

## Il polmone è un organo bersaglio in corso di diabete mellito? *Is the lung a target organ in diabetes?*

Maurizio Marvisi \*, Emanuele Bassi

UO Medicina Interna (Direttore: dott. Giuseppe Civardi), Ospedale di Fiorenzuola d'Arda (PC)

### KEY WORDS

Diabetes mellitus  
Pulmonary function  
Pulmonary diffusion  
capacity  
Pulmonary infection

**Summary** **BACKGROUND** The lung is not considered a target organ in diabetes mellitus. In English language literature there are many papers showing the opposite. **DISCUSSION** Many studies demonstrated a thickened alveolar epithelial and pulmonary capillary basal lamina and a reduced lung elasticity, others showed that these histopathological alterations develop into functional abnormalities such as reduced lung volumes, pulmonary diffusion capacity and elastic recoil. The diabetes related pulmonary disease has not an impact on normal life in otherwise "healthy" patients, but it is possible that in specific pathologic (such as heart, kidney and lung comorbidities) or parapsiologic (such as physical exercise, smoking or exposure to high altitude) conditions, diabetes could contribute to the clinical manifestation of a restrictive lung disease. On the other hand, diabetic patients have an increased propensity to acquire infections. The prevalence of pulmonary tuberculosis is reported to be four times than in healthy subjects; there is a predilection for the lower lobes and the disease is more aggressive in poorly controlled diabetes mellitus.

### Introduzione

Il polmone non è comunemente considerato un organo bersaglio in corso di diabete mellito. Il clinico si preoccupa di evidenziare e di monitorare un'eventuale glomerulopatia, una retinopatia o una neuropatia, difficilmente si occupa del polmone, se non per scongiurare l'insorgenza di complicanze infettive. Tutto questo rappresenta un evidente paradosso. Infatti, postulando l'ubiquitarità della microangiopatia diabetica e tenuto conto che il polmone ha un'estesissima circolazione microvascolare ed è molto ricco di tessuto connettivo, appare evidente che esso ha tutte le carte in regola per essere ritenuto un "target organ" [1].

Nell'ormai lontano 1990 M. Sandler pubblicò un'interessante review sugli *Archives of Internal Medicine* intitolata: "Is the lung a 'target organ' in diabetes mellitus?" [2]. L'articolo, che rappresenta tuttora una pietra miliare, ha indotto numerosi ricercatori a confrontarsi con le tesi illustrate dall'autore e a rispondere, almeno in parte, ai quesiti posti.

### Metodi

In questa breve rassegna tenteremo di fare il punto sulle attuali conoscenze in materia. A tale scopo, abbiamo consultato il database Medline utilizzando le parole chiave: diabetes mellitus, pulmonary function, respiratory tract infection, pulmonary diffusion capacity. Abbiamo analizzato lavori pubblicati dal 1980 al 2007 su riviste con impact factor e peer reviewed. La ricerca clinica e l'esperienza personale degli autori sono state inserite nella selezione finale delle voci bibliografiche.

### Alterazioni della funzionalità respiratoria

Negli ultimi anni è stato dimostrato che la microcircolazione polmonare può essere interessata dal danno endoteliale indotto dall'iperglicemia. D'altro canto, diversi studi autotici hanno provato l'esistenza della cosiddetta "microangiopatia polmonare", caratterizzata da un diffuso ispessimento della membrana alveolo-capillare, e studi fisiopatologici hanno confermato la presenza di alterazioni degli indici statici e dinamici e della diffusione alveolo-capillare (DLCO) in corso di diabete mellito insulino-dipendente (IDDM) e non insulino-dipendente (NIDDM) [3,4].

Diversi studi cross-sectional hanno evidenziato, nei soggetti diabetici, una significativa riduzione della capacità

\* Corrispondenza:

Maurizio Marvisi, via Marconi 14,  
43039 Salsomaggiore Terme (PR), e-mail: mmarvis@alice.it

polmonare totale (TLC), della capacità vitale (VC), della capacità vitale forzata (FVC) e dell'indice di Tiffenau (FEV1/FVC) [5,6]. L'aspetto più caratteristico e forse patognomico del coinvolgimento polmonare in corso di diabete è la riduzione del DLCO, indice che valuta in modo accurato e precoce le alterazioni nella diffusione dell'ossido di carbonio attraverso la membrana alveolo-capillare [7]. Il nostro gruppo ha dimostrato, in una popolazione selezionata di soggetti affetti da NIDDM, che il grado di riduzione del DLCO correla, da un lato, con il compenso glicemico, espresso come valore dell'emoglobina glicata (HbA1c), e, dall'altro, con l'interessamento del microcircolo renale, espresso come valore quantitativo della microalbuminuria [8].

Questi dati sono stati confermati da altri autori; inoltre, alcuni di essi hanno evidenziato una correlazione statisticamente significativa anche con il grado di interessamento retinico [9].

È necessario ricordare che esistono altresì alcuni studi negativi che dimostrano la normalità della diffusione alveolo-capillare e degli altri parametri fisiopatologici anche in soggetti con complicanze sistemiche; all'origine di questa apparente dicotomia vi è, verosimilmente, una diversa selezione dei pazienti (etnia, sesso, età ecc.) [10].

