

GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNSÜLİNE BAĞIMLI OLMAYAN DİABETES MELLİTUS OLGULARINDA
PULMONER MİKROVASKÜLER PATOLOJİ İLE DİĞER DİABETİK
MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARIN İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Hasan Ş. MİCOZKADIOĞLU

GAZIANTEP, 1999

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNSÜLİNE BAĞIMLI OLMAYAN DİABETES MELLİTUS OLGULARINDA
PULMONER MİKROVASKÜLER PATOLOJİ İLE DİĞER DİABETİK
MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARIN İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Hasan Ş. MİCOZKADIOĞLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Yalçın KEPEKÇİ

GAZİANTEP, 1999

Sevgili anneme, babama ve eşime

İÇİNDEKİLER

| <u>KONU</u> | <u>SAYFA</u> |
|--------------------------------|--------------|
| 1. Tablo ve Şekil Listesi..... | II |
| 2. Teşekkür Yazısı..... | IV |
| 3. Kısaltmalar..... | V |
| 4. Metin | |
| a. Giriş ve Amaç..... | 1 |
| b. Genel Bilgiler..... | 3 |
| c. Gereç ve Yöntem..... | 17 |
| d. Bulgular..... | 20 |
| e. Tartışma..... | 33 |
| f. Sonuçlar..... | 40 |
| 5. Özet..... | 41 |
| 6. İngilizce Özet..... | 42 |
| 7. Kaynaklar..... | 43 |

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|---|----|
| 1. DM tanısında kullanılan kriterler (Tablo 1)..... | 4 |
| 2. WHO tarafından önerilen DM sınıflandırması (Tablo 2)..... | 5 |
| 3. DM'un etyolojik sınıflandırması (Tablo 3)..... | 6 |
| 4. Diabetik nefropatide hipergliseminin patogenetik rolü (Tablo 4)..... | 10 |
| 5. Diabetik retinopati evreleri (Tablo 5)..... | 12 |
| 6. Yeni diabetik retinopati evreleri (Tablo 6)..... | 12 |
| 7. Olguların yaş, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi ve ağırlık/boy oranı (Tablo 7) | 20 |
| 8. Olguların kan biyokimyası ve HbA1c düzeyleri (Tablo 8)..... | 21 |
| 9. Olguların HbA1c düzeylerine göre Retinopati varlığı (Tablo 9)..... | 21 |
| 10. Olguların HbA1c düzeylerine göre Retinopati varlığı (Şekil 1)..... | 22 |
| 11. Olguların HbA1c düzeylerine göre Nefropati varlığı (Tablo 10)..... | 22 |
| 12. Olguların HbA1c düzeylerine göre Nefropati varlığı (Şekil 2)..... | 23 |
| 13. Olguların HbA1c düzeylerine göre SFT sonuçları (Tablo 11)..... | 23 |
| 14. Olguların HbA1c düzeylerine göre CO difüzyon testi sonuçları (Tablo 12)..... | 24 |
| 15. Olguların HbA1c düzeylerine göre CO difüzyon testi sonuçları (Şekil 3)..... | 24 |
| 16. Olguların diabet sürelerine göre Retinopati varlığı (Tablo 13)..... | 25 |
| 17. Olguların diabet sürelerine göre Retinopati varlığı (Şekil 4)..... | 25 |
| 18. Olguların diabet sürelerine göre Nefropati varlığı (Tablo 14)..... | 26 |
| 19. Olguların diabet sürelerine göre Nefropati varlığı (Şekil 5)..... | 26 |
| 20. Olguların diabet sürelerine göre SFT sonuçları (Tablo 15)..... | 27 |
| 21. Olguların diabet sürelerine göre CO difüzyon testi sonuçları (Tablo 16)..... | 27 |
| 22. Olguların diabet sürelerine göre CO difüzyon testi sonuçları (Şekil 6)..... | 28 |
| 23. Olguların Retinopati, Nefropati birlikteliği (Tablo 17)..... | 29 |
| 24. Olguların Retinopati, Nefropati birlikteliği (Şekil 7)..... | 29 |
| 25. Olguların Retinopati varlığına göre SFT sonuçları (Tablo 18)..... | 30 |

| | |
|---|----|
| 26. Olguların Retinopati varlığına göre CO diffüzyon testi sonuçları (Tablo 19) | |
| | 30 |
| 27. Olguların Retinopati varlığına göre CO diffüzyon testi sonuçları (Şekil 8) | |
| | 31 |
| 28. Olguların Nefropati varlığına göre SFT sonuçları (Tablo 20)..... | 31 |
| 29. Olguların Nefropati varlığına göre CO diffüzyon testi sonuçları (Tablo 21) | |
| | 32 |
| 30. Olguların Nefropati varlığına göre CO diffüzyon testi sonuçları (Şekil 9) | |
| | 32 |

TEŞEKKÜR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tez çalışmam esnasında yardım, destek ve katkılarından yararlandığım, başta tez danışmanım, hocam ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Yalçın KEPEKÇİ, rahmetle andığım Sayın Prof. Dr. Osman UÇARER olmak üzere, olguların saptanmasında ve laboratuvar tetkiklerinin gerçekleştirilmesi ve değerlendirilmesinde emeklerini esirgemeyen Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Ayten FİLİZ'e, Öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Öner DİKENSOY'a, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Nejat YILMAZ'a, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Kıvanç GÜNGÖR'e, Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ali İhsan BOZKURT'a, Biyokimya Asistanı Sayın Şahin KILINÇER'e, Göğüs Hastalıkları Laboratuvarı'nda çalışan hemşire Emine YILMAZ'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim üyeleri Sayın Yrd. Doç. Dr. Vahap OKAN, Yrd. Doç. Dr. Fikret DEMİRCİ, Yrd. Doç. Dr. Mustafa ARAZ ve asistan arkadaşlarıma en içten saygı ve şükranlarımı sunarım.

