

ASSOCIAZIONE TRA DIABETE MELLITO E FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

INTRODUZIONE

È chiara l'associazione tra diabete mellito (DM) e danno vascolare cronico di alcuni organi, quali rene, retina, cuore e vasi sanguigni; sono invece meno note le possibili complicanze a carico del polmone, in particolare infiammazione e fibrosi cronica.

La fibrosi idiopatica polmonare (*Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, IPF) è una malattia fibrotica cronica del polmone, ad eziologia ignota, con caratteristiche radiologiche e istopatologiche di polmonite interstiziale, associata ad elevata morbilità e mortalità. Se alcuni studi osservazionali descrivono una maggior prevalenza di DM tra le persone affette da IPF rispetto ai controlli sani, altri non hanno rilevato relazione tra le due patologie (1,2).

IL LAVORO (3)

Obiettivo della presente **meta-analisi** è stato confrontare la prevalenza di DM tra persone con e senza IPF, e la prevalenza di IPF tra persone con e senza DM.

Gli autori hanno eseguito una ricerca sistematica delle pubblicazioni relative a "fibrosi idiopatica polmonare" e "diabete mellito" fino al 23 gennaio 2021, utilizzando i *database* elettronici PubMed, EMBASE e Cochrane Library.

Criteri di inclusione: utilizzo di criteri diagnostici chiari per le due patologie (nel caso della IPF, criteri della *American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)*, *International Classification of Diseases (ICD) diagnosis codes, Read code*), presenza di un gruppo controllo, disponibilità di dati sufficienti a valutare la prevalenza di DM tra individui con o senza IPF, o viceversa, la prevalenza di IPF tra individui con o senza DM.

Studi inclusi: sono stati selezionati **18 studi osservazionali** (7 di coorte e 11 caso-controllo), 5 condotti in Europa, 5 in Asia, 7 in Nord America e 1 in Australia, per un totale di **26 410 623 persone arruolate**.

16 studi avevano reclutato persone affette da IPF (numerosità campionaria variabile tra 115 e 46711 partecipanti, età media 59.8-78.5 anni) e valutato la prevalenza di DM tra il gruppo con IPF (n = 25 180) e il gruppo controllo (n = 73 434); i restanti due studi, persone affette da DM (numerosità campionaria complessiva di 26 312 009 partecipanti) e valutato la prevalenza tra queste di IPF. La qualità metodologica di ciascuno studio è stata valutata da due autori, indipendentemente e fino a raggiungimento di un accordo, applicando la *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)*.

Per confrontare la prevalenza di DM tra individui con e senza IPF, e la prevalenza di IPF tra individui con e senza DM sono stati calcolati gli *Odds Ratio (OR)* con intervallo di confidenza 95% (IC 95%). È stata poi esplorata l'eterogeneità degli studi mediante test I^2 ed analisi di sottogruppo, relative al disegno e *setting* dello studio, all'area geografica, al periodo di valutazione, ai criteri diagnostici utilizzati per la IPF, al tipo di DM, alla numerosità campionaria, all'età media dei partecipanti, al gruppo controllo (con o senza disturbi respiratori), alla qualità secondo NOS, e alla disponibilità o meno di studi accoppiati per età e sesso. Il *bias* di pubblicazione è stato valutato mediante test di Egger e Begg (significatività statistica se $p < 0.05$), combinato ad ispezione visiva della simmetria del *funnel plot*.

Associazione tra diabete mellito e fibrosi polmonare idiopatica

Per i 16 studi che hanno confrontato la prevalenza di DM tra persone con IPF e controlli senza IPF, l'OR combinato è risultato pari a 1.54 (IC 95% 1.30-1.84, $p < 0.001$); l'OR dei 2 studi che hanno confrontato la prevalenza di IPF tra persone con e senza DM era 0.89 (IC 95% 0.64-1.25, $p = 0.497$).

L'eterogeneità degli studi valutata con l' I^2 test risultava significativa per il primo gruppo (16/18 studi) (90.7%, $p < 0.001$, ma la successiva analisi di sensibilità non mostrava differenze significative), e moderata per il secondo gruppo (2/18 studi) (50.3%, $p = 0.156$; non condotta in quest'ultimo caso l'analisi di sensibilità per numero esiguo di studi).



Analisi dei sottogruppi, meta-regressione e *bias* di pubblicazione

La prevalenza di DM è risultata significativamente maggiore tra individui con IPF rispetto ai controlli senza IPF nei seguenti casi:

- studi caso-controllo: OR 1.78 (IC 95% 1.29-2.45, $p < 0.001$);
- studi condotti in Asia e Nord America: rispettivamente OR 1.96 (IC 95% 1.21-3.15, $p = 0.006$) e OR 1.91 (IC 95% 1.25-2.91, $p = 0.003$);
- arruolamento in ambiente ospedaliero: OR 1.79 (IC 95% 1.24-2.56, $p = 0.002$);
- diagnosi di IPF posta secondo i criteri ATS/ERS: OR 1.84 (IC 95% 1.32-2.57, $p < 0.001$);
- arruolamento esclusivo di persone con DM2: OR 2.09 (IC 95% 1.18-3.70, $p = 0.011$);
- numerosità campionaria < 3000 individui: OR 1.78 (IC 95% 1.30-2.46, $p < 0.001$);
- età media < 65 anni: OR 2.27 (IC 95% 1.25-4.12, $p = 0.007$);
- assenza di patologia respiratoria nel gruppo di controllo: OR 2.84 (IC 95% 1.83-4.42, $p < 0.001$);
- risultati non accoppiati per età e sesso: OR 2.43 (IC 95% 1.53-3.85, $p < 0.001$);
- studi di elevata qualità metodologica secondo NOS: OR 1.79 (IC 95% 1.10-2.89, $p = 0.018$).