Altri ricercatori hanno focalizzato la loro attenzione sulla working capacity dei muscoli respiratori e hanno evidenziato una riduzione della forza del diaframma e degli altri muscoli inspiratori; altri ancora una riduzione della resistenza dei muscoli inspiratori con forza conservata.

Recenti studi osservazionali hanno fornito diversi dati di notevole interesse [11].

Il Fremantle Diabetes Study [12], studio prospettico longitudinale durato 7 anni che ha coinvolto 125 soggetti senza alcuna storia di malattie respiratorie, ha dimostrato che i pazienti diabetici presentavano una riduzione media del FEV1 di 71 mL/anno, mentre il valore medio atteso era di 25-30 mL/anno; la riduzione era sovrapponibile nei fumatori rispetto ai non fumatori. La regressione lineare ha mostrato che l'unico fattore predittivo di riduzione della funzione polmonare è il controllo glicemico: un aumento dell'1% della HbA1c è associato a una riduzione della FVC del 4% [12].

Questo dato è stato confermato dal Framingham Heart Study [13], studio epidemiologico trasversale di coorte che ha coinvolto ben 3.200 soggetti diabetici: esiste una relazione non solo tra compenso glicemico e funzione polmonare, ma anche tra riduzione della funzione respiratoria e interessamento multiorgano (renale, retinico).

Altro studio importante è il Copenhagen City Heart Study [14], studio osservazionale longitudinale, durato 15 anni, che ha visto la partecipazione di ben 17.506 soggetti, di cui 266 erano diabetici. In entrambi i sessi, dopo le opportune correzioni per i fattori confondenti, si è assistito a una riduzione media dell'8% del FEV1 e della FVC rispetto ai controlli.

A parere di alcuni autori, la terapia insulinica intensiva sembra addirittura in grado di migliorare la funzione polmonare [15].

Altri autori hanno dimostrato che la riduzione della funzione polmonare è un fattore di rischio indipendente per aumento della mortalità da qualsiasi causa: una riduzione del 10% del FEV1 è associato a un aumento della mortalità del 12% [11,15]. Il dato è talmente importante da rendere apodittico l'inserimento della funzionalità respiratoria tra i fattori di rischio cardiovascolare.

Secondo altri, in alcuni soggetti, la riduzione della funzione respiratoria può essere antecedente alla diagnosi clinica di diabete o alla comparsa di insulino-resistenza. Gli stessi autori hanno ipotizzato una sorta di rivoluzione copernicana [16].

Il polmone è il primo organo che interagisce con l'ambiente, quindi l'esposizione ad alcune tossine ambientali può determinare l'attivazione della cascata infiammatoria con iperproduzione di citochine e interleuchine (IL-6, TNF- $\alpha$ , fibrinogeno ecc.) in grado di compromettere il polmone e secondariamente gli altri organi [17,18].

Per taluni autori, il nesso tra riduzione della funzione respiratoria e resistenza insulinica è inquadrabile in una supposta alterazione a carico dei muscoli scheletrici e all'effetto dell'obesità [18]. Inutile sottolineare la necessità di rigorosi studi epidemiologici disegnati *ad hoc* per chiarire questo interessante aspetto.

## Infezioni delle vie aeree

Il paziente diabetico presenta un aumentato rischio di infezioni cutanee, otiti esterne e infezioni delle vie urinarie. I dati della letteratura sono discordanti per quanto riguarda la predisposizione alle patologie infettive a carico dell'apparato respiratorio. Diversi studi epidemiologici sulle polmoniti ospedaliere e acquisite in comunità (CAP) hanno dimostrato che l'incidenza di tale patologia è sovrapponibile nel soggetto diabetico e nella popolazione generale: meno del 5% dei pazienti con CAP sono diabetici, laddove la prevalenza del diabete nella popolazione generale si aggira tra il 4 e il 6%.

Anche l'affermazione, comunemente accettata, secondo cui il diabete è un fattore di rischio per lo sviluppo di polmoniti da germi Gram-negativi merita un breve commento. La maggior parte degli studi osservazionali che hanno condotto a questa conclusione non sono stati svolti con un'accurata selezione della popolazione e hanno coinvolto etilisti, cardiopatici e soggetti affetti da insufficienza renale cronica [1]. Al contrario, nei soggetti diabetici sembra raddoppiato il rischio di ospedalizzazione e di morte in corso di processo infettivo grave. In particolare, la condizione di diabetico comporta un odds ratio di 1,3 per quanto concerne la mortalità in corso di CAP. Secondo alcuni ricercatori la popolazione diabetica è più esposta all'infezione di germi quali *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enteritidis* e funghi tipo *Candida*, *Aspergillus* e *Coccidioides immitis* [10,19].

In letteratura, diversi case report evidenziano una maggiore aggressività delle polmoniti da *Streptococcus pneumoniae* in questa categoria di pazienti; per tale motivo

l'American College of Physicians caldeggia la vaccinazione antistreptococcica per tutti i pazienti diabetici [20].

