we excluded those articles in which the title or their content did not correspond with the objective settled; during the second phase, we deleted all the references duplicated in both databases. Finally, 17 articles after full-text critical appraisal were maintained.

Results: After reviewing the articles, we found a significant relationship between diabetes mellitus, metabolic syndrome, obesity, osteoporosis, hypogonadism and COPD. Different authors have reported a higher prevalence of these comorbidities, influencing the development of COPD.

Conclusions: Due to the high prevalence and association with COPD, these comorbidities have to be considered by the health professionals related to the COPD patients. Better understanding of the endocrinometabolic disorders related to COPD can influence the treatment and the outcome of patients.

(Nutr Hosp. 2013;28:1022-1030)

DOI:10.3305/nh.2013.28.4.6573

Key words: COPD. Endocrinometabolic disorders. Comorbidities.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad con repercusión sistémica, de evolución progresiva, que se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica al flujo aéreo, asociada a una reacción inflamatoria anómala de la vía aérea frente a partículas o gases irritantes¹. Se trata de una enfermedad infradiagnosticada y potencialmente mortal, que es tan solo parcialmente reversible².

La enfermedad tiene un curso crónico, lentamente progresivo, que puede conducir a la incapacidad e incluso a la muerte⁴. Sobre este curso crónico aparecen episodios agudos de exacerbación, con un aumento de los síntomas habituales (disnea y limitación de la actividad física).

El tabaco es el principal factor de riesgo reconocido para la EPOC, sin embargo, existen otros factores entre los que se encuentran los genéticos, el sexo masculino, bajo nivel socioeconómico, desarrollo pulmonar intrauterino, patología e infecciones respiratorias de repetición, contaminación ambiental y factores nutricionales³.

Como ya se ha comentado anteriormente, la EPOC se define como una entidad clínica que se caracteriza por la limitación al flujo aéreo. El valor del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁), refleja el grado de esta limitación, considerándose que la irreversibilidad y cronicidad de este VEF₁ reducido son las características definitorias y diferenciadoras de la EPOC respecto a otras enfermedades obstructivas, como el asma. Actualmente, este es el parámetro funcional que mejor se relaciona con la mortalidad de la EPOC^{5,6}.

Clasificación de la severidad de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: clasificación GOLD

La definición GOLD de la EPOC reconoce el carácter progresivo de la enfermedad y el papel fundamental de la inflamación en su patogenia⁷. La clasificación de la gravedad de la enfermedad se realiza en 5 estadios. Se incluye un estadio 0 para los pacientes que presentan tos, flemas o disnea pero sin que exista obstrucción al flujo aéreo. Los 4 estadios siguientes vienen definidos por la presencia de obstrucción (VEF1/capacidad vital forzada < 0,7) y 3 cortes de VEF1 en porcentaje del valor previsto: mayor del 80% (estadio I), entre el 80 y el 50% (estadio II), del 50 al 30% (estadio III) y menor del 30% (estadio IV).

La EPOC es considerada una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas y el parénquima pulmonar, caracterizada por un aumento de la cantidad de neutrófilos, macrófagos y linfocitos CD8⁸. Existiría una relación entre la inflamación local, la gravedad de la limitación al flujo aéreo y la evolución de la enfermedad⁹. Además, se ha demostrado que la inflamación pulmonar se extiende a otros territorios tisulares fuera del sistema respiratorio¹⁰.

Inflamación sistémica y EPOC

La inflamación sistémica se ha propuesto por diferentes autores como el motivo para la elevada prevalencia de comorbilidades en la EPOC. Las asociaciones entre la EPOC y sus comorbilidades han seguido dos líneas argumentales. Para algunos investigadores, esta asociación es el resultado de una saturación de procesos inflamatorios y reparadores que se producen con frecuencia en el tejido pulmonar en los sujetos con EPOC, con la permanencia de la patología en el centro del proceso. Para otros, las manifestaciones pulmonares de la EPOC son una forma de expresión de un estado inflamatorio sistémico con un compromiso multiorgánico^{11,12}.

Los pacientes con EPOC, particularmente cuando la patología es severa y durante las exacerbaciones, han mostrado evidencias de inflamación sistémica, medida como un incremento de citoquinas y proteínas de fase aguda, o como anormalidades en las células circulantes^{13,14,15}. El tabaquismo por sí mismo puede causar inflamación sistémica e incrementar el recuento leucocitario, pero en los pacientes con EPOC el nivel de inflamación sistémica es mayor.

Aún es objeto de investigación si estos marcadores sistémicos de inflamación derivan de la inflamación periférica pulmonar, son una anormalidad paralela o se encuentran relacionados con alguna de las comorbilidades con efecto pulmonar. En cualquier caso, los componentes de la inflamación sistémica, han de ser tenidos en cuenta para las manifestaciones sistémicas de la EPOC, pudiendo empeorar las patologías concomitantes.