Non è stata al contrario osservata un'associazione significativa tra prevalenza di DM e IPF:

- negli studi condotti dopo il 2015 o nei sottogruppi di studio successivi a quella data;
- quando la IPF veniva diagnosticata secondo i codici ICD;
- quando il gruppo di controllo non presentava diagnosi di IPF, ma di altra malattia respiratoria.

Un'analisi di meta-regressione addizionale ha mostrato che di quattro possibili fonti di eterogeneità, solo l'anno di pubblicazione e l'età media dei partecipanti avevano impatto significativo sui risultati (rispettivamente $p = 0.030$ e $p = 0.021$), diversamente dalla dimensione del campione e dal punteggio di qualità NOS (rispettivamente $p = 0.231$ e $p = 0.772$).

Nonostante l'asimmetria del *funnel plot* per gli studi che valutavano la prevalenza di DM tra persone con e senza IPF facesse sospettare un potenziale *bias* di pubblicazione, questo è stato escluso mediante test di regressione di Egger e Begg; dopo aggiustamento, l'OR collettivo è risultato pari a 1.44 (IC 95% 1.21-1.71).

Conclusioni

I risultati suggeriscono che le persone affette da IPF hanno una probabilità di DM 1.54 volte maggiore rispetto al gruppo controllo senza IPF, e il dato resta consistente nelle analisi di sottogruppo e dopo aggiustamento per possibili fattori confondenti. La prevalenza di DM è maggiore in soggetti più giovani (età < 65 anni), e quella di DM2 maggiore rispetto ad altri tipi di DM. Non sono state osservate differenze significative di prevalenza al variare della popolazione, generale o ospedalizzata, né al variare della zona geografica, seppur risulti maggiore in Asia e Nord America. Le analisi di sottogruppo hanno tutte rilevato un $OR > 1$, suggerendo di fatto un'associazione positiva tra DM e IPF; mentre non è possibile affermare il contrario, cioè che le persone affette da DM abbiano un rischio maggiore o minore di IPF, per l'esiguo numero di studi analizzati in merito.

COMMENTO

La meta-analisi mostra una **maggiore prevalenza di DM tra persone affette da IPF**. I meccanismi di questa associazione non sono ancora chiari, ma potrebbero essere ricondotti a un danno del micro- e macro-circolo polmonare da parte degli elevati livelli glicemici. Si aprono spunti di riflessione sulla possibilità che un trattamento precoce e adeguato del DM possa ridurre il rischio di flogosi polmonare, danno vascolare cronico e conseguente fibrosi. Alcuni studi hanno già dimostrato l'associazione tra stretto controllo glicemico e migliore *performance* polmonare, in particolare, maggiore capacità totale e vitale forzata e miglior scambio di gas alveolo-capillare; pertanto, un controllo glicemico ottimale potrebbe avere un impatto positivo sull'evoluzione della IPF e sulla qualità di vita delle persone che ne sono affette (4).

I **punti di forza** di questa meta-analisi sono: la numerosità del campione analizzato, rappresentativo anche di diverse aree geografiche, e l'utilizzo di analisi statistiche (analisi di sottogruppo, analisi di sensibilità e meta-regressione) finalizzate a comprimere i *bias* di eterogeneità tra studi.

Al contempo, sono rilevabili diversi **limiti**: aver incluso nella *pooled analysis* studi retrospettivi caso-controllo; l'uso di differenti criteri diagnostici per DM e IPF nei diversi studi e, in alcuni studi, l'assenza di una chiara definizione del tipo di DM; l'impossibilità di valutare tutti i possibili fattori confondenti (sono stati esclusi ad esempio lo stato socio-economico, l'abitudine tabagica e il BMI dei partecipanti); e in ultimo, la disponibilità di pochi studi che abbiano valutato la prevalenza di IPF tra persone con e senza DM.

Maggiori valutazioni sono pertanto utili, per ricercare una relazione causale tra le due patologie e rilevare differenze correlabili al tipo di DM o al trattamento ipoglicemizzante scelto (5,6).

BIBLIOGRAFIA

1. Enomoto T, et al. Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* [2003, 123: 2007-11](#).
2. Oldham JM, et al. Thyroid disease is prevalent and predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* [2015, 148: 692-700](#).
3. Chenyu Li, et al. Associations between diabetes and idiopathic pulmonary fibrosis: a study-level pooled analysis of 26 million people. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: 3367-80](#).
4. Kopf S, et al. Breathlessness and restrictive lung disease: an important diabetes-related feature in patients with type 2 diabetes. *Respiration* [2018, 96: 29-40](#).
5. George C, et al. Increased risk of respiratory diseases in adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [2018, 142: 46-55](#).
6. Gribbin J, et al. Role of diabetes mellitus and gastro-oesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* [2009, 103: 927-31](#).