

Denervazione neuroadrenergica del polmone nel diabete mellito di tipo I complicato da neuropatia autonómica*

Raffaele Antonelli Incalzi, MD; Leonello Fuso, MD; Alessandro Giordano, MD; Dario Pitocco, MD; Carmela Maiolo, MD; Maria Lucia Calcagni, MD; Giovanni Ghirlanda, MD

Obiettivo: Verificare se la neuropatia autonómica (NA), comune complicanza del diabete mellito di tipo I insulino-dipendente, possa influire negativamente sulla innervazione neuroadrenergica broncopolmonare.

Pazienti: Sono stati studiati 20 pazienti diabetici non fumatori senza storia di patologia polmonare: 11 di essi avevano NA (gruppo NA) e 9 non avevano NA e sono stati considerati come controllo (gruppo C). La diagnosi di NA era posta sulla base di criteri standardizzati.

Disegno: Tutti i pazienti sono stati sottoposti a prove di funzionalità respiratoria e a due scintigrafie di ventilazione polmonare, una con ^{123}I -metaiodobenzilguanidina (MIBG) e l'altra con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -acido dietilenetriaminopenta-acetico (DTPA) per valutare sia la innervazione neuroadrenergica broncopolmonare sia la permeabilità della barriera alveolo-capillare ai traccianti idrosolubili. È stata calcolata la velocità di clearance dei due traccianti e sono stati identificati, mediante statistica non parametrica, i rispettivi correlati.

Ambito: Ospedale universitario.

Risultati: Il quadro funzionale respiratorio è risultato normale nei pazienti sia del gruppo NA che del gruppo C. I due gruppi erano comparabili sia per durata della patologia diabetica sia per qualità del controllo metabolico. La clearance del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA è risultata sovrapponibile nei due gruppi. La clearance della ^{123}I -MIBG è risultata invece più veloce nei pazienti del gruppo NA rispetto a quelli del gruppo C (media \pm DS del tempo di dimezzamento della curva attività-tempo del radiotracciante ($T_{1/2}$) $116,1 \pm 22,8$ min contro $139,5 \pm 18,3$ min, rispettivamente, $p = 0,022$). Tale dato depone per la presenza di una denervazione neuroadrenergica nel gruppo NA. La clearance della ^{123}I -MIBG non correlava con la clearance del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA e quindi le due clearance erano indipendenti l'una rispetto all'altra. La clearance della ^{123}I -MIBG era invece significativamente correlata con una peggiore performance in tre dei quattro test autonomici.

Conclusione: Una denervazione neuroadrenergica broncopolmonare può essere presente in pazienti diabetici con NA e normale quadro clinico-funzionale respiratorio. Ulteriori ricerche sono necessarie per identificare implicazioni cliniche e prognostiche di questi risultati.

(CHEST Edizione Italiana 2002; 3:43-51)

Parole chiave: neuropatia autonómica; diabete mellito; innervazione neuroadrenergica broncopolmonare; complicanze polmonari

Abbreviazioni: NA=neuropatia autonómica; DLCO=capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio; DTPA=acido dietilenetriaminopenta-acetico; EG=emoglobina glicosilata; MIBG=metaiodobenzilguanidina; ROI=regione di interesse; $T_{1/2}$ =tempo di dimezzamento della curva attività-tempo del radiotracciante

Il diabete mellito può interessare sia dal punto di vista anatomico-strutturale che funzionale il rene, la retina e i nervi periferici. Alterando l'innervazione

autonomica e/o l'apporto vascolare può inoltre compromettere la funzionalità dell'apparato gastroenterico, cuore, vescica ed apparato riproduttivo. Il polmone viene considerato un organo comunemente risparmiato da un significativo coinvolgimento clinico nel paziente diabetico.¹ Tuttavia, un ispessimento della lamina basale della membrana alveolare e dei capillari polmonari è stato occasionalmente segnalato in pazienti con diabete mellito di tipo I insulino-dipendente.^{2,3} La funzionalità respiratoria è stata riportata come normale da alcuni autori, ma non da altri che hanno riscontrato una ridotta capacità di diffusione polmonare per il monossido di car-

*Dai Dipartimenti di Medicina Interna (Dr. Antonelli Incalzi, Pitocco e Ghirlanda), Fisiopatologia Respiratoria (Dr. Fuso e Maiolo) e Medicina Nucleare (Dr. Giordano e Calcagni), Università Cattolica di Roma, Italia.

Manoscritto ricevuto il 15 febbraio, 2001; revisione accettata il 18 luglio, 2001.

Corrispondenza: Leonello Fuso, MD, Fisiopatologia Respiratoria, Università Cattolica S. Cuore, Largo A. Gemelli 8, 00168 Roma, Italy; e-mail: leofuso@rm.unicatt.it

(CHEST 2002; 121:443-451)

bonio (DLCO), un ridotto ritorno elastico polmonare e una riduzione dei volumi polmonari.⁴⁻⁷ Una depressa risposta broncocostrittiva sia allo stimolo colinergico che all'iperventilazione normocapnica con aria fredda è stata osservata e ricondotta ad una ridotta attività vagale a riposo.^{8,9} Infine, una soglia per la dispnea più bassa che di norma è stata riportata in pazienti diabetici durante i test di risposta ventilatoria all'ipossia ed all'ipercapnia.^{10,11} Queste osservazioni indicano la presenza di una qualche disfunzione dei meccanismi neuroautonomici che regolano il tono bronchiale ed il controllo della ventilazione.

Il presente studio ha avuto come obiettivo la valutazione comparativa della clearance polmonare della ¹²³I-metaiodobenzilguanidina (MIBG) somministrata per via aerosolica in pazienti affetti da diabete mellito di tipo I con e senza neuropatia autonoma (NA). La nostra ipotesi di base era che pazienti con NA potessero essere caratterizzati da una accelerata clearance della ¹²³I-MIBG come segno di denervazione neuroadrenergica. Abbiamo infatti utilizzato un metodo che si era precedentemente dimostrato altamente sensibile alle modificazioni del tono bronchiale adrenergico.¹² Abbiamo anche eseguito nei nostri pazienti una scintigrafia di ventilazione polmonare con ^{99m}Tc-acido dietilenetriamminopenta-acetico (DTPA) per verificare se lo stato di permeabilità della membrana alveolo-capillare potesse in qualche modo spiegare il comportamento della clearance della ¹²³I-MIBG.

