

# Polmone e diabete

Antonio Tiengo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova

**T**ra le comorbidità associate al diabete, i disturbi respiratori e le patologie polmonari non sono stati sufficientemente presi in esame, almeno fino a qualche tempo fa.

La letteratura si è concentrata particolarmente sui disturbi respiratori correlati all'obesità che si associa comunemente al diabete tipo 2 (DMT2). La sindrome delle apnee notturne è oggi considerata un importante aspetto clinico della sindrome metabolica, non solo in associazione all'obesità, così come la steatosi epatica e le complicanze cardiovascolari. Un comune meccanismo patogenetico come l'insulino-resistenza potrebbe giustificare questa aggregazione (1).

Nelle ultime decadi la letteratura ha rivelato una maggiore predisposizione del paziente diabetico alle patologie polmonari. D'altra parte, tra malattie polmonari e diabete potrebbero esistere alcuni meccanismi patogenetici comuni. La rete alveolo-capillare nel polmone è una diffusa unità microvascolare che potrebbe essere coinvolta dalla microangiopatia diabetica che rappresenta il meccanismo patogenetico specifico delle complicanze croniche del diabete, sostenuto dall'iperglicemia e dalla glicosilazione proteica (2, 3). Le malat-

tie polmonari e il diabete possono in alternativa sottintendere un comune processo infiammatorio. Recentemente è stata ipotizzata una "sindrome infiammatoria cronica sistemica" sostenuta da molteplici fattori: età avanzata, fumo di sigaretta, sintomi di alterata funzione polmonare (come la pneumopatia cronica ostruttiva), insufficienza cardiaca, sindrome metabolica (comprensiva di obesità, diabete e ipertensione) e infine da segni umorali di infiammazione come l'aumento della proteina C-reattiva (4). Non è da escludere che una disfunzione endoteliale, testimoniata da un difetto di cellule progenitrici endoteliali, presente nelle malattie respiratorie, nel diabete e nelle cardiovasculopatie possa costituire un anello di congiunzione tra alterazioni respiratorie, cardiovasculopatie e diabete (1, 5, 6). Il polmone può essere anch'esso coinvolto da una malattia cronica sistemica quale è il diabete. La letteratura dell'ultimo decennio è ricca di dati che comprovano che il paziente diabetico è predisposto nella sua storia clinica a presentare delle alterazioni funzionali respiratorie subcliniche che possono sfociare in una malattia polmonare acuta o cronica e, al contrario, che le patologie polmonari di per sé possono indurre una maggiore incidenza di diabete o almeno possono essere considerate possibili predittori di questa malattia.

## FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un **percorso di formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (<http://sidfad.accmec.org>).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line ai quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

**Per ulteriori informazioni:** <http://sidfad.accmec.org>

## Diabete e funzioni polmonari

Nelle ultime decadi è stata descritta nei diabetici una diminuzione della ventilazione polmonare e della capacità di diffusione alveolo-capillare, con proporzionale riduzione della capacità polmonare forzata (FVC) e del flusso espiratorio forzato (FEV1), anche in assenza di riconosciute patologie cardiopolmonari (Tabella 1).

Nei pazienti con diabete tipo 1 (DMT1) è stata riscontrata una diminuzione dell'8-20% sia della FVC sia della FEV1. La capacità vitale totale e il volume espiratorio possono ridursi fino al 30% nel diabete di