En los últimos años se ha sugerido¹⁶ el término síndrome crónico sistémico, consistente en los siguientes componentes: edad mayor de 40 años, fumador durante más de 10 años, síntomas y función pulmonar compatibles con EPOC, fallo cardíaco crónico, síndrome metabólico e incremento de proteína C-reactiva.

Los signos y síntomas de la EPOC, asociados a la inflamación sistémica¹⁷ y al uso de corticoides¹⁸, justifican el mayor riesgo que estos pacientes tienen de padecer enfermedades endocrino-metabólicas¹⁹.

Comorbilidades reconocidas de la EPOC como la disfunción muscular²⁰, patología cardiovascular²¹, osteoporosis²², diabetes mellitus tipo 2²³ y cáncer de pulmón²⁴ han provocado una gran producción científica en los últimos años. El conocimiento en profundidad de las alteraciones endocrino-metabólicas prevalentes en los pacientes con EPOC es necesario, para poder llevar a cabo medidas preventivas y de detección temprana, ya que éstas empeoran la situación clínica del paciente y su pronóstico²⁵.

El objetivo de esta revisión es analizar las comorbilidades endocrino-metabólicas presentes en los pacientes con EPOC.

Material y métodos

Se desarrolló una estrategia de búsqueda de la literatura de manera independiente por dos investigadores (IT y MV). Las bases de datos utilizadas en la búsqueda

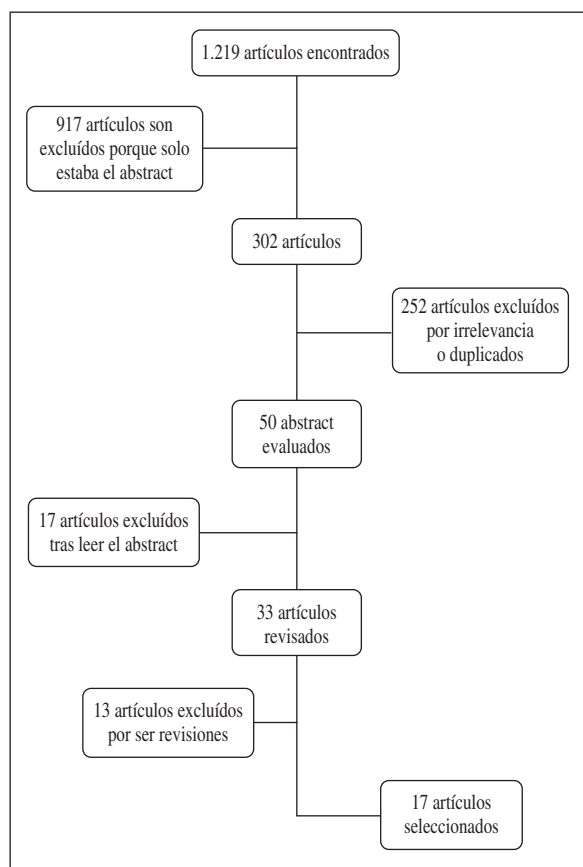


Fig. 1.—Diseño y selección de los estudios incluidos en la revisión.

fueron PubMed, Scopus, y ScienceDirect. Se usaron las siguientes palabras clave “endocrine metabolic disorders AND COPD”, “endocrine disorders AND COPD” y “metabolic disorders AND COPD”.

Las búsquedas se limitaron a estudios con seres humanos y la fecha de publicación se restringió a los 10 últimos años.

Los criterios de inclusión eran ensayos clínicos, estudios observacionales, epidemiológicos, de casos y controles y de cohortes. Los artículos tenían que estar relacionados con comorbilidades endocrino-metabólicas en EPOC. Se excluyeron las revisiones sistemáticas o bibliográficas, así como los artículos cuyo tema no se ajustase a esta revisión.

Tras la búsqueda, se obtuvieron 1219 artículos, de los cuales 917 no se encontraban a texto completo, por lo que fueron excluidos; 302 artículos fueron examinados de forma independiente por dos revisores, primero usando como referencia el título y posteriormente el resumen. Los desacuerdos sobre la elección de artículos fueron resueltos por consenso. Finalmente, un total de 17 artículos cumplieron los criterios de inclusión. (fig. 1).

Resultados

Tras el análisis de los artículos se ha verificado la relación significativa entre la EPOC y la presencia de

enfermedades concomitantes tales como diabetes mellitus tipo 2^{26,27,28,29}, síndrome metabólico³⁰, obesidad³¹, osteoporosis^{32,33} e hipogonadismo³⁴. Los sujetos con EPOC son más propensos a desarrollar estas comorbilidades y tienen un riesgo significativamente mayor de muerte^{23,35}. En la tabla I se muestran las características de los estudios seleccionados (tabla I).

Diabetes

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza por hiperglicemia, como consecuencia de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. La hiperglicemia crónica se asocia a largo plazo con la presencia de daño, disfunción e insuficiencia de diferentes órganos.

