



studi clinici

Il diabete mellito può aumentare il rischio di fibrosi polmonare idiopatica*

Tatsuji Enomoto, MD; Jiro Usuki, MD, PhD; Arata Azuma, MD, PhD; Takashi Nakagawa, MD; Shoji Kudoh, MD, PhD

Obiettivo dello studio: La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una malattia polmonare ad eziologia sconosciuta, progressiva e fatale. L'incidenza della IPF aumenta con l'età. L'invecchiamento contribuisce alle malattie correlate con lo stile di vita, compreso il diabete mellito (DM); perciò è possibile che le malattie correlate con lo stile di vita possano influire sia sull'insorgenza che sulla progressione della IPF.

Disegno: studio caso-controllo.

Ambiente: Facoltà di Medicina giapponese e ospedale cittadino di Omiya.

Pazienti e partecipanti: Sessantacinque consecutivi pazienti con IPF ricoverati nell'Ospedale della Facoltà di Medicina dal 1995 al 2000 e 184 controlli selezionati fra 15.798 soggetti ricoverati nell'ospedale cittadino di Omiya per esami di routine fra il settembre del 1999 e l'agosto del 2000.

Misure: Età, sesso, anamnesi relativa all'abitudine al fumo, risultati dell'esame obiettivo, esami ematici, e test di funzione respiratoria erano derivati dalle cartelle cliniche e confrontati con i criteri diagnostici per le malattie correlate allo stile di vita.

Risultati: Gli indici di rischio aggiustati erano rispettivamente 5,40 (intervallo di confidenza (CI) al 95% da 2,30 a 12,66) per il fumo di sigarette e 4,06 (CI 95% da 1,80 a 9,15) per il diabete. Non vi erano differenze nelle caratteristiche cliniche dei pazienti con IPF che potessero essere correlate con la presenza del diabete.

Conclusione: Il DM può essere un fattore di rischio per IPF.

(*CHEST Edizione Italiana 2003; 3:8-12*)

Parole chiave: studio caso-controllo; diabete mellito; fibrosi polmonare; fumo

Abbreviazioni: BMI = indice di massa corporea; CI = intervallo di confidenza; CRP = proteina C reattiva; DLCO = capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio; DM = diabete mellito; FBS = glicemia a digiuno; HbA_{1c} = emoglobina glicosilata; HRCT = tomografia computerizzata ad alta risoluzione; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; LDH = lattico deidrogenasi; OR = indice di rischio; T-col = colesterolo totale; UA = acido urico; VA = volume alveolare; VC = capacità vitale

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una interstiziopatia polmonare cronica ad eziologia sconosciuta, che è caratterizzata dal punto di vista anatomicopatologico da infiammazione e fibrosi del

parenchima polmonare.¹ La IPF è progressiva e abitualmente fatale. Studi epidemiologici hanno mostrato che il fumo di sigarette,²⁻⁴ l'uso di farmaci antidepressivi,⁵ il reflusso gastroesofageo,⁶ e l'esposizione a polveri nell'ambiente professionale,^{2,3,7-9} sono potenziali fattori di rischio per l'IPF. I pazienti con IPF sono spesso di mezza età, generalmente fra 40 e 70 anni.^{3,7} L'incidenza della malattia aumenta con l'età.^{7,10} L'invecchiamento è un importante fattore che contribuisce alle malattie legate allo stile di vita,¹¹ come l'obesità, l'ipertensione, il diabete mellito (DM), l'iperlipemia e l'iperuricemia; perciò è possibile che le malattie correlate con lo stile di vita possano influenzare l'insorgenza o la progressione della IPF.

*Dal Fourth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, e Omiya City Clinic, Saitama, Giappone.