Tabella 1 **Studi trasversali**

Walter et al. 2003 (9) ( <i>Framingham Heart Study</i> )	<b>Valori residui (reali-attesi) diabetici/non diabetici</b> r FEV1: -479 vs -339 mL in fumatori r FVC: -100 vs 9 mL in non fumatori -202 vs -39 mL in modesti fumatori -463 vs -211 mL in fumatori	<b>p</b> <0,05 <0,05 <0,001 <0,001
Yeh et al. 2008 (10) ( <i>ARIC Study</i> )	<b>Valori attesi % diabetici/non diabetici</b> FEV1: 92 vs 96% FVC: 96 vs 103%	<b>p</b> <0,001 <0,001
Lange et al. 2002 (11) ( <i>The Copenhagen City Heart Study</i> )	<b>Valori % diabetici/non diabetici</b> FEV1: 86 vs 94% maschi 86 vs 94% femmine FVC: 89 vs 97% maschi 90 vs 97% femmine	
Litonjua et al. 2002 (12) ( <i>The Normative Aging Study</i> )	FEV1 e FVC ridotti significativamente nei diabetici vs non diabetici fumatori	
Davis et al. 2004 (13) ( <i>The Fremantle Diabetes Study</i> )	<b>Valori attesi % diabetici/non diabetici</b> FEV1 e FVC ridotti del 10% nei diabetici	<b>p</b> <0,001
Chance et al. 2008 (14)	<b>Valori attesi % diabetici obesi/diabetici non obesi/non diabetici</b> FEV1: 93 97 98 FVC: 89 92 101 DLCO: 31 30 35 (mL/min x mmHg picco esercizio)	<b>p</b> ns <0,05 <0,05
Lawlor et al. 2004 (15) ( <i>The British Women Heart and Health Study</i> )	FEV1 e FVC ridotti significativamente nei diabetici	
Barrett-Connor et al. 1996 (16) ( <i>Rancho Bernardo Study</i> )	FEV1 e FVC non significativamente differenti tra diabetici e non diabetici	
Lecube et al. 2010 (17)	<b>Valori attesi % diabetici/non diabetici</b> FEV1: 88 vs 100% FVC: 85 vs 93%	<b>p</b> <0,001 p = 0,08
Klein et al. 2011 (18)	<b>Valori di DLCO (mL/min x mmHg)</b> Diabetici Non diabetici 15 17	<b>p</b> <0,01

FEV1 (forced expiratory volume in first second) = volume espiratorio forzato nel primo secondo; FVC (forced vital capacity) = capacità vitale forzata  
DLCO (diffusion lung capacity for carbon monoxide) = capacità di diffusione alveolo-capillare

lunga durata con mediocre controllo metabolico (7).

Per quanto riguarda il DMT2, dalla recente rassegna di Klein et al. (8), che prende in considerazione alcuni fondamentali studi epidemiologici controllati (*Framingham Heart Study*, *ARIC Study*, *Copenhagen City Heart Study*, *Fremantle Diabetes Study*, *Normative Aging Study*, *British Women Heart and Health Study*, *Rancho Bernardo Study*) (9–16), risulta che sette degli otto studi esaminati dimostrano un'associazione tra funzione polmonare e diabete. In particolare, nei pazienti diabetici era presente una significativa ridu-

zione della capacità vitale forzata e del volume espiratorio forzato rispetto ai soggetti non diabetici, con prevalente decremento della capacità vitale. Anche il più recente studio di Lecube (17) conferma questi dati. Solo nel *Rancho Bernardo Study* (16), che peraltro coinvolgeva un piccolo numero di diabetici, non si osservavano differenze significative tra diabetici e non diabetici.

Nello studio di Chance (14) è stata valutata anche la diffusione alveolo-capillare (DLCO: *carbon monoxide diffusing lung capacity*) che è risultata ridotta nei diabetici obesi e non obesi al momento del picco dell'eser-

cizio fisico. Tale decremento è stato successivamente confermato da Klein (18) e considerato nella popolazione diabetica un predittore di affezioni acute broncopolmonari, indipendentemente dal controllo metabolico del diabete e dalle altre comorbidità.

Alcuni di questi studi hanno osservato che i valori dei parametri della funzione polmonare erano inversamente correlati con il controllo metabolico del diabete, con la sua durata e gravità e con la presenza di complicanze microangiopatiche (microalbuminuria, retinopatia e neuropatia).