KISALTMALAR

| | |
|----------------|--|
| ABD | : Amerika Birleşik Devletleri |
| ADA | : American Diabetes Association |
| CO | : Karbon Monoksit |
| DCCT | : Diabetes Control and Complications Trial |
| DLCO | : Karbon Monoksit Gaz Transferi |
| DLCO/VA | : Akciğer hacmi ile düzeltilmiş DLCO |
| DM | : Diabetes Mellitus |
| FEV1 | : 1. Saniye Zorlu Ekspiratuar Hacim |
| FVC | : Zorlu Vital Kapasite |
| GFR | : Glomerül Filtrasyon Hızı |
| İBDM | : İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus |
| İBODM | : İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus |
| KKH | : Koroner Kalp Hastalığı |
| MODY | : Gençlerde Erişkin Tipi Diabet |
| LADA | : Erişkinlerde Latent Otoimmün Diabet |
| NDDG | : National Diabetes Data Group |
| NPDR | : Nonproliferatif Diabetik Retinopati |
| PAS | : Periodic Acid Schiff |
| SFT | : Solunum Fonksiyon Testleri |
| TLC | : Total Akciğer Kapasitesi |
| VC | : Vital Kapasite |
| WHO | : Dünya Sağlık Örgütü |

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) 2000 yıldan daha uzun bir süre önce tanımlanan, kronik hastalıklar içinde bir prototip teşkil eden ve ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer alan bir hastalıktır. Hastalığın kronik olması ve zamanla birçok komplikasyonlara yol açması, toplum içinde ekonomik ve sosyal problemlerle birçok sakatlığa yol açmaktadır. Komplikasyonların bir kısmı akut metabolik komplikasyonlar olup diğerlerini ise kronik komplikasyonlar teşkil etmektedir. Kronik komplikasyonlar başlıca mikrovasküler, makrovasküler komplikasyonlar ve diabetik nöropatidir.

Mikrovasküler komplikasyonlardan bahsedilirken daha çok diabetik nefropati ve diabetik retinopatiden bahsedilir. Bu iki komplikasyon birbirlerinden bağımsız veya birlikte, diğer komplikasyonlar da dahil edilerek birçok kez değerlendirilmiştir. Nefropati varlığı proteinüri ile değerlendirilmiş, retinopati ise retinadaki kapillerlerde, makülada ve retinanın kendisinde meydana gelen patolojilerle değerlendirilmiştir. Ancak diabetin pulmoner mikrovasküler komplikasyonlarından klinik olarak çok anlamlı sonuçlar doğurmadığı için pek bahsedilmemiştir.

Akciğer çok geniş bir kapiller ağa sahiptir. Dolayısıyla meydana gelen mikrovasküler olaylardan en fazla etkilenmesi gereken organlardandır. Yapılan hayvan deneylerinde ve postmortem insan incelemelerinde pulmoner kapillerlerde bazal lamina kalınlaşması ve alveoler epitellerde kalınlaşma saptanmıştır. Bunun laboratuvar olarak anlamlılığını göstermek üzere Solunum Fonksiyon Testleri (SFT) ve Karbon Monoksit (CO) diffüzyon testi diabetli hastalara uygulanmış, bazı çalışmalarda anlamlı azalmalar saptanmıştır.

Yapılan çalışmalar daha çok İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus (İBDM) vakalarında olmuş, çok az çalışmada İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus (İBODM) vakaları da çalışmaya alınmıştır. Araştırmacıların bir kısmı

İBDM vakalarındaki pulmoner patolojileri çocuklarda yada gençlerde meydana gelen diabete bağılı gelişme geriliğine yada pulmoner kollojen yapıdaki patolojilere bağlamışlardır. İBODM vakalarında saptanan anlamlı sonuçların ise obezite, sigara kullanımı gibi nedenlere bağlanabileceği düşünölmüştür. **Sadece İBODM vakalarını içeren, SFT ve CO diffüzyon testlerinin sonuçlarını etkileyebilecek durumları ekarte eden, diabetik nefropati ve diabetik retinopatiyi de değerlendiren pulmoner mikrovasküler komplikasyonları ve bunların diabetin diğere mikrovasküler komplikasyonlarıyla ilişkisini inceleyen, kapsamlı bir çalışma henüz yapılmamıştır.**

Bu çalışmada aşağıdaki amaçlara ulaşılmaya çalışılmıştır:

1. İBODM hastalarında akciğere hacimlerinde azalma ve pulmoner mikrovasküler komplikasyonların varlığını SFT ve CO diffüzyon testleri ile saptamak;
2. Varsa diabetik nefropati ve diabetik retinopati gibi diğere mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisini saptamak;
3. SFT ve CO diffüzyon testlerinin diabetin mikrovasküler komplikasyonlarını değerlendirmek açısından göz muayenesi ve proteinüri bakılması gibi kullanılıp kullanılmayacağını öğrenmek;
4. Tüm bu mikrovasküler komplikasyonların diabet süresi, uygulanan tedavi ve glisemik kontrolle ilişkisini belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

DM, insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği yada insülin direnci ile oluşan, hiperglisemi ve ona ait semptomlarla kendisini gösteren, karbohidrat, yağ ve protecin metabolizması bozuklukları ile karakterize bir hastalıktır. Etyopatogenezele ilgili yapılan araştırmalar hastalığın heterojen, hiperglisemi ile karakterize birçok durumu içeren bir sendrom olduğunu göstermiştir (1). İlk defa 2000 yıl önce tanımlanan diabet en sık görülen endokrin hastalıktır (2,6).

1921 yılında insülinin keşfi ve kullanıma geçmesiyle diabet hastalarının kaderi değişmiş ve yaşam süreleri uzamıştır (2). Ancak, diabet; kronik, morbiditesi ve mortalitesi yüksek, insan vücudunun hemen tüm organlarını etkileyen sinsi bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) insanların doktora gitmesine yol açan en sık dördüncü sebeptir (4).

Genetik faktörler ve etnik kökenin önemli rol oynadığı diabet pima yerlilerinde 35 yaş üzerinde %50 oranında görülmektedir (9). 1991 yılında ABD'de yapılan bir araştırmada toplumda %5-6 oranında bir kesimin diabetli olduğu, ABD'de yaklaşık 14 milyon diabetli yaşadığı tespit edilmiştir. Yine aynı yıl, son bir yılda 150.000'den fazla insanın bu hastalık yüzünden kaybedildiği ve toplum geneline göre bu hastaların ölüm riskinin 20 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (15).