MATERIALI E METODI

Soggetti

Sono stati studiati 20 pazienti (9 maschi e 11 femmine, media \pm DS età 44,30 \pm 9,86 anni) affetti da diabete mellito di tipo I diagnosticato secondo criteri standardizzati.¹³ La NA era presente in 11 pazienti (gruppo NA) mentre i rimanenti 9 non avevano NA e sono stati considerati come controlli (gruppo C). La diagnosi di NA è stata fatta in accordo con procedure standardizzate che includevano quattro test autonomici cardiovascolari (Tabella 1). I criteri per considerare normali, borderline e anormali le risposte a ciascuna manovra di stimolazione autonoma

sono riportati nella Tabella 1. Pazienti con almeno una risposta anormale erano considerati affetti da NA. In accordo con quanto riportato da Ewing e Clarke,¹⁴ è stato calcolato un punteggio totale dell'attività autonoma cardiovascolare ottenuto sommando i punteggi di ciascuno dei quattro test, come di seguito riportati: 0 = normale, 1 = borderline, 2 = anormale. In tal modo, il punteggio totale poteva variare in ciascun paziente da 0 a 8.¹⁴ Deve essere precisato, tuttavia, che un punteggio totale compreso tra 1 e 5 poteva essere ottenuto da pazienti sia senza che con NA. Infatti un paziente incluso nel gruppo C poteva ottenere un punteggio totale di 4 nel caso di una risposta borderline a tutti e quattro i test, mentre un paziente con NA poteva ottenere anche solo 2 come punteggio totale nel caso di una risposta anormale ad uno solo dei test autonomici. Pertanto solamente l'analisi delle singole risposte ai test poteva permettere la diagnosi di NA e quindi l'inclusione del paziente nel gruppo NA o nel gruppo C.

Da segnalare che la clearance polmonare della MIBG somministrata e.v. è stata dimostrata essere inversamente correlata all'età.¹⁵ Sebbene la clearance della MIBG inalata probabilmente sia influenzata, come verrà discusso in seguito, da meccanismi diversi, abbiamo comunque deciso di includere nei due gruppi pazienti con età comparabile, allo scopo di evitare ogni potenziale fattore di confondimento.

Metodi

La sperimentazione è stata condotta in accordo con i principi espressi dalla Dichiarazione di Helsinki. Inoltre i pazienti hanno fornito un consenso informato a tutte le procedure adottate. Il protocollo infine era stato approvato dal locale Comitato etico.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una visita medica, esame del fundus oculare, angiografia retinica, ECG, radiografia del torace e analisi di laboratorio comprendenti i principali parametri ematochimici, l'esame chimico delle urine, l'emocromo, l'emoglobina glicosilata (EG), la velocità di eritrosedimentazione e la proteina C-reattiva. Sono stati considerati criteri di esclusione dallo studio la storia di fumo o il fumo attivo, la presenza di atopia diagnosticata come risposta positiva ai prick test, la presenza di una patologia cardiaca, polmonare o epatica, un indice di massa corporea inferiore a 20 kg/m² o superiore a 27 kg/m², un livello di creatinina nel siero superiore a 1,2 mg/dL, la presenza di anemia (emoglobina inferiore a 13,5 g/dL nell'uomo ed inferiore a 12 g/dL nella donna), una velocità di eritrosedimentazione maggiore di 20 mm alla prima ora, un aumento della proteina C-reattiva, una storia di infezioni respiratorie intercorrenti (incluso il raffreddore) nei tre mesi precedenti lo studio, l'uso di farmaci che potessero influenzare il tono neuroadrenergico o colinergico. Tutti i pazienti erano in condizioni di stabilità metabolica, come dimostrato dall'assenza di glicosuria e da un normale profilo glicemico nelle 24 ore eseguito la settimana precedente lo studio. I due gruppi di pazienti erano comparabili per età, attività lavorativa, stile di vita ed attività fisica quotidiana.

Tabella 1—Interpretazione dei test di funzionalità autonoma cardiovascolare

Test	Risposte			Sistema autonomico studiato
	Normale	Borderline	Anormale	
Risposta della frequenza cardiaca alla manovra di Valsalva	≥ 1.21	1.11-1.20	≤ 1.10	Parasimpatico
Variazione della frequenza cardiaca (intervallo R-R) durante respirazione profonda, battiti/min	≥ 15	11-14	≤ 10	Parasimpatico
Risposta immediata della frequenza cardiaca in ortostatismo (rapporto 30:15)	≥ 1.04	1.01-1.03	≤ 1.00	Parasimpatico
Risposta della pressione arteriosa in ortostatismo, mmHg	≤ 10	11-29	≥ 30	Simpatico

Questi criteri di selezione erano stati adottati con lo scopo di evitare effetti confondenti dello scompenso metabolico, delle malattie infiammatorie, di un anomalo stato nutrizionale e di altre condizioni in grado di influenzare in modo noto o ipotetico la performance respiratoria e/o l'attività funzionale del sistema nervoso autonomo.