## Disfunzioni polmonari come possibili complicanze del diabete

Nella rassegna di Klein (8) sono stati considerati quattro studi per valutare le modifiche nel tempo delle funzioni polmonari come possibili conseguenze del diabete (Tabella 2) (10–13). Due di questi studi hanno riportato un marcato declino delle funzioni polmonari (FVC e FEV1) nei diabetici rispetto ai non diabetici. Nel *Fremantle Diabetes Study* la riduzione di FEV1, FVC, capacità vitale e picco del flusso espiratorio era significativamente predetta dal cattivo controllo glicemico, con un decremento del 4% del FEV1 e del 6% del FVC

per un aumento dell'1% (11 mmol/mol) di emoglobina glicata. Nell'*Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study* il declino del FVC era inversamente associato alla durata del diabete (riduzione per anno % di 1,0, 1,1 e 1,3 rispettivamente, con durata del diabete <5, <9 e >10 anni) e alla gravità del diabete (prevalente diminuzione nei diabetici trattati con insulina).

Nel *Copenhagen City Heart Study* e nel *Normative Aging Study* la riduzione delle funzioni polmonari nel tempo non era significativamente differente nei diabetici e nei non diabetici.

Secondo il più recente studio di Ehrlich (19) i diabetici presentano un aumentato rischio di molteplici patologie polmonari (broncopneumopatia cronica, fibrosi, asma, polmoniti) che possono essere conseguenza di un progressivo declino delle funzioni polmonari.

Da questa analisi è interessante l'osservazione che i soggetti che hanno sviluppato il diabete durante il follow-up avevano valori più bassi di FEV1 e FVC prima della comparsa del diabete rispetto a coloro che sono rimasti non diabetici. Secondo questi studi le alterazioni delle funzioni polmonari potevano precedere il momento della diagnosi di diabete, aumentando dopo il suo esordio, con una successiva accelerazione della fisiologica riduzione età-dipendente della capacità

Tabella 2 **Studi longitudinali sulle disfunzioni polmonari come possibili complicanze del diabete**

Davis et al. 2004 (13) ( <i>The Fremantle Diabetes Study</i> )	<b>Valori attesi % vs basali</b> FEV1: -1,1%/anno FVC: -1,5%/anno	<b>p</b> <0,001 <0,001
Yeh et al. 2008 (10) ( <i>ARIC Study</i> )	<b>Riduzione mL/anno diabetici/non diabetici</b> FEV1: 49 47 FVC: 64 58	<b>p</b> ns 0,01
Lange et al. (2002) (11) ( <i>The Copenhagen City Heart Study</i> )	<b>Valori % diabetici/non diabetici</b> FEV1: femmine 24 vs 23 maschi 40 vs 30 FVC: femmine 24 vs 23 maschi 40 vs 30	<b>p</b> ns ns ns ns
Litonjua et al. 2002 (12) ( <i>The Normative Aging Study</i> )	<b>Differenza nel declino mL/anno diabetici/non diabetici</b> FEV1: 1,1 mL/anno FVC: 5,4 mL/anno	<b>p</b> ns ns
Ehrlich et al. 2010 (19)	<b>Incidenza 1000 persone/anno</b> Diabetici Non diabetici Polmoniti 5,88 2,27 HR 2,21 COPD 0,91 0,60 HR 1,57 Fibrosi 0,14 0,09 HR 1,64 Asma 0,49 0,22 HR 2,21	

vitale. Il condizionamento negativo del diabete sulle funzioni polmonari risulta essere potenziato dal fumo di sigaretta.

## Disfunzioni polmonari come possibili predittori di sviluppo di diabete

La broncopneumopatia cronica ostruttiva, come già è stato detto, si associa con una certa frequenza a diabete o ridotta tolleranza al glucosio; il 50% dei broncopneumopatici presenta una o più componenti della sindrome metabolica (Tabella 3).

Esistono cinque studi longitudinali che rilevano come la ridotta funzione polmonare possa costituire un fattore di rischio per lo sviluppo di diabete durante differenti periodi di osservazione (20–24).