Manoscritto ricevuto il 22 aprile, 2002; revisione accettata il 12 novembre, 2002.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Tatsuji Enomoto, MD, Fourth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8603, Japan; e-mail: enomoto@nms.ac.jp

(*CHEST 2003; 123:2007-2011*)

Fra le malattie legate allo stile di vita, il DM è una frequente complicazione nei pazienti con IPF, ma la prevalenza non è nota. Lo scopo del presente studio era di testare, usando un approccio caso-controllo, le seguenti ipotesi: (1) le malattie correlate con lo stile di vita, compreso il DM, possono aumentare il rischio di IPF; e (2) i pazienti con IPF e DM possono essere diversi da quelli senza DM.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Per indagare le associazioni fra IPF e fumo di sigarette, obesità, e malattie correlate con lo stile di vita, come ipertensione, DM, iperlipidemia, ed iperuricemia, è stato utilizzato un approccio caso-controllo. Sessantacinque pazienti con IPF erano ricoverati all'Ospedale Nippon Medical School Hospital fra il 1995 ed il 2000. La diagnosi di IPF si basava su anamnesi, esame obiettivo, e tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) del torace. Come supporto alla diagnosi, da soli o in combinazione, erano anche utilizzati, se disponibili, i risultati della biopsia polmonare videotoracoscopica, della biopsia polmonare transbronchiale, e/o del BAL, in accordo al documento di consenso internazionale sulla IPF dell'American Thoracic Society e della European Thoracic Society.¹² La biopsia polmonare videotoracoscopica era effettuata in sei casi, quella transbronchiale in 33 casi, ed il BAL in 41 casi. Tutti i pazienti lamentavano dispnea da sforzo ingravescente, fini rantoli basali all'ascoltazione ed immagini reticolari prevalentemente periferiche, subpleuriche, bibasali oppure polmone ad alveare, con occasionali bronchiectasie da trazione e bronchiolectasie alla HRCT. In nessuno dei pazienti vi era evidenza di una concomitante malattia collageno-vascolare o anamnesi di esposizione a polveri professionali.

I controlli erano 184 soggetti senza evidenza di malattia polmonare alla radiografia del torace, confrontabili per età e per sesso, selezionati a caso da 15.798 soggetti ricoverati nell'Ospedale della Città di Omiya per esami di routine tra il settembre 1999 e agosto 2000. Il protocollo di studio era approvato dal comitato etico locale e tutti i pazienti ed i controlli avevano dato il loro consenso allo studio.

Le cartelle cliniche dei pazienti e dei controlli erano analizzate retrospettivamente. Sia nei pazienti che nei soggetti di controllo erano valutati il sesso, l'età, l'altezza, il peso corporeo, l'anamnesi relativa al fumo di sigarette, la pressione arteriosa, la conta leucocitaria, la glicemia a digiuno (FBS) l'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}), il valore plasmatico di proteina C reattiva (CRP), la lattico deidrogenasi (LDH), il colesterolo totale (T-col), i trigliceridi, l'acido urico (UA), la capacità vitale (VC), la FVC ed il FEV₁. Nei pazienti con IPF erano valutati anche la capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio (DLCO), corretta per il volume alveolare (VA) ed il livello sierico di KL-6 e della proteina D del surfattante.

I dati derivati dalle cartelle cliniche descritti nel paragrafo precedente erano poi associati con i seguenti criteri diagnostici clinici. L'obesità era ritenuta presente quando l'indice di massa corporea (BMI) era > 25.¹³ L'ipertensione era identificata da una pressione arteriosa sistolica > 140 mmHg e/o da una diastolica > 90 mmHg.¹⁴ e/o da una anamnesi di trattamento con farmaci anti-ipertensivi. La diagnosi di DM era associata ai seguenti criteri¹⁵: FBS > 126 mg/dl e/o HbA_{1c} > 6%. Qualsiasi terapia, compresi la dieta, l'esercizio, e/o il farmaco è stata egualmente presa in considerazione per identificare i pazienti con DM. L'iperlipidemia era associata con un valore di colesterolo totale > 240

mg/dl e/o trigliceridi > 150 mg/dl, così come qualsiasi terapia e farmaco per l'iperlipidemia. L'iperuricemia era considerata presente quando UA era > 7,0 mg/dL, e/o i soggetti erano stati trattati con qualsiasi farmaco per l'iperuricemia.