La DM2 afecta a un 1,6-16,0% de las personas con EPOC, con una prevalencia que aumenta al mismo tiempo que se deteriora la función pulmonar³⁶. En un estudio sobre factores de riesgo cardiovascular, se comprobó que pacientes con EPOC en estadios GOLD 3 o 4 presentan mayor prevalencia de DM2 que otros sujetos (odds ratio 1,5; CI: 1,1-1,9)²³. La DM2 es 1,8 veces más común en mujeres con EPOC que sin EPOC tras ajustar el análisis por edad, índice de masa corporal (IMC), historial familiar, actividad, estatus tabáquico, dieta y ejercicio³⁷.

Los mecanismos potenciales que incrementarían el riesgo de DM2 en EPOC incluirían la inflamación, la hipoxia y la terapia sistémica con corticosteroides.

El aumento en las concentraciones de glucosa de la sangre se asocia con resultados clínicos adversos en pacientes con exacerbación aguda de EPOC. Un control estricto de la glucosa en la sangre reduce la mortalidad en pacientes en terapia intensiva o infarto de miocardio³⁸.

Altas dosis de corticoides inhalados para el tratamiento del asma o EPOC se asocian con pequeñas perturbaciones en el control de la glucosa después de un período relativamente breve de terapia en sujetos diabéticos³⁹.

Por otro lado, también las personas con diabetes corren un mayor riesgo de padecer EPOC. Este aumento del riesgo puede ser una consecuencia de la disminución de la función pulmonar⁴⁰.

Los pacientes con EPOC que adicionalmente tienen DM2 tienen peor pronóstico que los que no tienen diabetes, incrementándose la prevalencia y el tiempo de hospitalización y el riesgo de morir^{41,42}. En los 24 meses posteriores a la hospitalización por una exacerbación, los pacientes con EPOC y diabetes tienen el doble de posibilidades de morir que los que no tienen diabetes⁴³.

Finalmente, los estudios reflejados en la tabla I muestran una gran variabilidad en el diseño de las investigaciones desarrolladas para evaluar la presencia de DM2 en la EPOC. Por ello, la prevalencia presentada oscila entre un 12,6 y un 50,0% en sujetos con EPOC, asociada a la severidad y presencia de otras comorbilidades.

Tabla I
Características de los estudios incluidos en la revisión

Autor/año ^{ref}	Objetivo	Diseño	N.º muestral	Características de los sujetos	Sexo	Edad	Hallazgos principales del estudio	País
				<i>Diabetes</i>				
Baker/2006 ⁸	Asociación entre hiperglucemia y exacerbación de EPOC	Piloto observacional retrospectivo	348	EPOC con exacerbación	-	-	-	Reino Unido
Mohan/2006 ²⁹	Definición de perfil de pacientes en exacerbación de EPOC con ingreso en la unidad de cuidados intensivos	Observacional prospectivo	116	EPOC con exacerbación que requieren cuidados intensivos	-	-	31% de prevalencia de DM2	India
de Lucas-Ramos y cols./2008 ³¹	Prevalencia de factores de riesgo y comorbilidades cardiovasculares en una población con EPOC	Multicéntrico, concurrente y transversal	572	EPOC con hábito tabáquico	-	>40	23% de prevalencia de DM2	España
Mannino y cols./2008 ²³	Determinar la relación entre EPOC y comorbilidades como enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes mellitus, y determinar cómo afectan a la hospitalización y muerte	Cohortes, poblacional	20,296	Sujetos de "Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)" (n=15,341) y de "Cardiovascular Health Study (CHS)" (n=4,955)	-	>45	Segun la categoría de EPOC, la prevalencia de diabetes es: 14,5 en estadio III, 12,6 en estadio II, 10,1 en estadio I, 14,9 en estadio 0, 19,0 en VEF1/CVF 0,70 y CVF0,80% pred. y 9,7 en pacientes normales	Estados Unidos
Faul y cols./2009 ³⁰	Determinar el efecto de los corticoides inhalados en el control de la glucosa en adultos con diabetes mellitus tipo II, coexistiendo con asma o EPOC	Transversal prospectivo aleatorizado	10	Pacientes con diabetes tipo II, y asma o EPOC	-	>18	5 sujetos tenían EPOC y 5 tenían asma	Estados Unidos
Crisafilli/2010 ²²	Evaluar y relacionar la EPOC con las comorbilidades. Evaluar la repercusión en rehabilitación	Observacional prospectivo	307	Pacientes con EPOC	-	-	12,1% de prevalencia de DM2	Italia
Ehrlich y cols./2010 ⁴⁶	Evaluar y comparar la incidencia de asma, EPOC, fibrosis pulmonar, neumonía, y cáncer de pulmón en pacientes con o sin diagnóstico de diabetes	Cohortes longitudinal retrospectivo	1,811,228	77 637 pacientes con diagnóstico de diabetes y 1,733,591 pacientes sin diabetes	-	-	0,91 (0,80-1,04) de riesgo relativo de tener diabetes en pacientes con EPOC	Estados Unidos
Song y cols./2010 ³⁶	Evaluar el efecto de la aspirina y la vitamina E en la prevención de enfermedades cardiovasculares y cáncer	Ensayo clínico aleatorizado prospectivo	38,570	Sujetos sin patología cardiovascular, diabetes o cáncer al inicio	Mujeres	≥45	1,61 (1,34-1,93) de riesgo relativo de tener diabetes en pacientes con EPOC	Estados Unidos
Burt y cols./2011 ²⁷	Definir el efecto circadiano de prednisona en la concentración de glucosa para optimizar la gestión de la hiperglucemia inducida por la prednisona	Observacional prospectivo	60	EPOC hospitalizados	-	-	Aproximadamente el 50% de los pacientes con EPOC hospitalizados sin diabetes tratados con prednisona muestra una concentración de glucosa de al menos 200 mg/dl	Australia
Nowinski/2011 ³³	Evaluar la interrelación entre incidencia de comorbilidades duración de las hospitalizaciones por exacerbación de EPOC	Longitudinal prospectivo	465	Pacientes hospitalizados por exacerbación EPOC	-	-	16,9% de prevalencia de DM2	Polonia
Sode y cols./2011 ³⁵	Determinar el tiempo de vida y posibilidad de desarrollo de infarto de miocardio, y otras comorbilidades en pacientes con EPOC antes y después de una hospitalización	Cohortes	7,419,791	313,958 pacientes con EPOC y 7,105,833 controles	-	-	0,77 (0,76-0,79); riesgo relativo de tener diabetes en pacientes con EPOC	Dinamarca