Negli studi ARIC (20) e NHANES (21) i valori basali di FVC e di FEV1 si associano a un aumentato rischio relativo di diabete, rispettivamente durante 9 e 20 anni, anche dopo l'aggiustamento per gli altri fattori di rischio. Nell'ARIC *Study* e nel *Nurses Health Study* i pazienti con broncopneumopatia ostruttiva hanno un rischio relativo di sviluppare diabete di 1,6 e di 2,0 rispettivamente. Nel *Malmö Preventive Study* (22) Engstrom e coll. trovano che il valore basale di FVC predice l'incidenza di diabete, mentre nello studio di Eriksson (23) è la capacità vitale basale a predire nuovi casi di diabete. Nel più recente studio di Wannamethee

e coll. (24) le alterazioni restrittive della funzione polmonare si associano a una significativa maggior incidenza di diabete e di eventi cardiovascolari fatali.

## Discussione e conclusioni

I dati disponibili della letteratura sostengono la validità dell'associazione tra diabete e funzioni polmonari anche se non sono chiari i meccanismi fisiopatologici che possano spiegarla e la differente direzione di tale associazione. L'analisi degli studi trasversali dimostra ampiamente che i diabetici adulti presentano dei volumi polmonari ridotti del 3–10% rispetto ai non diabetici, indipendentemente dal peso e dal fumo di sigaretta. Gli studi longitudinali sono meno esaurienti nel sostenere che l'iperglicemia e la durata del diabete possano indurre un declino nel tempo delle funzioni polmonari e che il polmone possa essere un organo bersaglio tra le complicanze croniche del diabete.

Numerose sono le ipotesi patogenetiche che possono giustificare l'associazione diabete-broncopneumopatie (Tabella 4).

Le alterazioni delle funzioni polmonari e della diffusione alveolo-capillare possono essere riferite alla glicazione delle proteine del collagene del parenchima polmonare e a una conseguente microangiopatia. Le alterazioni strutturali polmonari sono le stesse di quelle riscontrate nella retina, nel rene e nel muscolo sche-

Tabella 3 **Studi longitudinali sull'incidenza del diabete in soggetti con ridotti volumi polmonari**

Yeh et al. 2005 (20) (ARIC Study)	<b>Valori basali come predittori di diabete</b> OR incidenza di diabete (più basso/più alto quartile) FEV1: maschi non fumatori 1,9 fumatori 1,7 femmine non fumatrici 1,9 fumatrici 1,5 FVC: maschi 1,3 femmine 1,4
Ford et al. 2004 (21) (NHANES Survey)	<b>Valori basali FEV1 e FVC/incidenza diabete</b> OR incidenza diabete FEV1: 10% riduzione = OR 1,09 FVC: 10% riduzione = OR 1,11
Engstrom et al. 2003 (22) (The Malmö Preventive Study)	FVC: 10% riduzione = OR 1,11
Eriksson et al. 1996 (23)	FVC: 1,1 % riduzione = OR 1,96
Wannamethee et al. (24) (20 anni follow-up)	<b>RR (quartile 1 vs quartile 4)</b> FEV1: RR 1,74 FVC: RR 1,59

**Tabella 4 Fattori patogenetici favorenti l'associazione diabete-disfunzione polmonare**

- Microangiopatia del microcircolo alveolare
- Infiammazione sistemica cronica
- Disfunzione endoteliale (ridotte EPC)
- Insulino-resistenza
- Neuropatia autonoma
- Basso peso alla nascita