Prove di funzionalità respiratoria

Volume e flusso polmonare: I volumi e i flussi polmonari sono stati misurati mediante il sistema computerizzato Med-Graphics 1070 (Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN) utilizzando come criteri di accettabilità e riproducibilità delle curve quelli della American Thoracic Society.¹⁶ Tutti i risultati sono stati espressi come percento rispetto a quelli di una popolazione normale di riferimento.¹⁷

DLCO: La DLCO è stata misurata secondo le procedure standardizzate della American Thoracic Society.¹⁸ Due principali parametri sono stati considerati: DLCO, che riflette il trasferimento globale del monossido di carbonio attraverso la membrana alveolo-capillare, e il coefficiente di diffusione che rappresenta una misura di diffusibilità del gas per unità di volume alveolare. I valori normali di riferimento per questi parametri sono stati derivati da Cotes.¹⁹

Reattività bronchiale: La reattività bronchiale alla metacolina è stata misurata in accordo con il metodo proposto da Ryan et al.,²⁰ usando un dosimetro con output di 9,0 µL per puff. Il paziente inalava in successione concentrazioni crescenti di metacolina con dosi al raddoppio da 0,031 a 16 mg/mL. Il FEV₁ era misurato da 30 a 90 sec dopo ogni inalazione che veniva eseguita con intervalli di 5 min. È stata calcolata una curva dose-risposta e la pendenza della curva è stata derivata dalla relazione tra la caduta del FEV₁, espressa in percento rispetto al valore basale, e l'ultima dose inalata. La pendenza della curva è stata considerata un parametro più affidabile di reattività bronchiale in questi pazienti che non presentavano segni e sintomi di iperreattività bronchiale rispetto alla dose di metacolina che determinava una caduta del 20% del FEV₁, parametro quest'ultimo probabilmente più appropriato per studi su soggetti asmatici.

Innervazione neuroadrenergica bronchiale

La scintigrafia di ventilazione polmonare con ¹²³I-MIBG è stata eseguita per lo studio del sistema neuroadrenergico polmo-

nare. Interagendo con la noradrenalina in differenti vie metaboliche a livello delle terminazioni nervose adrenergiche e non essendo metabolizzata, la ¹²³I-MIBG si caratterizza per essere un marker attendibile di attività neuroadrenergica. L'induzione farmacologica di un β-blocco è in grado di aumentare significativamente la clearance polmonare della ¹²³I-MIBG dimostrando così che una maggiore quantità di ¹²³I-MIBG risulta disponibile per il transito alveolo-capillare come conseguenza di un ridotto accesso alle terminazioni neuroadrenergiche.¹²

La ¹²³I-MIBG era nebulizzata da un generatore pneumatico di aerosol (Venticis II; Cis Diagnostics; Vercelli, Italia) ottenendo così particelle con diametro aerodinamico (mediana ± DS) di 0,79 ± 0,06 µm. Tale diametro permette ad una elevata proporzione di particelle aerosolizzate di raggiungere il compartimento alveolare. La dose cumulativa di ¹²³I-MIBG erogata era di 185 megabecquerels ed il volume dell'aerosol era 5 mL. Immediatamente dopo l'inalazione il paziente veniva sottoposto a scintigrafia dinamica in posizione supina. Una gamma-camera a largo campo equipaggiata con collimatore a bassa energia e alta sensibilità veniva posta in proiezione posteriore sotto il letto di scansione. Le dimensioni della matrice erano 64 x 64, la velocità di acquisizione era di 15 sec per immagine, il tempo totale di acquisizione era di 20 min. Dopo aver incamerato le prime tre immagini dell'acquisizione dinamica, sono state tracciate due regioni di interesse (ROI) corrispondenti all'area ilare ed extrailare del polmone destro. Il rapporto tra l'attività media per pixel dell'area extrailare rispetto a quella ilare veniva calcolato e rappresentava l'indice di penetrazione. Infine una curva attività-tempo veniva derivata dalla ROI extrailare ed il tempo di dimezzamento di tale curva (T_{1/2}) veniva calcolato secondo quanto proposto da Rindercknecht et al.²¹ Il polmone sinistro è stato escluso dal computo allo scopo di limitare l'effetto di confondimento rappresentato dal cuore nella definizione delle ROI ilare ed extrailare.

Clearance alveolare dei traccianti idrosolubili

Il ^{99m}Tc-DTPA per via inalatoria è comunemente utilizzato per lo studio della permeabilità alveolo-capillare. La sua clearance non è influenzata da variazioni del flusso sanguigno ed è altamente sensibile nei confronti di diverse patologie che possano danneggiare il parenchima polmonare.²¹ La DLCO e la clearance del ^{99m}Tc-DTPA forniscono informazioni complementari circa lo stato della barriera alveolo-capillare.²² In ciascuno dei nostri

Tabella 2—Dati demografici, clinici e di funzionalità respiratoria dei pazienti con (Gruppo NA) e senza (Gruppo C) NA*

Variabili	Gruppo NA (n = 11)	Gruppo C (n = 9)	Valore di p
Età, anni	46,5 ± 10,4	41,6 ± 9,0	0,271
Indice di massa corporea, kg/m ²	24,4 ± 4,3	23,8 ± 1,3	0,621
Durata della malattia, anni	27,8 ± 10,1	24,7 ± 8,8	0,505
EG, %	7,3 ± 1,3	6,9 ± 0,8	0,576
Pazienti con retinopatia, No.	9	4	0,081
Pazienti con proteinuria > 3,5 mg/dL, No.	4	0	0,043
FVC, % predetto	107,0 ± 17,5	107,8 ± 10,7	0,904
FEV ₁ , % predetto	105,1 ± 18,7	104,2 ± 13,3	0,904
FEV ₁ /FVC, %	80,7 ± 6,3	78,7 ± 4,8	0,557
DLCO, % predetto	103,7 ± 32,3	100,0 ± 11,8	0,789
Pazienti con ridotta DLCO (<80% predetto)	3	0	0,136
KCO, % predetto	101,2 ± 35,0	93,3 ± 29,4	0,656
Pendenza della curva dose-risposta alla metacolina, caduta del FEV ₁ /ultima dose	0,31 ± 0,26	0,23 ± 0,29	0,539

*Valori espressi come media ± DS salvo altrimenti indicato. KCO = coefficiente di diffusione.

pazienti è stato usato un totale di 740 megabecquerels di ^{99m}Tc -DTPA somministrato per via inalatoria e la stessa procedura descritta per la scintigrafia polmonare con ^{123}I -MIBG è stata adottata per raccogliere i dati scintigrafici e calcolare l'indice di penetrazione.