Daha önce World Health Organisation (WHO) ve National Diabetes Data Group (NDDG) tarafından belirlenmiş olan DM tanısı 1997 yılında American Diabetes Association'ın (ADA) sponsorluğunu yaptığı bir Expert Committee tarafından son gelişmeler ışığında modifiye edilmiştir. Buna göre tablo 1'deki kriterlere sahip hastalar diabetik kabul edilmiştir (3).

DM sınıflandırması değişik komite ve örgütlerce farklılıklar göstererek hazırlanmıştır. Bunlar içinde klinik sınıflandırmalara bakacak olursak dünyada en çok kabul gören sınıflandırma WHO tarafından hazırlanmış olandır (1). Bu

sınıflandırma tablo 2.'de gösterilmiştir. Etyolojik olarak bir sınıflandırma yapmamız gerekirse ADA sponsorluğunda Expert Committee tarafından son gelişmeler ışığında hazırlanan rapordaki sınıflandırma (Tablo 3.) oldukça kapsamlıdır (3).

Tablo 1. DM tanısında kullanılan kriterler

| |
|--|
| <p>1. DM semptomlarına ek olarak rastgele ölçülen plazma glikoz konsantrasyonunun 200 mg/dl'ye eşit veya daha fazla olması. (Rastgele son yenilen yemeğin saatine bakılmaksızın günün herhangi bir saatinde anlamındadır. DM'un klasik semptomları poliüri, polidipsi, ve açıklanamayan kilo kaybıdır.)</p> <p style="text-align: center;">veya</p> <p>2. Açlık plazma glikoz konsantrasyonunun 126 mg/dl'ye eşit yada büyük olması. (Açlık son 8 saatte hiç kalori alınmamasıdır.)</p> <p style="text-align: center;">veya</p> <p>3. Bir OGTT (Oral Glikoz Tolerans Testi) esnasında 2. Saat plazma glikoz konsantrasyonunun 200 mg/dl'ye eşit veya büyük olması.(Test WHO tarafından tariflenen şekilde yani 75g. anhidroz glikoz su içinde karıştırılıp içirilerek yapılmalıdır.)</p> |
|--|

DM ölüm dışında diğer komplikasyonları açısından da hastalıklar arasında ilk sıralarda yer almaktadır. ABD'de çalışan kesimde körlüğün, son dönem böbrek yetmezliğinin, nontravmatik amputasyonların en sık nedeni ve koroner arter hastalığının en büyük risk faktörlerinden biri diabetir (4,15).

Tüm sistemleri tutabilen DM akut ve/veya kronik birçok komplikasyona yol açabilmektedir. Akut metabolik komplikasyonlar acil müdahale gerektirmekte aksi taktirde ölümle sonuçlanabilmektedir. Diabetik ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar koma, hipoglisemi başlıca akut metabolik komplikasyonlardır. Kronik komplikasyonlar arasında diabetik nefropati, retinopati, nöropati ve diabetik ayak önemli yer tutarken akla gelebilecek her sisteme ait şikayetler ve tedavi gerektirecek patolojilerle hastalar karşımıza çıkabilir (4).

Tablo 2. WHO tarafından önerilen DM sınıflandırması

| |
|--|
| <p>A. Primer (idiopatik) DM:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. İnsüline bağımlı veya Tip 1 DM (İBDM) 2. İnsüline bağımlı olmayan veya Tip 2 DM (İBODM), subtipleri <ol style="list-style-type: none"> a. Sendrom X b. MODY (genç erişkin tip DM) c. LADA (erişkin latent otoimmün DM, Tip 1 1/2 DM) d. Malnütrisyonla ilişkili DM <ol style="list-style-type: none"> 1. Fibrokalkülöz pankreatik DM 2. Protein yetersizliğine bağılı DM <p>B. Sekonder DM</p> <p>C. Gestasyonel DM</p> <p>D. Bozulmuş glikoz toleransı</p> <p>E. Sınıflanamayan tipler</p> |
|--|

Diabetik Nefropati : İlk defa Kimmelstiel ve Wilson tarafından tanımlanan diabetik nefropati, diabetin önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir (1). Morbidite ve mortaliteyi gözle görülür şekilde arttırmaktadır. ABD’de diabeti olan son dönem böbrek hastalığı nedeniyle tedavi gören hastaların büyük kısmını İBODM oluşturmaktadır (5,13,19). Nefropati sıklığı etnik gruplara göre değişmekle birlikte %15-60 sıklıkta görülmektedir. Pima yerlilerinde en fazla sıklıkta, Avrupalılarda en düşük sıklıkta rastlanmaktadır. Diğer komplikasyonlarda olduğu gibi nefropatide de genetik faktörler önemlidir, çünkü bazı ailelerde çok sayıda diabetli hasta olmasına rağmen nefropati nadir görülürken, bazı ailelerde %80’e varan oranda diabetik nefropati ortaya çıkmaktadır (6,13). Bununla birlikte nefropatinin açık belirtileri 10 yıldan önce nadir olarak görülür (27).

Tablo 3. DM'un etyolojik sınıflandırması

| |
|--|
| 1. Tip 1 DM (beta hücre yıkımı, genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açıyor) |
| A. İmmunite kaynaklı |
| B. İdiopatik |
| 2. Tip 2 DM (insülin direnci baskın olmakla birlikte hafif insülin eksikliğinden, insülin eksikliği baskın olmakla birlikte insülin direncide bulunan şekle kadar değişebilir) |
| 3. Diğer spesifik tipler |
| A. Beta hücre fonksiyonu genetik defektleri |
| 1. Kromozom 12, HNF-1alfa (MODY3) |
| 2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY2) |
| 3. Kromozom 20, HNF-4alfa (MODY1) |
| 4. Mitokondrial DNA |
| 5. Diğerleri |
| B. İnsülin fonksiyonlarında genetik defektler |
| 1. Tip A insülin direnci |
| 2. Leprechaunizm |
| 3. Rabson-Mendenhall sendromu |
| 4. Lipoatrofik diabet |
| 5. Diğerleri |
| C. Egzokrin pankreas hastalıkları |
| 1. Pankreatitler |
| 2. Travma/pankreatektomi |
| 3. Neoplazi |
| 4. Kistik fibrozis |
| 5. Hemokromatozis |
| 6. Fibrokalkülöz pankreatopati |
| 7. Diğerleri |
| D. Endokrinopatiler |
| 1. Akromegali |
| 2. Cushing sendromu |
| 3. Glukagonoma |