Tabla I (cont.)
Características de los estudios incluidos en la revisión

<i>Autor/año^{ref}</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Diseño</i>	<i>N.º muestral</i>	<i>Características de los sujetos</i>	<i>Sexo</i>	<i>Edad</i>	<i>Hallazgos principales del estudio</i>	<i>País</i>
<i>Síndrome metabólico</i>								
Küpelí y cols./2010 ⁶	Valorar la relación entre el síndrome metabólico y la frecuencia de duración de las exacerbaciones de EPOC y el papel de la inflamación sistémica	Casos y controles prospectivas	106	Pacientes con EPOC	-	-	27,4% de los pacientes con EPOC tenían síndrome metabólico	Turquía
Lam y cols./2010 ⁶	Examinar la relación entre EPOC y síndrome metabólico	Cohortes	7,358		-	≥ 50	Prevalencia de síndrome metabólico de 20,0% (intervalo de confianza del 95%: 19,1-20,9%); Prevalencia mayor en mujeres (22,9%) que en hombres (12,4%)	China
<i>Obesidad</i>								
de Lucas-Ramos y cols./2008 ³¹	Analizar la prevalencia de factores de riesgo y comorbilidad cardiovascular en una población con EPOC	Multicéntrico, concurrente y transversal	572	EPOC con hábito tabáquico	-	>40	Prevalencia de 27%	España
Nowinski/2011 ³³	Evaluar la relación entre la incidencia de comorbilidades en EPOC y la duración de la hospitalización debida a exacerbación aguda de EPOC	Longitudinal prospectivo	465	Pacientes hospitalizados por exacerbación aguda de EPOC	-	-	Prevalencia de 10,5%	Polonia
<i>Osteoporosis</i>								
Crisafulli/2010 ⁴²	Evaluar y relacionar la EPOC con las comorbilidades. Evaluar repercusión en rehabilitación	Observacional prospectivo	307	Pacientes con EPOC	-	-	Prevalencia de 8,6%	Italia
Duckers y cols./2011 ³²	Determinar la interrelación entre densidad mineral ósea y biomarcadores óseos en hombres con EPOC y la exposición a corticoides	Casos y controles	45	30 ex-fumadores EPOC y 15 controles ex fumadores	Hombres	-	17% de los pacientes y 7% de los controles tenían osteoporosis	Reino Unido
Nowinski/2011 ³³	Evaluar la relación entre la incidencia de comorbilidades en EPOC y la duración de la hospitalización debida a exacerbación de EPOC	Longitudinal prospectivo	465	EPOC exacerbación	-	-	Prevalencia de 16,9%	Polonia
Silva y cols/2011 ⁷⁰	Valorar la prevalencia y características de osteoporosis y osteopenia en EPOC	Transversal	95	Pacientes estables en las últimas 4 semanas, y con EPOC. El 1% de pacientes en estadio I, 22% en estadio II, 48% en estadio III y 28% en estadio IV de EPOC	-	-	Prevalencia de 42%	Brasil
<i>Hipogonadismo</i>								
Laghi y cols./2005 ⁷⁴	Determinar la prevalencia y el impacto de hipogonadismo en la calidad de vida en una muestra de hombres mayores con EPOC	Observacional	101	EPOC	Hombres	>55	Prevalencia de 38%	Estados Unidos
Laghi y cols./2005 ⁷⁷	Valorar la musculatura en relación al hipogonadismo	Poblacional	39	Pacientes con EPOC moderado a severo; 19 hombres con hipogonadismo y 20 sin la enfermedad	Hombres	-	Prevalencia de 36,8% (19 de 39 hombres con EPOC presentaban hipogonadismo)	Estados Unidos

- Datos no disponibles. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Obesidad

La obesidad se ha convertido en un factor de riesgo importante para los trastornos respiratorios que, en asociación con otros componentes del síndrome metabólico, puede representar un mecanismo que contribuye a un mayor riesgo cardiovascular en EPOC⁴⁴.