Un periodo di due settimane è stato fatto trascorrere tra le due scintigrafie di ventilazione polmonare, quella con ^{123}I -MIBG e quella con ^{99m}Tc -DTPA. I due specialisti in medicina nucleare che hanno condotto gli studi (A.G. e M.L.C.) non erano a conoscenza del gruppo di appartenenza del paziente studiato.

Analisi statistica

I dati sono stati analizzati mediante il programma computerizzato di statistica SX (Statistix, Versione 4,0, Analytical Software, St. Paul, MN). Non potendo essere soddisfatti i requisiti di normalità della distribuzione e omogeneità della varianza, le differenze tra gruppi sono state calcolate mediante il test di Mann-Whitney.²³ Il test rho di Spearman è stato utilizzato per verificare le correlazioni tra la clearance della ^{123}I -MIBG e ciascuno dei seguenti parametri: clearance del ^{99m}Tc -DTPA, EG, indici di funzione autonoma.²⁴ Sono stati calcolati anche i correlati della clearance del ^{99m}Tc -DTPA.

RISULTATI

Nella Tabella 2 sono presentati i dati demografici, clinici e respiratori dei pazienti studiati. I due gruppi avevano valori normali e comparabili di volumetria polmonare e di reattività bronchiale alla metacolina. Tre pazienti del gruppo NA contro nessuno del gruppo C avevano una ridotta DLCO. La qualità del controllo metabolico, espresso dalla EG, era sovrap-

Tabella 4—Risultati degli studi scintigrafici nei pazienti con (Gruppo NA) e senza (Gruppo C) NA*

Studi	Gruppo NA	Gruppo C	Valore di p
Clearance della ^{123}I -MIBG, $T_{1/2}/\text{min}$	116,15 ± 22,8	139,47 ± 18,3	0,022
Clearance del ^{99m}Tc -DTPA $T_{1/2}/\text{min}$	98,37 ± 24,6	82,91 ± 38,4	0,289

*Valori espressi come media ± DS.

ponibile nei due gruppi. Le prevalenze della proteinuria (> 3,5 mg/dL) e della retinopatia diabetica erano significativamente e tendenzialmente più alte nel gruppo NA.

La Tabella 3 mostra i risultati dei test autonomici nei due gruppi. Solo due pazienti del gruppo NA raggiungevano un punteggio totale di 8, indice di anormalità nella risposta a tutti i test. La distribuzione dei punteggi individuali indica una grande variabilità nella severità della disfunzione autonoma caratterizzante i pazienti del gruppo NA. La risposta della pressione arteriosa in ortostatismo, che rappresentava l'unico test che valutasse il sistema neuroadrenergico, era anormale in quattro pazienti ma era borderline nei rimanenti sette. Il punteggio totale ottenuto dai pazienti del gruppo C variava da 0 a 2, ma era uguale a 0 in cinque pazienti, uguale a 1 in tre e uguale a 2 solo in un paziente.

Tabella 3—Risultati dei test autonomici cardiovascolari nei pazienti con (Gruppo NA) e senza (Gruppo C) NA*

Paziente No.	Gruppi	Valsalva	RP, battiti/min	FC/O	PA/O	Punteggio totale autonomico
1	NA	1,08	13	1,05	15	4
2	NA	1,14	12	0,98	20	5
3	NA	1,12	18	1,03	12	3
4	NA	1,05	14	1,02	15	5
5	NA	1,03	5	0,94	32	8
6	NA	1,28	7	1	30	7
7	NA	1,15	6	0,96	24	6
8	NA	1,07	15	1,06	18	5
9	NA	1,08	8	0,90	40	8
10	NA	1,20	10	1	30	7
11	NA	1,15	8	0,98	20	6
Media ± DS		1,12 ± 0,07	10,54 ± 4,16	0,99 ± 0,05	23,27 ± 8,72	5,82 ± 1,60
12	C	1,41	31	1,34	0	0
13	C	1,54	20	1,10	0	0
14	C	1,35	14	1,63	10	1
15	C	1,33	39	1,46	0	0
16	C	1,18	24	1,20	0	1
17	C	1,56	30	1,52	10	0
18	C	2,21	28	1,14	0	0
19	C	1,26	10	1,42	10	2
20	C	1,64	18	1,19	8	1
Media ± DS		1,50 ± 0,30	23,79 ± 9,17	1,33 ± 0,18	4,22 ± 5,04	0,55 ± 0,72

*Valsalva = risposta della frequenza cardiaca alla manovra di Valsalva; RP = variazione della frequenza cardiaca durante respirazione profonda; FC/O = risposta della frequenza cardiaca in ortostatismo; PA/O = risposta della pressione arteriosa in ortostatismo.

Tabella 5—Correlati delle clearance della $^{123}\text{I-MIBG}$ e del $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ in tutti i pazienti studiati sia con che senza NA*

Variabili	Clearance della $^{123}\text{I-MIBG}$	Clearance del $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$
Clearance della $^{123}\text{I-MIBG}$		-0,015
EG	-0,270	-0,143
Punteggio totale autonomico	-0,524†	0,252
Valsalva	0,380	-0,395
RP	0,509†	-0,048
FC/O	0,602‡	-0,249
PA/O	-0,470†	0,224

*La clearance è espressa dal $T_{1/2}$ che è inversamente proporzionale alla velocità di clearance; i valori riportati sono rho di Spearman. Vedi la Tabella 3 per la definizione delle abbreviazioni.

† $p < 0,05$.

‡ $p < 0,01$.

La Tabella 4 riassume i risultati degli studi scintigrafici. La clearance della $^{123}\text{I-MIBG}$ era significativamente più veloce nei pazienti del gruppo NA rispetto a quelli del gruppo C, mentre non vi erano differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda la clearance del $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$. Tuttavia, una tendenza verso una più lenta clearance del $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ si è osservata nel gruppo NA. È importante notare che, quando i pazienti dei due gruppi venivano considerati insieme, la $^{123}\text{I-MIBG}$ ed il $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ avevano un valore comparabile di indice di penetrazione ($82,7 \pm 8,7\%$ contro $84,6 \pm 9,6\%$, rispettivamente, differenza non significativa). Questo dato indica che simili quantità dei due traccianti raggiungevano il parenchima polmonare. In tal modo, le clearance della $^{123}\text{I-MIBG}$ e del $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ riflettevano realmente i meccanismi di clearance e non differenze nella distribuzione dei traccianti.