Tablo 3. DM'un etyolojik sınıflandırması (Devam)

| |
|---|
| 4. Feokromasitoma |
| 5. Hipertiroidi |
| 6. Somatostatinoma |
| 7. Aldesteronoma |
| 8. Diğerleri |
| E. İlaç veya kimyasal maddeler |
| 1. Vacor |
| 2. Pentamidine |
| 3. Nikotinik asit |
| 4. Glikokortikoidler |
| 5. Tiroid hormonu |
| 6. Diazoksit |
| 7. Beta adrenerjik agonistler |
| 8. Tiyazidler |
| 9. Dilantin |
| 10. Alfa İnterferon |
| 11. Diğerleri |
| F. Enfeksiyonlar |
| 1. Konjenital rubella |
| 2. Sitomegalovirus |
| 3. Diğerleri |
| G. Az görülen immun kaynaklı diyabet |
| 1. Stiff-man sendromu |
| 2. Anti insülin reseptör antikolları |
| 3. Diğerleri |
| H. Bazen diyabetle birlikte seyreden diğer genetik sendromlar |
| 1. Down sendromu |
| 2. Klinefelter sendromu |
| 3. Turner sendromu |
| 4. Wolfram sendromu |
| 5. Friedrich ataksisi |

Tablo 3. DM'un etyolojik sınıflandırması (Devam)

| |
|---------------------------------|
| 6. Huntington koresi |
| 7. Laurence-Moon-Biedl sendromu |
| 8. Myotonik distrofi |
| 9. Porfiri |
| 10. Prader-Willi sendromu |
| 11. Diğerleri |
| 4. Gestasyonel DM |

Patolojik olarak diffüz ve nodüler olmak üzere iki farklı şekilde seyredebilir. Sık görülen diffüz tipte glomerül bazal membranda genişlemeyle birlikte yaygın mezenjial kalınlaşma saptanır. Nodüler tipte ise glomerül kümelerinin periferinde PAS pozitif madde birikimi olur. Genel olarak diabet hastalarında tüm böbrek hacmi artmıştır. Başlangıçta Glomerül Filtrasyon Hızı'ndaki (GFR) yükselme de bu sebeptir. Bunlara ek olarak afferent ve efferent arteriollerde hyalinizasyon, Bowman kapsülünde damlalar ve glomerül tıkanması gözlenebilir (6,16). Yapılan çalışmalar idrarla normalin üstünde atılan albuminin yani mikroalbuminürinin saptanmasının klinik renal hastalığın başlayacağını önceden belirlenmesinde önemli rolü olduğunu göstermiştir (5). İBODM'li hastalarda erken dönemde idrarla albumin atılımının artması fonksiyonel olabilir, ancak tanı yeni konulmasına rağmen diabetik nefropatiye ait yapısal renal hasar gösterilen hastalar da saptanmıştır (7). Mikroalbuminüri döneminde tespit edilen hastaların diabetik renal hastalıklarının tedavi ile geri döndürülebilir dönemde veya ilerlemelerinin yavaşlatılabileceği bir dönemde oldukları gösterilmiştir (5). Hatta diabetik bir hayvandan alınan böbreğin normal bir hayvana transplantasyonu ile patolojik lezyonların geri döndüğü saptanmıştır (16).

Albuminüri düzeyi 30 mg/gün altında ise normal, 30-300 mg/gün arasında ise mikroalbuminüri, 300 mg/gün üzerinde ise açık proteinüri yada makroalbuminüri olarak değerlendirilir (6,10). İdrarda artmış albumin atılımı diabetik renal hastalığın önemli bir göstergesidir (12,13).

Hem İBDM ve hemde İBODM'li hastalarda düşük düzeylerdeki mikroalbuminüri (30-40 mg/gün) ile birlikte glomerül anormalliği saptanamamıştır, oysa mikroalbuminürinin artmış olduğu hastalarda mezenjium

hacminde artış, GFR’de hafif bir azalma ve kan basıncında artış saptanabilmiştir (16).

İBODM ve İBDM hastaları nefropati açısından karşılaştırıldığında İBODM ileri yaşta ortaya çıktığı için ve bu hastalarda kardiovasküler mortalite daha fazla olduğu için diabetik nefropati riskinin daha düşük olduğu düşünülür (8,11). Oysa 15 yıl takip edilen her iki gruptaki hastalarda benzer oranda diabetik nefropati saptanmıştır (8). Gelecekte daha genç yaşta daha çok sayıda İBODM hastası olduğunda ve iskemik kalp hastalığı gibi diğer mortalite nedenleri azaldığında İBODM’ye bağlı renal hastalık çok daha fazla sayıda görülebilecektir (9,10). Renal hastalığa bağlı ölümler karşılaştırıldığında İBDM’de daha yüksek oranlar saptanır. Buna sebepte hastalığın erken yaşta başlaması, yaşam süresinin daha uzun olması ve diğer sebeplerden ölüm riskinin daha düşük olmasıdır (9).