Steuten y cols.⁴⁵ encontraron que la prevalencia de obesidad en poblaciones con EPOC en Países Bajos, era del 18%, siendo ésta mayor en los estadios GOLD 1 y 2 (16-24%) y menor en GOLD 4 (6%). Comparativamente, la prevalencia de obesidad actual en España con datos del estudio ENRICA 2008-2010 fue de 22,9% (24,4% en hombres y 21,4% en mujeres)⁴⁶. Eisner⁴⁷ mostró en su estudio una prevalencia mucho mayor de obesidad en una cohorte multiétnica de EPOC en múltiples estadios: el 54% de los pacientes con EPOC poseían un IMC > 30 kg/m².

Los datos disponibles sugieren que la obesidad es más prevalente en sujetos con EPOC que en la población general, dependiendo de la severidad de la limitación crónica de flujo. Estudios desarrollados en sujetos incluidos en programas de rehabilitación cardiorrespiratoria muestran que la obesidad medida a través de la circunferencia abdominal era al menos el doble de prevalente en sujetos con EPOC que en controles sanos emparejados por edad y sexo⁴⁸. A esto se puede añadir que la presencia de obesidad puede diferir por fenotipos clínicos de EPOC, ya que la clasificación tradicional entre sujetos con enfisema y bronquitis crónica estaba basada en morfotipos, delgados y disneicos acianóticos (*pink puffers*) o congestivos cianóticos (*blue bloaters*), respectivamente. Por definición los primeros tenían una apariencia física con pérdida de peso mientras que los segundos tenían una tendencia clara al sobrepeso⁴⁹.

Los resultados aportados por los estudios revisados se encuentran en la línea de los resultados previamente obtenidos en otros estudios de carácter epidemiológico y multicéntrico, con grandes números muestrales. Los diferentes autores coinciden en identificar dos morfotipos prevalentes, perfil de pre-obesidad (IMC > 28 kg/m²) en sujetos con bronquitis crónica o con sintomatología coincidente con este diagnóstico (22-25%), y perfil de bajo peso en sujetos con enfisema⁵⁰.

En el 10-15% de los sujetos EPOC normopeso^{51,52} se produce una pérdida selectiva de masa magra (masa muscular, por ejemplo), resultando en un incremento relativo o absoluto de masa grasa⁵³. Esta situación sería similar a la pérdida involuntaria de tejido muscular con el envejecimiento definido como sarcopenia⁵⁴.

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es un desorden complejo y un reto clínico emergente, reconocido clínicamente por la presencia de al menos 3 de los siguientes criterios: obesidad abdominal, triglicéridos elevados, colesterol

HDL disminuido, elevada tensión arterial e hiperglucemia de ayuno⁵⁴. Adicionalmente, se relaciona el síndrome metabólico con un estado pro-trombótico y pro-inflamatorio, con un aumento del inhibidor del activador del plasminogénico, y aumento en el fibrinógeno plasmático⁵⁵. Aproximadamente entre un 40-50 % de las personas mayores de 60 años reúnen los criterios para el síndrome metabólico en los países industrializados⁵⁶. En los sujetos con EPOC, éstos suelen presentar uno o más componentes del síndrome metabólico⁵⁷ y osteoporosis (70%), que son en parte, independientes del tratamiento con esteroides y/o reducción de la actividad física^{58,59}. Aun cuando una única comorbilidad crónica no puede ser diagnosticada con los criterios actuales, en los pacientes EPOC se encuentra una asociación entre los marcadores de patologías crónicas como la reducción de la tolerancia a la glucosa, la hipertensión o la reducción mineral ósea⁵⁸. La frecuencia del síndrome metabólico y su rol en la inflamación sistémica y la inactividad física en sujetos con EPOC es desconocida.

Los valores de frecuencia mostrados en los estudios consultados se encuentran en la línea con los mostrados en un estudio epidemiológico desarrollado en Alemania⁶⁰ utilizando los criterios de la International Diabetes Federation. En este estudio epidemiológico⁶⁰, la prevalencia del síndrome metabólico en sujetos entre 60 y 65 años fue de 55% en hombres y de 45% en mujeres. Otro estudio desarrollado en Estados Unidos, el Third National Health and Nutrition Examination Survey⁶¹ obtuvo resultados similares.