Nella Tabella 5 sono riportati i correlati della clearance della $^{123}\text{I-MIBG}$ e del $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ nei due gruppi NA e C considerati insieme. La correlazione tra la clearance della $^{123}\text{I-MIBG}$ e del $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ non era significativa. Allo stesso modo, nessuna correlazione significativa è stata evidenziata tra la clearance della $^{123}\text{I-MIBG}$ e la EG. La clearance della $^{123}\text{I-MIBG}$ era invece significativamente correlata con il punteggio totale dei test autonomici e con il punteggio di ciascuno dei quattro test salvo uno. Nessuna significativa correlazione è stata trovata tra la clearance del $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ ed i test autonomici. È importante precisare che la clearance della $^{123}\text{I-MIBG}$ era espressa come $T_{1/2}$ che è inversamente proporzionale alla velocità di clearance. Pertanto la osservata correlazione inversa del $T_{1/2}$ con le variabili indicative della severità dell'alterazione autonoma, come il punteggio totale e la risposta della pressione arteriosa in ortostatismo, e quella diretta con le rimanen-

ti variabili dimostravano che la clearance della $^{123}\text{I-MIBG}$ era più veloce nei pazienti con più severa alterazione autonomia. Tale risultato indicava la presenza di una denervazione neuroadrenergica in tali soggetti.

Le Figure 1 e 2 mostrano in forma grafica le quattro correlazioni significative tra la clearance della $^{123}\text{I-MIBG}$ e gli indici di disfunzione autonoma. La risposta della frequenza cardiaca in ortostatismo era il più forte correlato statistico della clearance della $^{123}\text{I-MIBG}$.

DISCUSSIONE

Questo studio ha dimostrato che la perdita della innervazione neuroadrenergica polmonare potrebbe essere considerato caratteristico della NA che complica il diabete mellito di tipo I. La mancanza di correlazione tra la permeabilità alveolare ai traccianti idrosolubili e la clearance della $^{123}\text{I-MIBG}$ testimonia che i risultati ottenuti sono realmente indicativi di una denervazione neuroadrenergica. Il forte parallelismo tra la severità della NA, espressa da indici standardizzati, e la denervazione neuroadrenergica polmonare supporta ulteriormente questa conclusione. Tuttavia, il tono broncomotore colinergico non distingueva i pazienti diabetici con e senza NA. Questa ultima osservazione è in contrasto con i risultati di precedenti studi²⁵⁻²⁷ che avevano dimostrato la presenza di un depresso tono broncomotore parasimpatico in pazienti con diabete mellito di tipo I complicato da NA. Tuttavia, Fonseca et al²⁵ avevano studiato pazienti diabetici con più bassi valori di FEV₁, espresso come percento del predetto, rispetto a controlli normali, mentre nessuna informazione circa la permeabilità alveolo-capillare era fornita negli studi sia di Bertherat et al²⁶ e di Douglas et al.²⁷ Questo fatto limita la comparabilità dei nostri dati con quelli precedentemente citati. I nostri risultati, ottenuti da pazienti con normale funzionalità respiratoria, suggeriscono che la disfunzione neuroadrenergica del tono broncomotore precede quella colinergica nel decorso della NA diabetica. Un follow-up dei nostri pazienti avrà lo scopo di testare questa ipotesi.

Il diabete mellito è considerato un fattore di rischio indipendente nello sviluppo di infezioni delle basse vie respiratorie così come un fattore di aggravamento nelle infezioni polmonari.²⁸ Una più lunga degenza ed una maggiore percentuale di bacilli Gram-negativi nell'escreato sono stati riportati in pazienti diabetici con BPCO e polmonite.²⁹ Scompenso metabolico e problemi immunologici, principalmente un deficit della funzionalità neutrofila, probabilmente moltiplicano gli effetti negativi delle infezioni re-

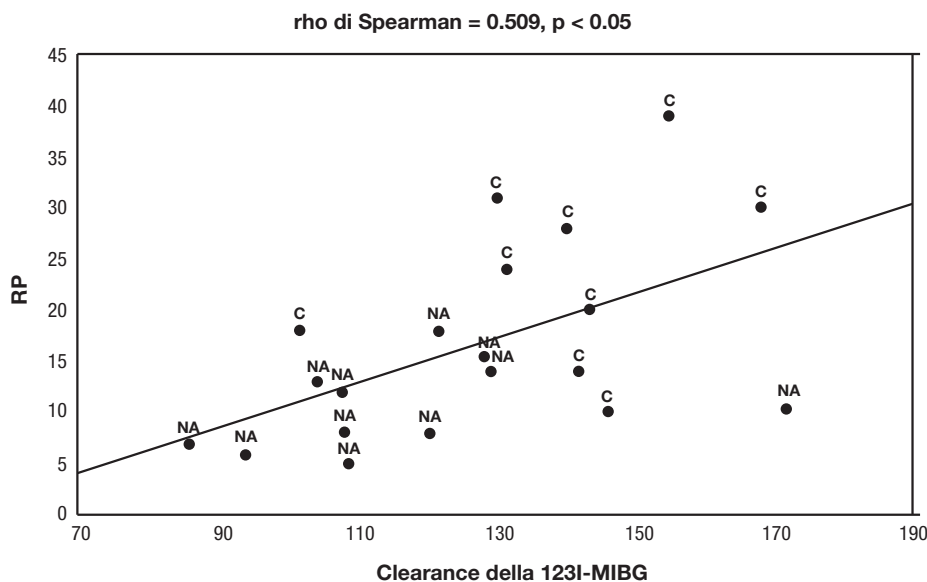
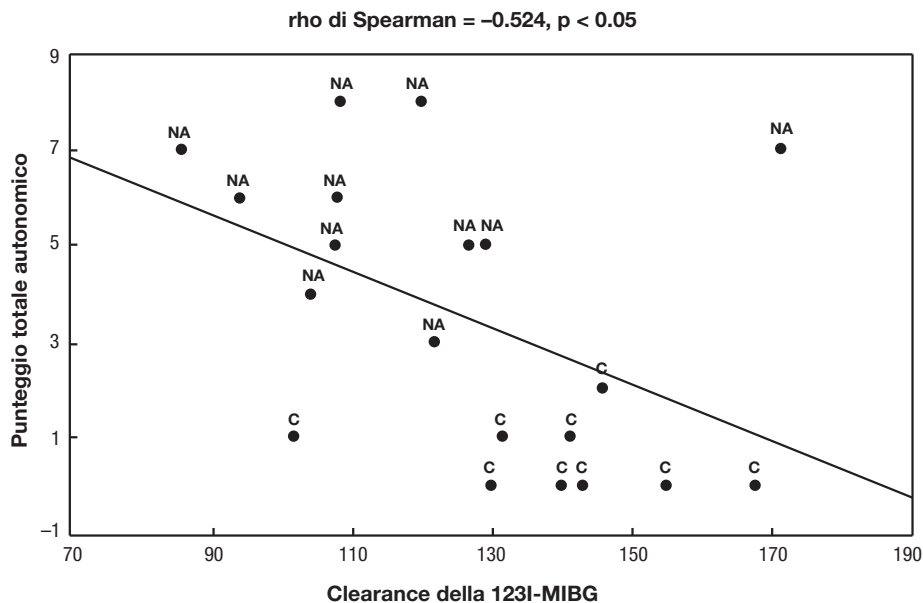