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında nefropati gelişme hızı ve ilerlemesinin glisemik kontrol düzeyiyle bağlantılı olduğu saptanmıştır (16). Glisemik kontrolün iyi olmasının nefropatinin ilerlemesini engelleyici etkileri vardır (14,52). Düzeltilmiş glisemik kontrolün mikroalbuminüri riskini azalttığı saptanmıştır. HbA1c düzeylerinin yüksek seyrettiği hastalarda (özellikle %8.1 düzeyinin üzerinde) mikroalbuminüri riskinin hızla arttığı saptanmıştır (17,28). Ancak glisemik kontrol ile proteinüri arasında ilişki saptanmayan çalışmalar da yok değildir (11). Hiperglisemi dışında yaş, diabet süresi, HbA1c düzeyi, retinopati varlığı, kan basıncı yüksekliği, sigara kullanımı ve artmış LDL kolesterol düzeylerinin mikroalbuminüri riski üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (12,14,17). Ciddi veya uzamış egzersiz, kalp yetersizliği, ciddi esansiyel hipertansiyon ve üriner sistem enfeksiyonu intermittan proteinüriye yol açabilir (11). Diabetik nefropati gelişiminde hipergliseminin patogenetik rolü Tablo 4’de gösterilmiştir (16).

İBODM’de proteinüri artan mortalitenin göstergesidir (24,25). Proteinürisi olmayan İBODM’li hastalarda mortalite diabetik olmayan kişilerden farklı değildir oysa proteinürisi olan İBODM hastalarında mortalite proteinürisi olmayanlara oranla 3.5 kat yüksek bulunmuştur (13,22). Proteinüri nefropatinin göstergesi olması dışında kardiovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli bir göstergedir (10,11). Kardiovasküler hastalık öyküsüne sahip bir aileye mensup diabetik hastalarda nefropati riskinin daha yüksek olduğu ve nefropatili

diabetik hastalarda kardiovasküler hastalığın daha sık olduğu saptanmıştır (16,20,21). Belkide diabet Koroner Kalp Hastalığı (KKH) riskini arttıracak özelliklere sahip hastalarda daha sık görülmekte, bu birliktelik o yüzden meydana gelmektedir. Ancak bir çalışmada aksi sonuçlar elde edilmiştir. İdrar albumin düzeyleri koroner kalp hastalığı bulunan İBODM'li bireylerde KKH bulunmayanlara göre daha yüksek bulunmamıştır (7).

Tablo 4. Diabetik Nefropatide Hipergliseminin Patogenetik Rolü

| |
|---|
| 1. Proteinin nonenzimatik glikasyonu |
| 2. Anormal poliol metabolizması |
| 3. Glukoz toksisitesi |
| 4. Glukozun yol açtığı growth faktör gen ekspresyonu |
| 5. Artmış sodyum reabsorpsiyonu |
| 6. Artmış Protein Kinaz C aktivitesi |
| 7. Artmış sitotoksin üretimi |
| 8. Ekstraselüler matriksteki değişiklikler |
| 9. Hücre döngüsü ve proliferasyon hızındaki bozukluklar |
| 10. Hücre membranının anyonik şarjının azalması |
| 11. Anormal lipid metabolizması |
| 12. Anormal katyon transportu |

Hipertansiyon diabetten bağımsız olarak benign glomerüler skleroza ve mikroalbuminüriye yol açabilir (14). Kan basıncı yüksekliği proteinüri için bir risk faktörüdür, tedavisi ile nefropati hızı azalmakta ve her iki diabettede albuminüri azalmaktadır (9). Bununla birlikte bazı çalışmalarda hipertansiyon ve proteinüri arasındaki bu ilişki gösterilememiş, yalnızca albuminüri olan bireylerde hipertansif olanlarda olmayanlara oranla albuminüri miktarının daha fazla olduğu saptanmıştır (7,11). Hipertansiyonun; tespit edilemeyen bir dönemde erken nefropatinin bir sonucu mu, yoksa renal hasardan önce bulunup hasara mı yol açtığı tam olarak bilinmemektedir (9,19).

Yine yapılan çalışmalarda insülin direnci ve diabetik nefropati birlikteliğinin anlamlı düzeyde olduğu, diabetik nefropati patogeneğinde insülin direncinin de rolü olabileceği saptanmıştır (16).

Son olarak genetik faktörler ve genler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmaktadır. Gelecekte diabetik nefropati patogenezi bu çalışmalarla daha iyi aydınlatılabilecektir (16).

Diabetik Retinopati: Hemen hemen tüm diabetlilerde, eninde sonunda ortaya çıkan, görmeyi tehdit eden, iyi tanımlanmış kronik bir göz hastalığıdır (31). ABD’de çalışanlar arasında en çok görülen körlük nedeni diabetik retinopatidir (31,33). Körlük normal popülasyona göre diabet hastalarında 29 kat daha fazla görülmektedir. İBDM’li hastalarda daha sık ve daha ciddi diabetik komplikasyon riski vardır. Ancak, İBODM hastaları daha çok sayıda olduğu için onlarda daha fazla görme kaybı görülmektedir (31).

Diabetik retinopatide erken subklinik anormallikler vasküler permeabilite artışı, kan akımı artışı ve bazal membran kalınlaşmasıdır. Klinik olarak en erken bulgu mikroanevrizmadır. Daha sonra lipidden zengin proteinlerin damar dışına çıkışı ile sert eksudalar oluşur. Sonunda kapiller oklüzyon meydana gelmekte ve retinal iskemi oluşmaktadır. Bu preproliferatif dönemin en önemli bulgusudur. Daha sonra yeni damar oluşumu tetiklenmekte ve proliferasyon başlamaktadır (26).

Diabetik Retinopati 5 evrede incelenebilir (Tablo 5) (1). Ancak, bu tabloda kullanılan Background ve Preproliferatif Diabetik Retinopati terimleri artık fazla tercih edilmemektedir çünkü, bunlar Nonproliferatif Diabetik Retinopati’nin (NPDR) genel düzeylerini yada dönemlerini göstermekte, hastalığın progresyonu ile yakın birliktelik göstermemektedir. Bunun yerine hastalığın ilerlemesi ile daha yakın birliktelik gösteren NPDR’nin değişik düzeyleri kullanılmaktadır (Tablo 6) (31).