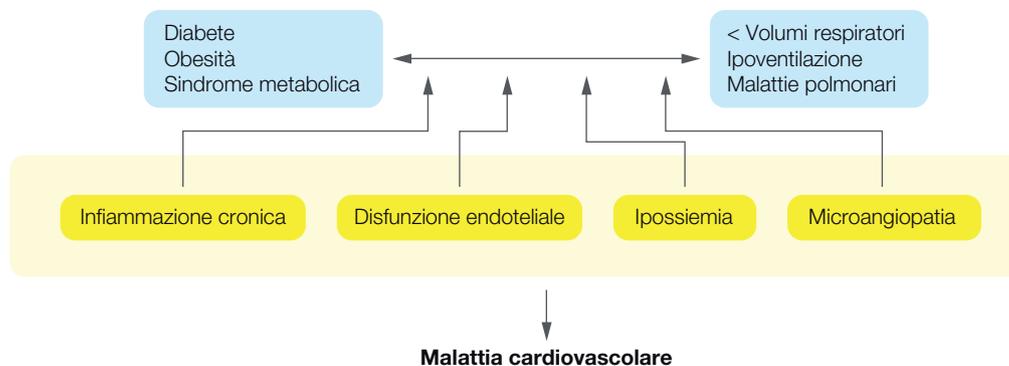
lettrico del diabetico tipo 1. Sia nell'uomo sia nell'animale da esperimento nel polmone diabetico è stata rilevata una microangiopatia dei capillari dei setti alveolari, con ispessimento della membrana basale dei capillari, aumento della matrice extracellulare e del tessuto connettivo, ipertrofia delle cellule interstiziali, incremento della fibrosi e collasso dello spazio alveolare (25, 26). Anche nel DMT2 è stata dimostrata una riduzione delle riserve microvascolari alveolari che, a sua volta, induce una restrizione dei volumi polmonari, della perfusione alveolare e del reclutamento capillare. Questa riduzione correla anche nei diabetici tipo 2 con il controllo metabolico, con la presenza di complicanze microangiopatiche extrapolmonari ed è aggravata dall'obesità (14).

Il meccanismo con cui l'alterato controllo metabolico può ridurre le funzioni polmonari potrebbe essere di tipo infiammatorio (27). Infatti l'iperglicemia cronica, oltre a favorire la sintesi di collagene e ad alterare le proteine tissutali mediante i prodotti di glicazione avanzata

(AGE), incrementa l'attività ossidativa e l'espressione intracellulare di *nuclear factor* (NF)-κB, di citochine e di mediatori di infiammazione (28, 29). Il diabete è associato infatti ad aumento della proteina C-reattiva, dell'interleuchina-6, del *tumor necrosis factor* (TNF)-α e di altri mediatori infiammatori. D'altra parte i volumi polmonari correlano inversamente con il livello dell'infiammazione sistemica. Un'infiammazione sistemica e locale cronica di basso grado potrebbe giocare un ruolo importante e spiegare l'associazione tra differenti condizioni come insufficienza polmonare subclinica, DMT2, sindrome metabolica e cardiovasculopatie (Figura 1). Altro meccanismo comune tra diabete e broncopneumopatie è la disfunzione endoteliale, testimoniata nelle due condizioni da un deficit di cellule progenitrici endoteliali (EPC) (1).

Infatti, nei pazienti ipossici per broncopneumopatia ostruttiva o restrittiva è stato dimostrato un marcato decremento di EPC, riconducibile a un'esaltata apoptosi ipossia-dipendente (5). Anche nel diabete e nella sindrome metabolica è stato ritrovato questo difetto (6) e in entrambi i casi è stata osservata una relazione inversa tra livelli di EPC e TNF-α: una cronica sterile infiammazione potrebbe perciò contribuire all'associazione tra queste due condizioni cliniche. La mancata regolazione di EPC presente nel diabete potrebbe predisporre i pazienti diabetici a malattie polmonari e a cardiovasculopatie aterosclerotiche e, soprattutto, incidere sulla loro evoluzione e sul loro esito. D'altra parte, in caso di disfunzione endoteliale sistemica può ridursi l'azione dell'insulina e insorgere insulino-resistenza. Sotto questa luce una diminuzione di EPC associata a malattie polmonari, mediante la compromissione della

**Figura 1 Possibili interazioni tra diabete, disfunzioni polmonari e malattia cardiovascolare**



funzione endoteliale microcircolatoria, può rappresentare un ulteriore meccanismo di predisposizione al diabete e alla sindrome metabolica.