FIGURA 1. Plot della clearance della ^{123}I -MIBG contro il punteggio totale autonomico (*riquadro superiore*) e contro la variazione della frequenza cardiaca durante respirazione profonda (RP; *riquadro inferiore*) in tutti i pazienti studiati sia con che senza NA.

spiratorie acute.³⁰ Tuttavia, non può essere escluso che un'anomala regolazione del tono broncomotore contribuisca a peggiorare la prognosi della polmonite in pazienti diabetici attraverso un indebolimento dei riflessi di difesa ed una alterazione del normale

rapporto tra ventilazione e perfusione.³¹ Inoltre, una disfunzione neuroadrenergica potrebbe favorire lo sviluppo o rallentare la guarigione delle infezioni respiratorie acute, sia direttamente, alterando la clearance mucociliare che è fisiologicamente stimolata

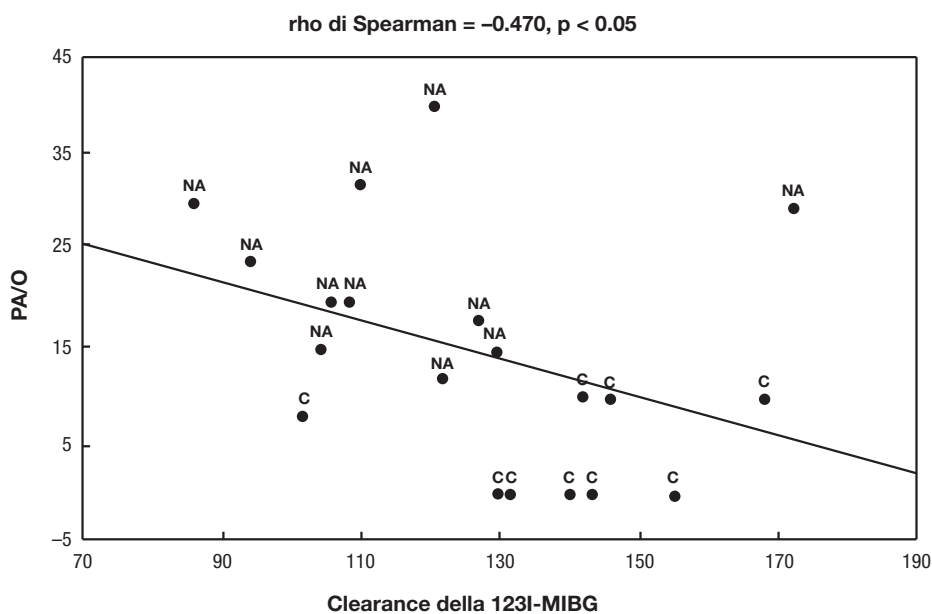
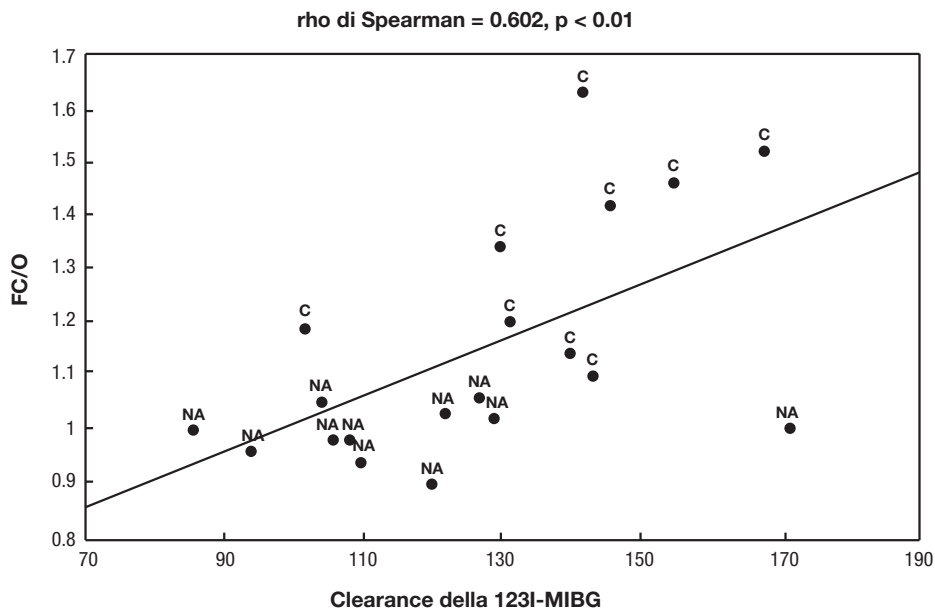


FIGURA 2. Plot della clearance della ^{123}I -MIBG contro la risposta della frequenza cardiaca in ortostatismo (FC/O; riquadro superiore) e contro la risposta della pressione arteriosa in ortostatismo (PA/O; riquadro inferiore) in tutti i pazienti studiati sia con che senza NA.

da meccanismi adrenergici, sia provocando broncospasmo in soggetti predisposti.³² Queste considerazioni teoriche indicano la disfunzione autonoma broncopolmonare come possibile fattore di aggravamento della polmonite in pazienti diabetici.