Analisi statistica

È stata utilizzata l'analisi con regressione logistica condizionale per valutare il ruolo di diverse variabili come fattori di rischio per lo sviluppo di IPF. Le differenze statisticamente significative nei fattori demografici tra pazienti e soggetti di controllo, così pure come le differenze fra pazienti con IPF con e senza DM, erano valutate sia con il test del chi quadrato che con il test *U* di Mann-Whitney. È stato usato il programma StatView (versione 5.0; Istituto SAS; Cary, NC) per tutte le analisi statistiche. Sono stati considerati significativi valori di $p < 0,05$.

RISULTATI

Sono stati identificati in totale 65 casi di IPF, ma solo 52 pazienti erano eleggibili per lo studio, poiché 13 erano stati trattati in precedenza con corticosteroidi. L'esposizione alla terapia corticosteroidica influenza la tolleranza al glucosio. Tutti e 184 i soggetti di controllo erano adatti allo studio. Tutti i pazienti ed i controlli erano giapponesi.

La Tabella 1 mostra la distribuzione dei pazienti e dei soggetti di controllo in relazione agli aspetti clinici; i due gruppi erano simili per età e sesso, con età media di 65,4 anni e 65,6 anni rispettivamente, e le donne rappresentavano il 21,1% in un gruppo ed il 26,6% nell'altro. Il peso corporeo era minore nei pazienti con IPF (valore medio 56,8 kg contro 60,3 kg), ma il BMI era simile nei due gruppi (22,5 contro 23,2). L'anamnesi di abitudine al fumo di sigarette era più frequente nei pazienti con IPF (84,6%) rispetto ai soggetti di controllo (50,5%). I pazienti avevano valori più bassi di pressione arteriosa sistolica (media 126,8 mm Hg contro 131,0 mm Hg nei controlli). Il valore di globuli bianchi (media 8.094/ μ L contro 5.756/ μ L), l'HbA_{1c} (media, 5,76% contro 5,44%), la PCR (media 1,32 mg/dL contro 0,12 mg/dL) e l'LDH nel plasma (media 454,0 IU/L contro 342,2 IU/L) erano più alti nei pazienti; comunque i livelli di T-col erano più bassi nei pazienti rispetto ai controlli (media 182,8 mg/dL contro 211,5 mg/dL). I risultati dell'esame spirometrico deponevano per una malattia polmonare restrittiva nei pazienti in confronto ai soggetti di controllo (valore medio di VC, 70% del predetto contro il 94,5%; valore medio di FEV₁/FVC, 85% contro 82,3%).

Abbiamo esaminato gli indici di rischio (OR) non aggiustati mediante analisi univariata (Tabella 2). I pazienti ed i controlli differivano relativamente all'anamnesi di inveterata abitudine al fumo e alla prevalenza di DM. La percentuale di fumatori era dell'84,6% nei pazienti e del 50,5% nei controlli. La