Tablo 5. Diabetik Retinopati Evreleri

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Background Diabetik Retinopati 2. Preproliferatif Diabetik Retinopati 3. Proliferatif Diabetik Retinopati 4. Diabetik Makülopati 5. İleri diabetik göz hastalığı |
|---|

Tablo 6. Diabetik Retinopati Evreleri

| Evre | Klinik Bulgular |
|---|---|
| Erken evreler Hafif NPDR | Retinal vasküler mikroanevrizmalar ve leke tarzında kanamalar, artmış vasküler permeabilite, atılmış pamuk manzarası |
| Orta evreler Orta Ciddi Çok ciddi NPDR | Venöz çeperde değişiklikler İntraretinal mikrovasküler anormallik Retinal kapiller kaybı Geniş intraretinal hemoraji ve Mikroanevrizmalar |
| İlerlemiş evreler Proliferatif Diabetik Retinopati | Optik diskte neovaskülarizasyon Optik disk dışında neovaskülarizasyon İriste neovaskülarizasyon Preretinal ve vitreus kanamaları Fibrovasküler proliferasyon Retinal çekilme, yırtıklar ve ayrılma |

Diabet süresi ile retinopati arasındaki doğru orantı bir çok çalışmada görülmektedir (33,34). Navajo ve Hopi yerlilerinde yapılan bir çalışmada 10 yıl ve üzerinde diabet süresi bulunanlarda %57 oranında retinopati saptanmıştır. Diğer toplumlarda yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında diabet süresi ve retinopati arasında benzer ilişki olduğu gösterilmiştir (29). Hastalığın başlangıcından 20 yıl sonra İBDM'li vakaların tamamında, İBODM'li vakaların ise %60'ından fazlasında bazı derecelerde retinopati görülmektedir (33).

Diabetik retinopati oluşması için diabet süresi dışında; glukoz kontrolü, hipertansiyon, tedavi tipi, puberte ve hamilelik diğer risk faktörleridir (32,36). Bu risk faktörlerinden birine yada birkaçına sahip olanlarda daha ciddi retinopati mevcuttur (32). İlk tespitite retinopati ne kadar ciddi ise görme kaybına kadar

ilerlemesi o kadar çabuk ve sıktır (33). İnsülin tedavisi alanlarda retinopati daha sık görülmüştür. Bazı araştırmacılar bunu insülin tedavisi alanlarda hastalığın daha ciddi olmasına bağlamış, bazıları ise insülinle glisemik kontrolde ani düzelmelerin kan akımını hiperglisemi ile sürdüren retinanın perfüzyonunu bozduğunu buna bağlı geçici bir kötüleşme olduğunu ancak ilerlemediğini savunmuşlardır (32,36).

Glukoz kontrolü kötü olanlarda, yani HbA1c düzeyi yüksek olan hastalarda retinopati gelişimi ve proliferatif retinopatiye gidiş anlamlı şekilde artmış olarak bulunmuştur (34). Sistemik glisemik kontrolün düzeltilmesiyle retinopati oluşumunun geciktirildiği ve ilerlemesinin yavaşlatıldığı saptanmıştır (31). Glisemik kontrolü iyi olanlarda, özellikle HbA1c düzeyleri %8'in altında olanlarda retinopati anlamlı düzeyde az bulunmuştur (1,28). Ancak İBODM'li hastalarda retinopati gelişmesi ve ilerlemesinde hipergliseminin rolü tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (34).

Tedavide yüksek kan basıncının ve yüksek lipid düzeylerinin düzeltilmesi gliseminin düzeltilmesi kadar gereklidir, çünkü yüksek kan basıncı maküler ödeme, yüksek lipid düzeyleri ise retinada sert eksudalara yol açmaktadır (33). Yukarıda bahsedilen risk faktörleri dışında retinopati ve nefropati arasında anlamlı bir birliktelik mevcuttur (18,29,33). Albuminürisi olanlarda daha ciddi retinopati saptanmıştır (32). Albuminüri veya retinopatinin herhangi birinin varlığında diğerinde birlikte bulunması 2.5-3.5 kat daha fazla sıklıkta görülmektedir (30). İlk tespitinde açık proteinüri varlığı proliferatif diabetik retinopati gelişimi için anlamlı bir risk faktörüdür. Bazı çalışmalarda mikroalbuminüri döneminde bile bu riskin yüksek olduğu saptanmıştır (35).

Diabetin Pulmoner Mikrovasküler Komplikasyonları ve Akciğer Volumlerine Etkisi: DM bilindiği üzere makro ve mikrovasküler olmak üzere bir çok organ üzerinde komplikasyonlar meydana getirmektedir. Retinopati ve nefropati morbidite ve mortaliteyi önemli düzeyde etkileyen iyi açıklanmış komplikasyonlardır. Ancak bunlar dışında vücudun diğer bütün sistemleri ve organları da aynı hastalığın tehdidi altındadır. Akciğer geniş kapiller ağı ve anlamlı miktarda bağ dokusu ile hedef organlardan biridir (41). Diabetik insan akciğerinde de diğer organlardakine benzer belirgin patolojik mikroanjiyopati bulguları vardır (36). Yakın zamanda İBDM'li son dönem böbrek yetmezliği

olan hastalarda diğer sebeplerden dolayı böbrek yetersizliğine girenlerde görülmeyen restriktif pulmoner fonksiyon değişiklikleri saptanmıştır (46,54).

Diabetin pulmoner komplikasyonları histopatolojik olarak hayvan çalışmaları ve otopsi raporlarından elde edilmiştir (41). Streptozotocin'le diabetik yapılan farelerde pnömositlerde ve bronşioleler epitelde anormallikler saptanmıştır ve insanlardaki değişikliklerle benzerlik görülmüştür (39,48,50). Buna göre pnömositlerde anormallikler gelişmekte, bağ dokusu proteinlerinde değişiklikler olmakta, hem alveoler epitelde hemde kapiller bazal membranda kalınlaşma olmaktadır (39,40,41,48,55).