La funzionalità respiratoria dei pazienti da noi studiati era normale. Tuttavia, la osservata tendenza verso una più lenta clearance del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA nei pazienti con NA è compatibile con il dato precedentemente riportato di una minore permeabilità della

barriera alveolo-capillare nei pazienti diabetici con complicanze microvascolari.³³ Inoltre, tre pazienti del gruppo NA contro nessuno del gruppo C avevano una ridotta DLCO, sebbene i due gruppi fossero comparabili e avessero mediamente valori normali di DLCO. Questo risultato suggerisce che la denervazione neuroadrenergica è probabilmente il più evidente ma non il solo segno della possibile alterazione respiratoria che può insorgere nei pazienti con diabete mellito complicato da NA.

Un importante argomento concettuale necessita di un commento: la ritardata clearance polmonare in pazienti diabetici della ¹²³I-MIBG somministrata era stata considerata come indice di una qualche disfunzione endoteliale.^{34,35} Dal punto di vista teorico, le cellule endoteliali potrebbero contribuire alla clearance della ¹²³I-MIBG inalata. In effetti, essendo un analogo delle amine circolanti (serotonina, prostaglandine, etc), la MIBG iniettata è captata dalle cellule endoteliali dei capillari polmonari che metabolizzano queste molecole nel polmone.³⁴⁻³⁷ Tuttavia, la MIBG inalata è selettivamente depositata nelle vie aeree ed il sistema neuroadrenergico delle vie aeree è primariamente coinvolto in questo processo essendo l'uptake della MIBG ridotto e la sua clearance accelerata dal blocco simpatico.¹² Mentre un ruolo svolto dall'endotelio dei capillari polmonari nella clearance della MIBG inalata non può essere escluso, evidenze indirette suggeriscono diversamente. Primo, la clearance polmonare di traccianti inalati "non specifici" è ridotta in pazienti diabetici con complicanze rispetto a quelli senza complicanze.³³ Nel presente studio abbiamo anche noi trovato un tale pattern usando il ^{99m}Tc-DTPA, sebbene le differenze tra i due gruppi non raggiungevano la significatività statistica. Viceversa, la clearance polmonare della MIBG era significativamente accelerata nei pazienti diabetici con complicanze neuropatiche. Secondo, se l'uptake endoteliale della MIBG avesse interferito significativamente con le nostre misure, avrebbe ritardato la clearance polmonare della MIBG dei pazienti neuropatici, come dimostrato da Murashima et al³⁴ e da Unlu e Inanir.³⁵ Al contrario, noi abbiamo osservato che la clearance polmonare della MIBG in questi pazienti era accelerata. Terzo, il parallelismo tra severità della disfunzione autonoma e clearance della MIBG inalata così come il precedentemente dimostrato aumento della clearance della MIBG dovuto al β-blocco suggeriscono che il sistema neuroadrenergico temporaneamente immagazzina una consistente proporzione del tracciante inalato.¹² Così, una più veloce clearance della MIBG inalata probabilmente riflette una ridotta capacità di deposito. Queste considerazioni suggeriscono che i meccanismi di clearance della MIBG variano a seconda che la MIBG sia inalata o iniettata

ev; perciò gli attuali risultati sono scarsamente comparabili con quelli precedentemente pubblicati.^{34,35}

I nostri dati vanno interpretati con cautela per almeno tre ragioni. Primo, i rigidi criteri di selezione hanno probabilmente permesso l'esclusione di fattori confondenti. Tuttavia, pazienti con patologia polmonare subclinica attribuibile al diabete mellito potrebbero essere stati allo stesso modo esclusi. Teoricamente, questi pazienti potrebbero dimostrare una più severa disfunzione neuroadrenergica così come un anomalo tono colinergico ed altre alterazioni respiratorie. Secondo, abbiamo studiato l'innervazione neuroadrenergica con metodo radioisotopico ed il tono broncomotore colinergico con un test di provocazione farmacologica. Questo limita la comparabilità dei risultati riguardanti le due branche del sistema neurovegetativo. Non può essere escluso che anomalie della innervazione colinergica potessero essere evidenziate da un tracciante appropriato. Tuttavia, almeno secondo le nostre conoscenze, tale tracciante non è ancora disponibile. Terzo, il campione di soggetti studiato era piccolo e mancava un gruppo di controllo di soggetti normali. Tuttavia, la clearance della MIBG di pazienti diabetici senza NA era del tutto comparabile con quella precedentemente misurata in soggetti normali.¹² In tal modo, è improbabile che la differenza nella clearance della MIBG tra diabetici con e senza NA possa essere casuale.

Queste limitazioni non indeboliscono sostanzialmente i risultati del presente studio: la disfunzione neuroadrenergica polmonare è probabilmente un ulteriore effetto della NA complicante il diabete mellito di tipo I. Ricerche future dovrebbero verificare se essa peggiora in parallelo con la progressione della NA extrapolmonare e se nella sua storia naturale è identificabile un punto che segni lo sviluppo di alterazioni in selezionati test di funzione respiratoria. Anche l'ipotesi che la disfunzione neuroadrenergica si qualifichi come fattore di rischio per una deficitaria clearance mucociliare o per una resistenza all'azione di farmaci broncodilatatori meriterebbe di essere testata. Dovrebbe inoltre essere verificato se le nostre osservazioni possano essere applicate anche a pazienti con diabete mellito di tipo II che rappresentano la maggioranza dei diabetici nelle nazioni occidentali e sono altamente esposti al rischio di NA. In conclusione, i nostri dati, sebbene preliminari, aprono un largo orizzonte di opportunità per ulteriori ricerche volte ad indagare le relazioni tra stato funzionale della innervazione polmonare e malattie respiratorie con potenziali implicazioni sia per i diabetici sia per pazienti affetti da altre patologie.