Los resultados revisados (tabla I) concluyen que la frecuencia de síndrome metabólico en sujetos con EPOC leve a moderada no difiere de la que se pueden encontrar en la población general, aunque en sujetos con estadios más severos de EPOC se incrementa su prevalencia. Esta mayor prevalencia de síndrome metabólico en casos más severos de EPOC, parece explicarse por la relación entre obstrucción del flujo de aire y la mayor presencia de obesidad central³⁰.

Adicionalmente, un estudio reciente demuestra una asociación entre las exacerbaciones de EPOC, y su duración, con la presencia de síndrome metabólico. La inflamación sistémica inducida por citoquinas podría explicar el vínculo entre las dos condiciones⁶².

Osteoporosis

Los sujetos con EPOC poseen varios factores de riesgo para desarrollar osteoporosis, incluyendo edad avanzada, poca movilidad, tabaquismo, mala nutrición, bajo IMC y altas dosis de corticoesteroides inhalados y esteroides orales⁶³.

La EPOC, por sí misma, es un factor de riesgo para la osteoporosis debido a la inflamación sistémica. Se ha asociado la densidad mineral con la severidad del enfisema⁶⁴ y con la prevalencia de arteriosclerosis y cardiopatías⁵⁸. La presencia en todos estos estudios de niveles

sistémicos de IL-6, una de las interleukinas mediadoras de la inflamación sistémica, sugieren esta asociación en tríada: EPOC-inflamación sistémica-osteoporosis.

Adicionalmente, algunos mediadores de la inflamación como el TNF- α , IL-1b e IL-6 actúan como estimulantes de los osteoclastos, lo cual puede implicar una reabsorción ósea⁶⁵.

La alta prevalencia de la osteoporosis y de baja densidad mineral ósea en sujetos con EPOC, incluso en estadios moderados ya ha sido mostrada por diversos estudios⁶⁶.

En el estudio epidemiológico TORCH (Towards a Revolution in COPD Health)⁶⁷ más de la mitad de los sujetos con EPOC reclutados tenían osteoporosis u osteopenia. En el estudio emprendido por la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)^{68,69} la prevalencia de osteoporosis fue del 75% en pacientes con GOLD IV.

Los pacientes con osteoporosis presentan más severidad de EPOC que los pacientes con masa ósea normal⁷⁰. Según el estudio de Duckers y cols.³² los hombres con EPOC tenían una densidad mineral ósea baja, con una prevalencia mayor de osteoporosis en la columna lumbar y cadera, en comparación con los controles de edad similar, exfumadores y sedentarios.

Hipogonadismo

El hipogonadismo masculino es un síndrome que provoca una alteración en la producción de andrógenos y en la espermatogénesis.

Muchos pacientes con EPOC son hombres de mediana edad o mayores y por definición tienen numerosas patologías crónicas. El envejecimiento y estas patologías se asocian con una reducción de los niveles séricos de testosterona⁷¹, también llamada deficiencia androgénica⁷². Se diagnostica el hipogonadismo cuando los pacientes tienen esta deficiencia combinada con una fatiga inexplicable, una disminución de la vitalidad o una reducción del bienestar^{73,74}.

La prevalencia de hipogonadismo mostrada en sujetos varones es mayor en sujetos con EPOC (oscilando entre un 22%⁷⁵ y un 69%⁷⁶) que en sujetos sanos. Las diferencias en la prevalencia mostrada entre los estudios se explican debido a los test utilizados para identificar el estatus gonadal, los números muestrales utilizados, el perfil de los sujetos y la presencia de comorbilidades.

En el estudio realizado por Laghi y cols.³⁴ se determinó la concentración de testosterona libre por diálisis, encontrando una prevalencia de hipogonadismo en EPOC del 38%. Aunque esta prevalencia se diferencia de las mostradas previamente, este estudio posee el mayor número muestral de pacientes con EPOC (n = 101). Sin embargo, no se ha demostrado que el hipogonadismo empeore los síntomas respiratorios y la calidad de vida, ni que disminuya la capacidad respiratoria ni el rendimiento muscular de las extremidades de los hombres mayores de 55 años con EPOC^{34,77}.

Conclusiones

El objetivo de esta revisión era analizar las comorbilidades endocrino-metabólicas presentes en los pacientes con EPOC y los factores de riesgo que favorecen la aparición de dichas enfermedades, encontrándose que la diabetes, la obesidad, el síndrome metabólico, la osteoporosis y el hipogonadismo son las principales comorbilidades endocrino-metabólicas asociadas al EPOC.