Tabella 1—Caratteristiche cliniche dei pazienti studiati

Caratteristiche	Pazienti con IPF	Soggetti di controllo	Valore di p
Età media, aa	65,4 (7,8)	65,6 (8,62)	0,980
Femmine/maschi, No.	11/41	49/135	0,423
Altezza, cm	158,6 (8,3)	161,0 (8,4)	0,060
Peso, kg	56,8 (10,0)	60,3 (10,0)	0,021
BMI, %	22,5 (3,3)	23,2 (2,9)	0,238
Fumo di sigarette (si/no), No.	44/8	93/91	< 0,001
Indice di Brinkman	758,7 (584,1)	ND	ND
PA sistolica, mmHg	126,8 (17,9)	131,0 (18,3)	0,045
PA diastolica, mmHg	74,9 (0,6)	77,9 (10,5)	0,068
GB, / μ L	8094,1 (1882,8)	5756,5 (1616,6)	< 0,001
FBS, mg/dL	109,5 (38,1)	105,7 (17,5)	0,059
HbA _{1c} , %	5,76 (1,01)	5,44 (0,73)	< 0,016
PCR, mg/dL	1,32 (2,82)	0,12 (0,18)	< 0,001
LDH, UI/L	454,0 (135,8)	342,2 (53,4)	< 0,001
T-col, mg/dL	182,9 (30,1)	211,5 (31,1)	< 0,001
Trigliceridi, mg/dL	114,8 (56,5)	114,1 (70,9)	0,476
UA, mg/dL	5,44 (1,53)	5,57 (1,29)	0,934
KL-6, U/mL	1191 (944)	ND	ND
Proteina D del surfattante, ng/mL	331 (351)	ND	ND
P(A-a)O ₂ , mmHg	29,0 (16,0)	ND	ND
Percentuale di VC, % predetto	70,0 (22,6)	94,5 (14,4)	< 0,001
FEV ₁ /FVC, %	85,0 (9,3)	82,3 (8,2)	0,023
RV/TLC, %	42,2 (18,8)	ND	ND
DLCO/VA, mL/min/mmHg/L	3,41 (1,26)	ND	ND

*I valori sono espressi come media (DS) a meno che indicato altrimenti. P(A-a)O₂ = differenza alveolo-arteriosa di ossigeno. RV= volume residuo TLC = capacità polmonare totale; ND = non determinato.

prevalenza di DM era del 32,7% nei pazienti e dell'11,4% nei controlli. La prevalenza di obesità (19,2% contro 17,4%), ipertensione (24,4% contro 13,0%), iperlipidemia (19,2% contro 46,0%) ed iperuricemia (5,9% contro 12,0%) era simile nei pazienti e nei soggetti di controllo.

La storia di inveterata abitudine al fumo era associata con un significativo aumento nella prevalenza di IPF (OR 5,30; intervallo di confidenza al 95% [CI] da 2,34 a 11,80). Anche il DM si associava ad un significativo aumento nella prevalenza di IPF (OR 3,88; 95% CI da 1,85 a 8,12). Per evitare il potenziale confondimento di ogni fattore, abbiamo esaminato gli indici di rischio aggiustati per tutti i fattori mediante analisi multivariata (Tabella 2). L'OR aggiustato del fumo era 5,40 (95% CI da 2,30

a 12,66) e quello del DM era 4,06 (95% CI da 1,80 a 9,15). Abbiamo valutato la differenza fra pazienti con IPF e DM e pazienti con IPF ma senza DM (Tabella 3). Solo la FBS (145,6 g/dL contro 92,0 g/dL) e l'HbA_{1c} (6,26% contro 5,32%) erano differenti nei due gruppi.

DISCUSSIONE

I nostri risultati supportano l'ipotesi che il DM aumenti il rischio di IPF. Nel documento di consenso internazionale prodotto congiuntamente dall'American Thoracic Society e dalla European Respiratory Society¹² non vi è alcuna informazione circa l'associazione tra IPF e DM. Il nostro lavoro documenta

Tabella 2—Fattori di rischio per IPF

Fattori di rischio	Percentuali		Dati non aggiustati			Dati aggiustati		
	IPF (n = 52)	Controlli (n = 184)	OR	Valori di p	95% CI	OR	Valori di p	95% CI
Obesità	19,2	17,4	1,16	0,715	0,53–2,55	1,36	0,510	0,54–3,36
Fumo di sigarette	84,6	50,5	5,30	< 0,001	2,34–11,80	5,40	< 0,001	2,30–12,66
Ipertensione	24,4	13,0	1,67	0,219	0,74–3,77	1,58	0,325	0,63–3,97
DM	32,7	11,4	3,88	< 0,001	1,85–8,12	4,06	< 0,001	1,80–9,15
Iperlipidemia	19,2	46,0	0,53	0,101	0,25–1,13	0,38	0,033	0,16–0,93
Iperuricemia	5,9	12,0	0,47	0,236	0,14–1,64	0,43	0,198	0,12–1,57