RINGRAZIAMENTO: Questo articolo è dedicato alla memoria della Dott.ssa Patrizia Cotroneo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Teplick R, Fishman AJ. Systemic infection, the sepsis syndrome, and the lungs. In: Fishman AP, ed. *Pulmonary diseases and disorders*. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1998:2071–2094
- 2 Vracko RA. A comparison of the microvascular lesions in diabetes mellitus with those in normal aging. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30:201–205
- 3 Vogt BW, Schleicher ED, Wieland OH. Epsilon-amino-lysine bound glucose in human tissue obtained at autopsy. *Diabetes* 1982; 31:1123–1127
- 4 Sandler M. Is the lung a “target organ” in diabetes mellitus? *Arch Intern Med* 1990; 150:1385–1388
- 5 Ramirez LC, Dal Nogare A, Hsia C, et al. Relationship between diabetes control and pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1991; 91:371–376
- 6 Maccioni FJ, Colebatch HJ. Lung volume and distensibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1253–1256
- 7 Wanke T, Formanek D, Auinger M, et al. Inspiratory muscle performance and pulmonary function changes in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:97–100
- 8 Pieron M, Scheen PM, Corhay JL, et al. Bronchial reactivity in diabetic patients. *Rev Mal Respir* 1997; 14:379–385
- 9 Heaton RW, Guy RJ, Gray BJ, et al. Diminished bronchial reactivity to cold air in diabetic patients with autonomic neuropathy. *BMJ* 1984; 289:149–151
- 10 Mancini M, Filippelli M, Seghieri G, et al. Respiratory muscle function and hypoxic ventilatory control in patients with type I diabetes. *Chest* 1999; 115:1553–1562
- 11 Scano G, Filippelli M, Romagnoli I, et al. Hypoxic and hypercapnic breathlessness in patients with type I diabetes mellitus. *Chest* 2000; 117:960–967
- 12 Giordano A, Calcagni ML, Rossi B, et al. Potential use of iodine-123 metaiodobenzylguanidine radioaerosol as a marker of pulmonary neuroadrenergic function. *Eur J Nucl Med* 1997; 24:52–58
- 13 National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039–1057
- 14 Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic neuropathy. *BMJ* 1982; 285:916–918
- 15 Kanzaki N, Soda R, Takahashi K, et al. Influence of age and gender on iodine-123 MIBG kinetics in normal lung. *Ann Nucl Med* 1998; 12:225–229
- 16 American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107–1136
- 17 Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, et al. Changes in the normal expiratory flow-volume curve with grow and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:734–753
- 18 American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor): recommendations for a standard technique; 1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2185–2198
- 19 Cotes JE. *Lung function: assessment and applications in medicine*. 4th ed. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publishers, 1979
- 20 Ryan G, Dolovich MB, Roberts RS, et al. Standardization of inhalation provocation tests: two techniques of aerosol generation and inhalation compared. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:195–199
- 21 Rinderknecht J, Shapiro L, Krauthammer M, et al. Accelerated clearance of small solutes from the lungs in interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:105–117
- 22 Pistelli R, Maini CL, Fuso L, et al. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: a multidisciplinary approach. *Respiration* 1987; 51:296–306
- 23 Mann HB, Whitney DR. On a test of whether one of two variables is stochastically larger than the other. *Ann Math Statist* 1947; 18:50–60
- 24 Olds EG. The 5% significance levels for sums of squares of rank differences and a correction. *Ann Math Stat* 1949; 20:117–118
- 25 Santos e Fonseca CM, Manco JC, Gallo L Jr, et al. Cholinergic bronchomotor tone and airway caliber in insulin-dependent diabetes mellitus. *Chest* 1992; 101:1038–1043
- 26 Bertherat J, Lubetzki J, Lockhart A, et al. Decreased bronchial response to methacholine in IDDM patients with autonomic neuropathy. *Diabetes* 1991; 40:1100–1106
- 27 Douglas NJ, Campbell IW, Ewing DJ, et al. Reduced airway vagal tone in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Clin Sci* 1981; 61:581–584
- 28 Koziel H, Koziel MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus. *Pneumonia Infect Dis Clin North Am* 1995; 9:65–96
- 29 Loukides S, Polyzogopoulos D. The effect of diabetes mellitus on the outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbated due to respiratory infections. *Respiration* 1996; 63:170–173
- 30 Rayfield E, Ault M, Keusch G, et al. Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am J Med* 1982; 72:439–450
- 31 Hansen LA, Prakash UB, Colby TV. Pulmonary complications in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:791–799
- 32 Sanderson MJ, Dirksen ER. Mechanosensitive and -adrenergic control of the ciliary beat frequency of mammalian respiratory tract cells in culture. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:432–440
- 33 Caner B, Ugur O, Bayraktar M, et al. Impaired lung epithelial permeability in diabetics detected by technetium-99m-DTPA aerosol scintigraphy. *J Nucl Med* 1994; 35:204–206
- 34 Murashima S, Takeda K, Matsumura K, et al. Increased lung uptake of Iodine-123-MIBG in diabetics with sympathetic nervous dysfunction. *J Nucl Med* 1998; 39:334–38
- 35 Unlu M, Inanir S. Prolonged lung retention of Iodine-123-MIBG in diabetic patients. *J Nucl Med* 1998; 39:116–118
- 36 Block ER, Stalcup SA. Metabolic functions of the lung: of what clinical relevance? *Chest* 1982; 81:215–223
- 37 Slosman DO, Polla BS, Donath A. ¹²³I-MIBG pulmonary removal: a biochemical marker of minimal lung endothelial cell lesions. *Eur J Nucl Med* 1990; 16:633–637