La neuropatia autonoma, caratterizzata da una denervazione neuroadrenergica del polmone e dei muscoli respiratori, potrebbe in parte spiegare la compromissione polmonare osservata nei diabetici (30).

Infine, è stato dimostrato che il basso peso alla nascita è un predittore nell'adulto di alterata funzione polmonare, di ridotta funzione delle  $\beta$ -cellule, di sviluppo di insulino-resistenza e di diabete (31, 32).

La direzione dell'associazione pneumopatie-diabete può essere ribaltata, come mostrato da un'aumentata incidenza di diabete in corso di broncopneumopatia cronica. L'ipotesi infiammatoria, mediante l'attivazione delle citochine proinfiammatorie, può giustificare l'incremento dello sviluppo di diabete. Nello studio ARIC la concentrazione dei leucociti e del fibrinogeno risultava predittiva dello sviluppo di DMT2. In altri studi il TNF- $\alpha$  è stato considerato il principale mediatore nello sviluppo di diabete, attivando l'NF- $\kappa$ B e le molecole di adesione e aumentando lo stress ossidativo; l'ipossia potrebbe contribuire a questo meccanismo (33). Nei diabetici broncopneumopatici riducendo l'ipossiemia mediante la somministrazione continua positiva di ossigeno (CPAP) si ottiene un significativo miglioramento dei parametri infiammatori, dei profili glicemici e dell'emoglobina glicata.

Si può concludere raccomandando al medico, nel follow-up del paziente diabetico, di valutare una possibile compromissione delle funzioni polmonari in una visione sistemica della malattia diabetica e delle comorbidità. L'associazione di diabete e ridotta funzione polmonare può essere importante sul piano clinico e terapeutico. Anche se le alterazioni funzionali polmonari sono per lo più a livello subclinico, una caduta della riserva di capacità polmonare può essere importante nel contesto di condizioni sovrapposte, come il declino respiratorio età-dipendente, l'obesità, il fumo, l'ipossia secondaria a eventi polmonari acuti, l'insufficienza cardiaca o renale (34). L'aumentata incidenza di diabete, obesità e di insufficienza cardiaca e la persistente abitudine al fumo possono incidere negativamente sulle funzioni polmonari particolarmente nell'età avanzata, con conseguente aumento non solo delle malattie polmonari ma anche della morbilità e della mortalità cardiovascolare. La prospettiva di una terapia insulinica per via inalatoria, supportata dai dati incoraggianti nei primi studi sul paziente diabetico, ma

prudenzialmente interrotti, dovrà tener conto di questa problematica fino ad oggi non sufficientemente approfondita.