Kollojen insan akciğerinde en çok bulunan proteindir. Akciğer yapısı ve fonksiyonlarını belirlemede önemli bir proteindir. Kollojenler arasındaki karşılıklı bağlar yapıya sağlamlık verir. Kollojen ve elastinin karşılıklı bağları akciğerin elastikliği açısından önemlidir (45). Kollojenin kalitatif ve kantitatif anormallikleri restriktif akciğer hastalığına yol açabilir (46,49). Deneysel diabetlilerde sert kollojen artışı ve artmış karşılıklı bağlar gösterilmiştir (45). Biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel kollojen ve elastin anormalliklerine dair kanıtlar İBDM'li hastalarda giderek artmaktadır. Gerçekten de renal glomerülün kapiller bazal membranı, alveoler bazal lamina ve iskelet kası kapillerleri muhtemel kollojen artışına bağlı kalınlaşmıştır (39). Nonenzimatik glikozilasyon sonucunda kollojen proteinlerinde meydana gelen değişiklik yada damar tutulumu sonucu diabetik komplikasyonların ortaya çıktığı sanılmaktadır (37,41,54).

Akciğer hacimlerinde meydana gelen değişiklikler SFT ile değerlendirilmiş, pulmoner mikrovasküler komplikasyonlar ise CO diffüzyon testi ile değerlendirilmeye çalışılmıştır. Akciğer hacimlerinde azalma normal bireylerle diabet hastalarını karşılaştıran birçok çalışmada gösterilmiştir (36,55,56,57). Bazı çalışmalarda 1. Saniye Zorlu Ekspiratuar Hacim (FEV1), Vital Kapasite (VC) ve Total Akciğer Kapasitesi'nde (TLC) azalma saptanmıştır (36). Bazı çalışmalarda yalnızca FEV1 ve Zorlu Vital Kapasite'de (FVC) azalma görülmüştür (37,41,44,45). Tek başına TLC yada FVC'de değişikliklerin bulunduğu çalışmalar da yayınlanmıştır (43,46,54). Zıt olarak, bazı çalışmalarda ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (38,39,40). Çalışmaların büyük kısmı İBDM

vakalarında yapılmıştır. Hastalığın çocuk yaşta yerleşmesine bağlı gerek toraks duvarında, eklem bölgelerinde gereksede akciğer bağ dokusunda ve yapısal proteinlerinde meydana gelen değişikliklerin bu anormal sonuçların sebebi olduğu düşünülmüştür. Ayrıca eklem hareket kısıtlılığı ve sigara kullanımı sonucu da akciğer hacimlerinde azalma olabileceği savunulmuştur (36,41). Akciğer fonksiyonlarında azalma insülinle tedavi edilen diabetiklerde daha belirgindir, bu da diabetin ciddiyetiyle akciğer fonksiyonlarında azalmaya yol açan etkisi arasında anlamlı bir birliktelik olduğunu göstermektedir (37). Anormallik bulunamayan çalışmalarda sonuçlar deneklerin diabet sürelerinin kısa olmasına, yaşlarının küçük olmasına, ırk, cinsiyet ve ölçüm tekniklerinde farklılığa bağlanabilir (36,39). Bazı yazarlar İBDM vakalarında SFT’de meydana gelen değişiklikleri serum alfa-1 proteaz inhibitör aktivitesindeki anormalliğe bağlamaktadır (41).

Retinopati, nefropati veya nöropati saptanan vakalarda SFT sonuçları komplikasyonsuz diabetiklerden farklı değildir (39,41). Bazı çalışmalarda glisemik kontrolün pulmoner fonksiyonlar üzerine etkisi bulunamamıştır (39,42,43,47). Ancak, aksini iddia eden yayınlarda bulunmaktadır (46).

CO Diffüzyon Testi alveolokapiller bariyerdeki değişikliklere ve kapillerdeki kan volümüne bağlı olarak değişir, bu sebeple pulmoner kapiller hasarı gösteren noninvaziv bir metod olarak kullanılabilir (40). Ancak pulmoner vasküler basıncın düşük olması pulmoner kapillerde çok az bir değişikliğe yol açar (40). Bu da diabetik hastalarda mikroanjyopatiyi göstermek için kullanılan CO Diffüzyon Testi’nin sensitivitesini azaltır. Literatürdeki tartışmalı sonuçların açıklaması belkide budur (40). Bazı çalışmalarda sağlıklı kişilere oranla diabetik hastalarda CO diffüzyonu azalmış olarak bulunmuş, ancak anlamlı bir fark bulamayan çalışmalar da olmuştur (47,56). Ancak bu çalışmalarda diğer diabetik komplikasyonların varlığı değerlendirilmemiştir (36). Sensitiviteyi arttırmak için postür bağlantılı diffüzyon kapasitesi ölçümü yapılmaktadır. Supine pozisyonda CO diffüzyonunda artış saptanmaması pulmoner kapiller yatağın kompliansında azalmaya bu da diabetik mikroanjyopatiye bağlanabilir(40). Diabetli hastalarda pulmoner disfonksiyonu açıklayan ve en çok üzerinde durulan patogenetik mekanizma nonenzimatik glikolizasyonun yol açtığı akciğer bağ dokusu değişiklikleridir (55). Bunun dışında CO diffüzyonundaki değişimi açıklayıcı bir

mekanizma olarak HbA1c'nin CO'e afinitesindeki değişiklik öne sürülmüş ancak bununla ilgili yeterli bilgiye henüz ulaşılammıştır (36).

Mikroalbuminürik diabetiklerde ortalama CO diffüzyonu, mikroalbuminürik olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur, buda İBDM vakalarında CO Diffüzyon Testinin generalize mikrovasküler hastalığın bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir (38,41,46,47,50). Bir diğer çalışmada aerobik çalışma kapasitesi nefropati gelişen hastalarda kontrol grubuna ve nefropati gelişmeyen gruba göre azalmış bulunmuştur (52). Muhtemelen aynı genetik, metabolik ve diğer etkenler glomerüler permeabiliteyi ve pulmoner gaz diffüzyonunu bozmaktadır (41). Retinopati ve CO diffüzyon bozukluğu arasında anlamlı bir birliktelik bulan yada aksini iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır (41,42,44).