Tabella 3—Caratteristiche cliniche dei pazienti con IPF con o senza DM*

Caratteristiche Cliniche	Pazienti con IPF		Valore di p
	con DM (n = 17)	senza DM (n = 35)	
Età, aa	67,6 (8,2)	64,3 (7,5)	0,088
Femmine/maschi, No.	5/12	6/29	0,318
BMI	23,2 (3,3)	22,2 (3,3)	0,406
Indice di Brinkman	884,4 (725,7)	697,7 (502,1)	0,532
P(A-a)O ₂ , mmHg	35,8 (18,8)	26,6 (14,5)	0,109
Percentuale di VC, % del predetto	71,9 (18,8)	69,0 (24,5)	0,647
FEV ₁ /FVC, %	87,4 (9,7)	83,8 (9,0)	0,079
RV/TLC, %	38,1 (13,4)	43,9 (20,6)	0,473
DLCO/VA, mL/min/mmHg/L	3,87 (0,74)	3,21 (1,41)	0,284
GB, /mL	8218,8 (1993,7)	8037,1 (1857,1)	0,935
PCR, mg/dL	1,75 (2,49)	1,13 (2,98)	0,083
LDH, UI/L	499,0 (203,7)	433,4 (86,3)	0,484
KL-6, U/mL	1155 (773)	1207 (1027,8)	0,986
Proteina D del surfattante, ng/mL	402 (353)	273,2 (117,4)	0,722
FBS, mg/dL	145,6 (48,6)	92,0 (10,0)	< 0,001
HbA _{1c} , %	6,26 (1,20)	5,32 (0,50)	0,003

*I valori sono espressi come media (DS) a meno che indicato altrimenti. Vedi la Tabella 1 per le abbreviazioni.

questa associazione. La prevalenza del DM era 32,7% nei pazienti con IPF e 11,4% nei controlli. L'indice di rischio di IPF risultava dall'analisi multivariata 4,06 per il DM (95% CI da 1,80 a 9,15). È stato riportato che la prevalenza del DM nei giapponesi con età > 40 aa è del 10%.¹⁸

Poiché il nostro studio è di tipo caso-controllo e su un campione di piccole dimensioni, la potenza statistica ne risulta piuttosto limitata. In una indagine caso-controllo di questo tipo è importante eliminare gli errori. Nel nostro studio i criteri diagnostici di IPF erano rigidi e quindi conferivano un elevato livello di specificità. Abbiamo anche escluso tutti i pazienti con storia di terapia corticosteroidica, poiché l'esposizione agli steroidi influenza la tolleranza al glucosio. Abbiamo selezionato i soggetti di controllo da quelli che erano stati ricoverati per esami clinici di routine; comunque i residenti in Giappone appartengono tutti al medesimo elenco del sistema sanitario nazionale. Inoltre, circa 67 milioni di persone si sottopongono ad esami medici routinari ogni anno. L'esame medico di routine è molto popolare in Giappone. Le nostre popolazioni di pazienti e di controlli sono verosimilmente comparabili per diversi motivi. Primo, in Giappone non vi sono differenze etniche. Inoltre, tutti i residenti in Giappone sono iscritti allo stesso sistema sanitario. L'esame medico annuale, consentito dal sistema sanitario, è utilizzato dalla maggioranza degli iscritti, per cui si crea un archivio dati da cui può essere derivato a

caso un campione di soggetti sani di controllo. L'accesso a questo archivio ci ha permesso di consultare le cartelle per ottenere i dati clinici retrospettivi che potevano essere correlati con le malattie associate allo stile di vita. Un approccio di questo tipo ha eliminato ogni possibile errore di osservazione. I pazienti derivavano dalla stessa popolazione generale dei soggetti di controllo, anche se la sede dello studio era diversa. Un fattore limitante nel nostro studio, basato su una analisi retrospettiva delle cartelle cliniche, era l'incapacità di confrontare lo stato socioeconomico fra pazienti e controlli. L'impatto dello stato socioeconomico sulle malattie correlate con lo stile di vita è una variabile importante che dovrà essere indagata in futuri studi. Sebbene i pazienti con malattie respiratorie croniche come la BPCO e quelli con altri tipi di malattie polmonari interstiziali costituiscano un buon gruppo di controllo noi non abbiamo potuto esaminarli. Abbiamo deciso di focalizzare l'attenzione sulla IPF con la prognosi peggiore. Questa è la prima valutazione della influenza del DM sulla fibrosi polmonare, ma noi speriamo di poter esaminare altri tipi di fibrosi polmonare in futuri studi.