## Bibliografia

1. Tiengo A, Fadini GP, Avogaro A. The metabolic syndrome, diabetes and lung dysfunction. *Diabetes Metab* 34: 447-454, 2008.
2. Hsia CC, Raskin P. Lung involvement in diabetes. Does it matter? *Diabetes Care* 31: 828-829, 2008.
3. Sandler M. Is the lung a target in diabetes mellitus? *Arch Intern Med* 150: 1385-1388, 1990.
4. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 370: 797-799, 2007.
5. Fadini GP, Schiavon M, Cantini M, et al. Circulating progenitor cells are reduced in patients with severe lung disease. *Stem Cells* 24: 1806-1813, 2006.
6. Fadini GP, Sartore S, Agostini C, Avogaro A. Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes. *Diabetes Care* 30: 1305-1313, 2007.
7. Niranian V, Mcbrayer DG, Ramirez LC. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 103: 504-513, 1997.
8. Klein OL, Krishnan JA, Glick S, Smith LJ. Systematic review of the association between lung function and type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 27: 977-987, 2010.
9. Walter RF, Beiser A, Givelber RJ, et al. Association between glycemic state and lung function: The Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 911-916, 2003.
10. 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* 31: 741-746, 2008.
11. Lange P, Parner J, Schnohr P, Jensen G. Copenhagen City Heart Study: Longitudinal analysis of ventilator capacity in diabetic and non-diabetic adults. *Eur Respir J* 20: 1406-1412, 2002.
12. Litonjua AA, Lazarus R, Sparrow D, et al. Lung function in type 2 diabetes: The Normative Aging Study. *Respir Med* 99: 1583-1590, 2005.
13. Davis TME, Knuiam M, Kendall P, et al. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract* 50: 153-159, 2000.
14. Chance WW, Rhee C, Yilmaz C, et al. Diminished alveolar microvascular reserves in type 2 diabetes reflect systemic microangiopathy. *Diabetes Care* 31: 1596-1601, 2008.
15. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Associations of measures of lung function with insulin resistance and type 2 diabetes: Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 47: 195-203, 2004.
16. Barrett-Connor E, Frette C. NIDDM, impaired glucose tolerance and pulmonary function in older adults. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 19: 1441-1444, 1996.
17. Lecube A, Sampol G, Munoz X, et al. Type 2 diabetes impairs pulmonary function in morbidly obese women: A case-control study. *Diabetologia* 53: 1210-1216, 2010.
18. Klein OL, Smith LJ, Tipping M. Reduced diffusion lung capacity

- in patients with type 2 diabetes mellitus predicts hospitalization for pneumonia. *Diabetes Res Clin Pract* 92: 12–15, 2011.
19. Ehrlich SF, Quesenberry CP, Van Den Eeden SK, et al. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care* 33: 55–60, 2010.
  20. Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY. Vital capacity as a predictor of incident type 2 diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 28: 1472–1479, 2005.
  21. Ford ES, Mannino DM. Prospective association between lung function and the incidence of diabetes: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Diabetes Care* 27: 2966–2970, 2004.
  22. Engstrom G, Hedblad B, Nilsson P, et al. Lung function, insulin resistance and incidence of cardiovascular disease: A longitudinal cohort study. *J Intern Med* 253: 574–581, 2003.
  23. Eriksson KF, Lindgarde F. Poor physical fitness and impaired early insulin response but late hyperinsulinemia as predictors of NIDDM in middle-aged Swedish men. *Diabetologia* 39: 573–579, 1996.
  24. Wannamethee SG, Shaper AG, Rumley A, et al. Lung function and risk of type 2 diabetes and fatal and nonfatal major coronary heart disease events: Possible associations with inflammation. *Diabetes Care* 33: 1990–1996, 2010.
  25. Ofulue AF, Thurlbeck WM. Experimental diabetes and the lung. In vivo connective tissue metabolism. *Am Rev Respir Dis* 138: 284–289, 1988.
  26. Farina J, Furio V, Fernandez-Acenero MJ, et al. Nodular fibrosis of the lung in diabetes mellitus. *Virchows Arch* 427: 61–63, 1995.
  27. Fogarty AW, Jones S, Britton JR, et al. Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: A prospective study. *Thorax* 62: 515–520, 2007.
  28. Pradhan AD, Manson JEE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin-6 and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286: 327–334, 2001.
  29. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (ARIC Study): A cohort study. *Lancet* 353: 1649–1652, 1999.
  30. Williams JG, Morris AI, Hayter RC, Ogilvie CM. Respiratory responses of diabetics to hypoxia, hypercapnea and exercise. *Thorax* 39: 529–534, 1984.
  31. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 303: 671–676, 1991.
  32. Cook JT, Levy JC, Page RC, et al. Association of low birth weight with beta cell function in the adult first degree relatives of non-insulin dependent diabetic subjects. *BMJ* 306: 302–306, 1993.
  33. Raff H, Barker ED, Jankowski BM. The effect of hypoxia on plasma leptin and insulin in newborn and juvenile rats. *Endocrine* 11: 37–39, 1999.
  34. Hsia CC, Raskin P. Lung function changes related to diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 9: S73–S82, 2007.