Un discorso a parte lo merita la tubercolosi. La comunità scientifica è concorde nell'affermare che i pazienti diabetici presentano un rischio triplicato di sviluppare un'infezione tubercolare rispetto a una popolazione di controllo. Holden ha dimostrato una stretta correlazione tra severità della malattia tubercolare e peggior controllo metabolico. In questi pazienti pare essere diversa anche la presentazione clinica: nei soggetti affetti da diabete insulino-dipendente, la malattia sembra avere un esordio più acuto con un aspetto radiologico caratterizzato da una vivace componente essudativa, accompagnata da numerosi foci nodulari, con evidente distruzione parenchimale. Peculiare del soggetto diabetico pare essere anche il frequente interessamento dei lobi inferiori, di solito risparmiati nella tubercolosi classica [1].

Secondo alcuni ricercatori, la causa di questa "immuno-depressione diabetica" sarebbe imputabile a un'alterata funzione leucocitaria: alterazione della chemiotassi, della fagocitosi e del killing intracellulare. Altre osservazioni in vitro sembrano avvalorare l'ipotesi di un'alterazione dell'immunità cellulo-mediata [10].

## Conclusioni

Alla luce dei dati della letteratura possiamo affermare che il polmone è un organo bersaglio in corso di diabete mellito. In particolare studi clinici, anatomo-patologici e funzionali ci hanno permesso di coniare una nuova complicanza della malattia diabetica: la "microangiopatia polmonare". Il problema ancora irrisolto è quello di determinare l'impatto che tali alterazioni funzionali possono avere sulla qualità di vita di soggetti diabetici senza altre complicanze. È possibile che i soggetti con comorbidità (cardiopatie, altre patologie respiratorie) o in condizioni parafisiologiche (strenua attività fisica, altitudine, fumo di sigaretta) possano presentare manifestazioni cliniche imputabili alla restrittività e alla microangiopatia polmonare.

Nei prossimi anni, con la commercializzazione dell'insulina inalatoria, il problema assumerà importanti risvolti concreti. La microangiopatia polmonare può alterare la biodisponibilità dell'insulina? Qual è l'impatto dell'insulina inalata sull'interstizio polmonare? Dal punto di vista pratico è necessario convincere i soggetti fumatori affetti da diabete a smettere di fumare. Il raggiungimento di un buon compenso glicometabolico con la terapia farmacologica e una moderata attività fisica sembra scongiurare l'insorgenza anche di questo tipo di complicanza.

## Bibliografia

[1] Marvisi M, Marani G, Brianti M, Della Porta R. Complicanze polmonari in corso di diabete mellito. *Rec Progr Med* 1996; 87(12):623-7.

- [2] Sandler M. Is the lung a 'target organ' in diabetes mellitus? *Arch Intern Med* 1990;150(7):1385-8.
- [3] Kaparianos A, Argyropoulou E, Sampsonas F, Karkoulis K, Tsiamita M, Spiropoulos K. Pulmonary complications in diabetes mellitus. *Chron Respir Dis* 2008;5(2):101-8.
- [4] 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(4):741-6.
- [5] Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(1):223-9.
- [6] Schuyler MR, Niewoehner DE, Inkley SR, Kohn R. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1976;113(1):37-41.
- [7] Cooper BG, Taylor R, Alberti KG, Gibson GJ. Lung function in patients with diabetes mellitus. *Respir Med* 1990;84(3):235-9.
- [8] Marvisi M, Bartolini L, Del Borrello P, et al. Pulmonary function in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Respiration* 2001;68(3):268-72.
- [9] Isotani H, Nakamura Y, Kameoka K, 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* 1999;43(3):173-7.
- [10] Ardigò D, Valtuena S, Zavaroni I, Baroni MC, Delsignore R. Pulmonary complications in diabetes mellitus: the role of glycemic control. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004;3(4):455-8.
- [11] Kaminsky DA. Spirometry and diabetes: implications of reduced lung function. *Diabetes Care* 2004;27(3):837-8.
- [12] Davis WA, Knudman 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(3):752-7.
- [13] 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(6):911-6.
- [14] Lange P, Parner J, Schnohr P, Jensen G. Copenhagen City Heart Study: longitudinal analysis of ventilatory capacity in diabetic and nondiabetic adults. *Eur Respir J* 2002;20(6):1406-12.
- [15] 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* 2003;253(5):574-81.
- [16] Engström G, Janzon L. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study. *Diabet Med* 2002;19(2):167-70.
- [17] Haffner SM. Insulin resistance, inflammation, and the pre-diabetic state. *Am J Cardiol* 2003;92(4A):18J-26J.
- [18] Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Baseline ventilatory function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index: the Normative Aging Study. *Eur Respir J* 1998;12(3):641-5.
- [19] Santelli AC, Blair JE, Roust LR. Coccidioidomycosis in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2006;119(11):964-9.
- [20] American College of Physicians Task Force on Adult Immunization. *Guide for Adult Immunization*. 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia, PA: American College of Physicians, 1990.