Suarez e coll.¹⁹ hanno riportato che la prevalenza del DM nei pazienti maschi con malattie polmonari interstiziali, non solo IPF ma anche polmonite interstiziale non specifica e polmonite da ipersensibilità, è più elevata che nei pazienti con tumore polmonare e nella popolazione generale. La prevalenza del DM nei pazienti con "fibrosi polmonare" è stata riportata in precedenza. Abramowitz e coll.²⁰ hanno trovato che su 2.832 pazienti con fibrosi polmonare, 255 (9%) avevano anche un DM; comunque i dati in questo lavoro erano inficiati dal fatto che per caratterizzare i pazienti era stata usata solo la diagnosi di dimissione sulle cartelle cliniche. Inoltre la diagnosi di fibrosi polmonare probabilmente era stata formulata senza esecuzione di HRCT. Suga e coll.²¹ hanno segnalato che 18 pazienti (24,0%) con polmonite interstiziale idiopatica avevano il DM contro 9 pazienti (4,5%) nel gruppo dei controlli affetti da altre malattie; comunque quest'ultimo includeva altre malattie polmonari, come il cancro del polmone, la sarcoidosi, la polmonite, la tubercolosi, l'enfisema ed il pneumotorace. In aggiunta a ciò la selezione dei casi si basava unicamente sulla diagnosi di polmonite interstiziale idiopatica e quindi è probabile che vi fossero inclusi vari tipi di polmonite interstiziale. I pazienti non erano messi a confronto con soggetti di controllo e inoltre quelli affetti da cancro del polmone e da polmonite è probabile che avessero alterazioni dal punto di vista nutrizionale. Per eliminare alcune di queste variabili connesse con malattie polmonari diverse dalla IPF, noi abbiamo selezionato il gruppo di controllo dai soggetti senza evidenti malattie polmonari.

I pazienti con IPF erano simili dal punto di vista clinico, ad eccezione della diagnosi di DM; perciò è probabile che il DM sia un fattore di rischio indipendente per IPF. I risultati dei test FBS e HbA_{1c} indicavano che i pazienti con IPF e DM non hanno un DM grave.

I nostri risultati supportano studi precedenti²⁻⁴ che hanno riportato un aumentato rischio di IPF in associazione con il fumo di sigarette. La percentuale di fumatori inveterati era di 84,6% nei pazienti con IPF e 50,5% nei controlli. L'OR aggiustato del fumo di sigarette era 5,40 (95% CI da 2,30 a 12,66). In studi precedenti l'abitudine al fumo è stata suddivisa in non fumatori, ex fumatori e fumatori attuali. La maggior parte dei pazienti con IPF ha una storia di tosse e di dispnea da sforzo e ha smesso di fumare prima o al momento della diagnosi. Poiché l'analisi dei nostri dati non ha dimostrato differenze tra ex fumatori e fumatori attuali nei pazienti con IPF, noi abbiamo utilizzato solo le categorie non fumatore o fumatore inveterato (cioè che ha sempre fumato) come sistema per raggruppare i pazienti. La conta leucocitaria, i valori di PCR, e quelli di LDH nel plasma erano più elevati nei pazienti con IPF rispetto ai controlli, così come riportato precedentemente.^{22,23} Rimane da determinare se questo sia il profilo dei pazienti con IPF.