La diabetes afecta a un 1,6-16% de las personas con EPOC, con una prevalencia que aumenta al mismo tiempo que se deteriora la función pulmonar. A su vez, el diagnóstico de diabetes puede favorecer la aparición de EPOC. La obesidad, por su parte, contribuye a incrementar el riesgo cardiovascular en EPOC al asociarse con algunos componentes del síndrome metabólico. De hecho, se ha comprobado que más del 50% de los sujetos con EPOC presentan uno o más componentes de éste. Asimismo, se observa que las patologías crónicas suelen desarrollarse de manera conjunta; en el caso de la EPOC, ésta se asocia con la insuficiencia cardíaca en más del 20% de los pacientes y con la osteoporosis en más del 70%. Esto se debe parcialmente a los tratamientos con esteroides, a la reducción de la actividad física o a ambos. Por último, cabe destacar la presencia de hipogonadismo cuya prevalencia en sujetos varones con EPOC es mayor que la prevalencia en sujetos sanos.

La presencia de estas comorbilidades y su interrelación con la EPOC han de ser tenidas en cuenta por el profesional sanitario, ya que pueden afectar su abordaje, intervención y resultados.

Agradecimientos

Este artículo ha sido parcialmente desarrollado gracias a la beca de Iniciación a la Investigación del Plan Propio de la Universidad de Granada 2012-13.

Referencias

1. De Batlle J, Romieu I, Antó JM, Mendez M, Rodríguez E, Balcells E, Ferrer A, Gea J, Rodríguez-Roisin R, García-Aymerich J; PAC-COPD Study Group. Dietary habits of firstly admitted Spanish COPD patients. *Respir Med* 2009; 103 (12): 1904-10.
2. Chronic respiratory diseases. Definitions. <http://www.who.int/respiratory/copd/definition/en/index.html>
3. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, Connell C, Jemal A, Lee TA, Miravittles M, Aldington S, Beasley R. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27 (1): 188-207.
4. Mannino DM, Doherty DE, Buist S. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006; 100: 115-22.
5. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airway obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645-8.
6. Anthonisen NR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease: results from multicenter clinical trials. *Am Rev Respir Dis* 1989; 133: 95-9.

7. Pawels R, Buist S, Calverley P, Jenkins C, Hurd S. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76.
8. Riise GC, Ahlstedt S, Larsson S, Enander I, Jones I, Larsson P et al. Bronchial inflammation in chronic bronchitis assessed by measurement of cell products in bronchial lavage fluid. *Thorax* 1995; 50: 360-5.
9. Crapo RO, Jensen RL, Hargreave FE. Airway inflammation in COPD: physiological outcome measures and induced sputum. *Eur Respir J* 2003; 41 (Suppl.): 19S-28S.
10. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. *PLoS Med* 2010; 7 (3): e1000220.
11. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity – a common inflammatory phenotype? *Respir Res* 2006; 7: 70.
12. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370: 797-9.
13. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-60.
14. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. *Thorax* 2004; 59: 574-80.
15. Wouters EF, Groenewegen KH, Dentener MA, Vernooij JH. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 626-34.
16. Marquis K, Maltais F, Duguay V et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005; 25: 226-34.
17. Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (10): 982-8.
18. Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2012. pii: pcrj-2012-02-0014-R2. doi: 10.4104/pcrj.2012.00092.
19. Laghi F, Adiguzel N, Tobin MJ. Endocrinological derangements in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34 (4): 975-96.
20. Kim HC, Mofarrah M, Hussain SN. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 637-58.
21. Sin DD, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 760-5.
22. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1286-93.
23. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962-9.
24. Calañas-continente AJ, Cerveró Pluvins C, Muñoz Gomariz E, Lama Martínez R, Font Ugalde P et al. Prevalencia de desnutrición en enfermos candidatos a trasplante pulmonar. *Nutr hosp* 2002; 17: 197-203.
25. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245-57.
26. Song Y, Klevak A, Manson JE, Buring JE, Liu S. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and type 2 diabetes in the Women's Health Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90 (3): 365-71.
27. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (6): 1789-96.
28. Crisafulli E, Gorgone P, Vagaggini B, Pagani M, Rossi G, Costa F, Guarriello V, Paggiaro P, Chetta A, de Blasio F, Olivieri D, Fabbri LM, Clini EM. Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with comorbidities. *Eur Respir J* 2010; 36 (5): 1042-8.
29. Mohan A, Premanand R, Reddy LN, Rao MH, Sharma SK, Kamity R, Bollineni S. Clinical presentation and predictors of outcome in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring admission to intensive care unit. *BMC Pulm Med* 2006; 19; 6: 27.
30. Lam KB, Jordan RE, Jiang CQ, Thomas GN, Miller MR, Zhang WS, Lam TH, Cheng KK, Adab P. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Eur Respir J* 2010; 35 (2): 317-23.
31. De Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Bellón-Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, Calle-Rubio M, Calvo-Corbella E, Molina-París J, Pérez-Rodríguez E, Pons S. Cardiovascular risk factors in chronic obstructive pulmonary disease: results of the ARCE study. *Arch Bronconeumol* 2008; 44 (5): 233-8.
32. Duckers JM, Evans BA, Fraser WD, Stone MD, Bolton CE, Shale DJ. Low bone mineral density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2011; 12: 101.
33. Nowiński A, Kamiński D, Korzybski D, Stokłosa A, Górecka D. The impact of comorbidities on the length of hospital treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2011; 79 (6): 388-96.
34. Laghi F, Antonescu-Turcu A, Collins E, Segal J, Tobin DE, Jubran A, Tobin MJ. Hypogonadism in men with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 (7): 728-33.
35. Sode BF, Dahl M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals. *Eur Heart J* 2011; 32 (19): 2365-75.
36. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 549-55.
37. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, Hu FB, Manson JE, Colditz GA et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004; 27: 2478-84.
38. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, Jones PW. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61 (4): 284-9.
39. Faul JL, Wilson SR, Chu JW, Canfield J, Kuschner WG. The effect of an inhaled corticosteroid on glucose control in type 2 diabetes. *Clin Med Res* 2009; 7 (1-2): 14-20.
40. Ehrlich SF, Quesenberry CP Jr, Van Den Eeden SK, Shan J, Ferrara A. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care* 2010; 33 (1): 55-60.
41. García-Aymerich J, Felez MA, Escarrabill J, Marrades RM, Morera J, Elosua R et al. Physical activity and its determinants in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 1667-73.
42. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2008; 63: 487-92.
43. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brondum E. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res* 2006; 7: 109.
44. Skyba P, Ukropec J, Pobeha P, Ukropcova B, Joppa P, Kurdiova T, Stroffekova K, Brusik M, Klimes I, Tkac I, Gasperikova D, Tkacova R. Metabolic phenotype and adipose tissue inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 173498. doi: 10.1155/2010/173498. Epub 2010 Dec 21.
45. Steuten LM, Creutzberg EC, Vrijhoef HJ et al. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir J* 2006; 15: 84-91.

46. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM et al. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev* 2012; 13 (4): 388-92.
47. Eisner MD, Blanc PD, Sidney S et al. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir Res* 2007; 8: 7.
48. Marquis K, Maltais F, Duguay V, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005; 25: 226-34.
49. Filley GF, Beckwitt HJ, Reeves JT, et al. Chronic obstructive bronchopulmonary disease. II. Oxygen transport in two clinical types. *Am J Med* 1968; 44: 26-38.
50. Guerra S, Sherrill DL, Bobadilla A et al. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest* 2002; 122: 1256-63.
51. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1151-6.
52. Vestbo J, Prescott E, Almdal T et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 79-83.
53. Engelen MP, Schols AM, Lamers RJ et al. Different patterns of chronic tissue wasting among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 1999; 18: 275-80.
54. Sauleda Roig J. Consecuencias clínicas de la disfunción muscular en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Nutr Hosp* 2006; 21: 69-75.
55. Qiao Q, Gao W, Zhang L et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 232-63.
56. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
57. Marquis K, Maltais F, Duguay V et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005; 25: 226-32.
58. Martínez Sesmero JM, Bastida S and Sánchez-Muniz FJ. Riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en el Estudio Área de Toledo. *Nutr Hosp* 2009; 24: 167-75.
59. Jørgensen 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.
60. Moebus S, Hanisch JU, Aidelburger P et al. Impact of 4 different definitions used for the assessment of the prevalence of the metabolic syndrome in primary healthcare: the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 22.
61. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
62. Küpeli E, Ulubay G, Ulasli SS, Sahin T, Erayman Z, Gürsoy A. Metabolic syndrome is associated with increased risk of acute exacerbation of COPD: a preliminary study. *Endocrine* 2010; 38 (1): 76-82.
63. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1286-93.
64. Ohara T, Hirai T, Muro S et al. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest* 2008; 134: 1244-9.
65. Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF- α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 2000; 106: 1481-8.
66. Jørgensen NR, Schwarz P. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 122-7.
67. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
68. Vrieze A, de Greef MH, Wijkstra PJ, Wempe JB. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1197-202.
69. Jørgensen 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.
70. Silva DR, Coelho AC, Dumke A, Valentini JD, de Nunes JN, Stefani CL, da Silva Mendes LF, Knorst MM. Osteoporosis prevalence and associated factors in patients with COPD: a cross-sectional study. *Respir Care* 2011; 56 (7): 961-8.
71. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724-31.
72. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004; 350: 482-92.
73. Spencer S, Calverley PM, Sherwood BP, Jones PW. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 122-8.
74. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1283-9.
75. Debigare R, Marquis K, Cote CH, Tremblay RR, Michaud A, LeBlanc P, Maltais F. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest* 2003; 124: 83-9.
76. Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, Luthke M, Rolf C, Behre HM, Magnussen H, Nieschlag E. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 1998; 11: 41-5.
77. Laghi F, Langbein WE, Antonescu-Turcu A, Jubran A, Bammert C, Tobin MJ. Respiratory and skeletal muscles in hypogonadal men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 (6): 598-605.