Non è chiaro perché il DM aumenti il rischio di IPF. Noi abbiamo riportato che l'iperglicemia potrebbe influenzare la gravità della fibrosi polmonare indotta da bleomicina nel ratto.²⁴ Matsuse e coll.²⁵ hanno trovato che derivati proteici terminali modificati del metabolismo glicidico si accumulavano sia nei campioni di tessuto polmonare di pazienti con danno alveolare diffuso che in quelli di pazienti con IPF. Nella reazione di Maillard l'incubazione prolungata di proteine con glucosio determina la produzione di composti terminali del metabolismo glicidico.²⁶ Ulteriori studi saranno comunque necessari per chiarire il ruolo che il DM svolge in un elevato numero di pazienti con IPF.

CONCLUSIONE

Il nostro studio ha dimostrato che il DM è prevalente nei pazienti con IPF. Il DM può essere un fattore di rischio per la IPF.

BIBLIOGRAFIA

- King TE. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: Schwarz MI, King TE, eds. *Interstitial lung disease*. 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby-Year Book, 1993; 367-403
- Iwai K, Mori T, Yamada N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approach to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:670-675
- Hubbard R, Lewis S, Richards K, et al. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1996; 347:284-289
- Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:242-248
- Hubbard R, Venn A, Smith C, et al. Exposure to commonly prescribed drugs and the etiology of cryptogenic fibrosing alveolitis: a study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:743-747
- Tobin RW, Pope CE II, Pellegrini CA, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1804-1808
- Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A study of environmental exposure to dust. *BMJ* 1990; 301:1015-1017
- Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter study. *Am J Epidemiol* 2000; 152:307-315
- Billings CG, Howard P. Hypothesis: exposure to solvents may cause fibrosing alveolitis. *Eur Respir J* 1994; 7:1172-1176
- Mannino DM, Etzel RA, Parrish RG. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979-1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1548-1552
- Matsuzawa Y. Life style-related disease [in Japanese]. *Nippon Rinsho* 2001; 59:188-194
- Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646-664
- Matsuzawa Y, Inoue S, Ikeda S, et al. New evaluation of obesity and diagnostic criteria of obesity as a disease for Japanese [in Japanese]. *Himan Kenkyu* 2000; 6:18-28
- Report of a WHO expert committee: hypertension control. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996; WHO Technical Report Series No. 862
- Kuzuya T, Nakagawa S, Sato Y, et al. Classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus in Japan [in Japanese]. *Tonyobyo* 1999; 42:385-404
- Hata Y, Mabuchi H, Saito Y, et al. Guideline for diagnosis and treatment of hyperlipidemias in adults [in Japanese]. *Domyakukoka* 1997; 25:1-34
- Taniguchi A, Kamaya N. Diagnostic criteria and classification of gout and hyperuricemia [in Japanese]. *Naika* 2000; 85:1749-1751
- Akazawa Y. Epidemiological study of diabetes mellitus. *Tonyobyo Chosakenkyu Houkokusho*. Tokyo, Japan: Ministry of Health and Welfare, 1994; 3-9
- Suarez T, Carrillo G, Contreras E, et al. Increase prevalence of diabetes mellitus in patients with interstitial lung disease [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:A829
- Abramowitz S, George CL, Maurice JS. Chronic respiratory disease and diabetes. *Rev Allergy* 1969; 23:972-977
- Suga T, Sugiyama Y, Kitamura S. Clinical study of patients with idiopathic interstitial pneumonia accompanied by diabetes mellitus. *Jpn J Thorac Dis* 1994; 32:1131-1135
- Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med* 1976; 85:769-788
- Richard AD. Serum lactic dehydrogenase activity and diffuse interstitial pneumonia. *JAMA* 1968; 204:1193-1195
- Enomoto T, Usuki J, Azuma A, et al. The influence of hyperglycemia to the severity of bleomycin induced lung fibrosis in mice [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:A828
- Matsuse T, Ohga E, Teramoto S, et al. Immunohistochemical localization of advanced glycation end products in pulmonary fibrosis. *J Clin Pathol* 1998; 51:515-519
- Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318:1315-1321