Yukarıda da değinildiği üzere diabetin mikrovasküler komplikasyonları arasında bir birliktelik saptanmıştır. Ancak, akciğer gibi çok geniş kapiller ağa sahip bir organ özellikle İBODM vakalarında yeterince incelenmemiş, diğer mikrovasküler komplikasyonlarla birlikteliği ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmemiştir. Bu çalışmanın amacı İBODM hastalarında diabetin yarattığı pulmoner hasarı göstermek, nefropati ve retinopati gibi diğer mikrovasküler komplikasyonlarla varsa birlikteliğini saptamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Olgu Seçimi:

Çalışmamıza Mayıs 1998 ile Aralık 1998 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran yaşları 35 ile 62 arasında değişen (ortalama $48,83 \pm 7,24$) ve vücut kitle indeksi 20-32 kg/m² arasında bulunan (ortalama $26,64 \pm 3,05$), sistemik arteriyel kan basıncı 140/90 mmHg'nın altında saptanan, İBODM tanısı almış 55 hasta (38 Bayan, 17 Erkek) alındı.

Hastaların detaylı anamnezleri alındı ve buna göre diabetes süreleri belirlendi. Ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldıktan sonra, P-A akciğer grafileri ve elektrokardiografileri ile akciğer ve kardiyak durumları değerlendirildi. Olguların kan basınçları yatar pozisyonda, sağ koldan, onbeş dakikalık istirahat sonrasında Erka marka sfigmomanometre ile iki kez farklı zamanlarda ölçüldü.

Hastalarda tam kan sayımı, tam idrar tetkiki klasik yöntemlerle ölçülürken, kan üre azotu, kreatinin, total kolesterol değerleri Beckman Synchron CX5 1990 model otoanalizator ile ölçüldü. Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol ve trigliserid düzeyleri enzimatik metodlarla ölçüldü.

Glisemik Kontrol Değerlendirmesi:

HbA1c düzeyleri BIO-RAD DIAMAT cihazı ve orijinal kitleri kullanılarak, High Performance Liquid Chromatography (HPLC) tekniğiyle çalışıldı. HbA1c değerleri %8.1 veya altında olanlar retinopati ve nefropati açısından az riskli, diğerleri yüksek riskli diabetes hastaları olarak değerlendirildi (28).

Diabetik Nefropati Değerlendirmesi:

Albuminüri düzeyleri, Bohring Nephelometer 100 cihazıyla, immunokimyasal fixed time nephelometric metod kullanılarak çalışıldı. Çalışmada Bohring mikroalbumin kitleri kullanıldı. Bu metodla minimum 0.85 mg/dl, maksimum 29.8 mg/dl ölçüm yapılabilmektedir. İdrar kreatinini Technicon Dax 24

otoanalizatörü kullanılarak ve Jaffe alkaline picrate kinetic metodu kullanılarak çalışıldı. Sabah yapılan ilk idrardan sonra alınan spot idrar örneğiyle idrarda albumin ve kreatinin düzeyleri bakıldı. Bu yöntem 24 saatlik idrarda protein bakılması kadar güvenilir ve yararlı bir yöntemdir, hatta 24 saatlik idrar biriktirmede zorluk nedeniyle daha güvenilir bulunmaktadır (58,59,60). Sabah ilk idrardan sonraki spot idrarda bakılan albumin ve kreatinin düzeyleri sonucunda (5,10,27):

- 1- İdrar Albumin/Kreatinin oranı <30 mg/g olan hastalar normal
- 2- İdrar Albumin/Kreatinin oranı 30-300 mg/g olan hastalar mikroalbuminürik
- 3- İdrar Albumin/Kreatinin oranı >300 mg/g olan hastalar açık proteinüri olarak değerlendirilmiştir.

Diabetik Retinopati Değerlendirmesi:

Göz muayeneleri uzman bir oftalmolog tarafından hastaların, pupilleri dilate edilerek, oftalmoskopi ile değerlendirildi. Bulgular aşağıdaki şekilde derecelendirildi (29,34):

- 1- Diabetik retinopati yok
- 2- Nonproliferatif diabetik retinopati mevcut
- 3- Proliferatif retinopati mevcut.

Pulmoner Fonksiyonlar ve Diabetik Pulmoner Mikrovasküler Komplikasyonların Değerlendirmesi:

Hastaların SFT ve DLCO testleri "Sistem 2400 sulu tip spirometre cihazı" (Sensor Medics BV, 1989, Germany) ile yapıldı. Hastalara önce spirometre cihazı ile zorlu expirium yaptırılarak maximal expiratuvar hacimlerinden FVC, FEV1 ve VC'leri tespit edildi. Aynı seansta aynı cihazla tek nefes (Single Breath) diffüzyon testi yaptırılarak Karbon Monoksit gaz transferi DLCO ve Akciğer hacmi ile düzeltilmiş DLCO (DLCO/VA) kaydedildi. Solunum fonksiyon testlerinde %80 ve üzerindeki predikt değerler normal, %79 ve altındaki değerler hava akımı sınırlanması olarak değerlendirildi (53,63,64). DLCO ve DLCO/VA için %80 ve üzerindeki değerler normal, altındaki değerler diffüzyonda azalma olarak değerlendirildi (53,63,64).

Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

Obez kişilerde yapılan çalışmalarda, SFT değerlerinin 1.10 kg/cm'nin üzerinde Ağırlık (kg) / Boy (cm) oranına sahip aşırı obez kişilerde etkilendiği, sadece VC ve TLC değerlerinin azaldığı saptanmıştır. FEV1 ve FVC değerleri ise anlamlı olarak etkilenmemiştir. Yine, obez hastalarda kardiyak output artacağından dolayı pulmoner kan hacminin artacağı, buna bağlı olarakta DLCO ve DLCO/VA değerlerinin özellikle Ağırlık (kg) / Boy (cm) oranı 0.6 kg / cm ile 1.2 kg /cm

arasında olanlarda predikt edilenden yüksek bulunacağı gösterilmiştir (51).

Bilinen veya saptanmış pulmoner bir hastalık, nöromuskuler bir hastalık, toraks deformitesi ve sigara kullanımı SFT ve CO diffüzyon testi sonuçlarını etkileyebilir (36,37,42,44).

Bilinen veya saptanmış renal bir hastalığın olması, sigara kullanımı, hipertansiyon hikayesi albuminüri sonuçlarını etkileyebilir (30,36).

Bu bilgiler ışığında:

- 1- Ağırlık (kg) / Boy (cm) oranı 0.6'dan büyük olanlar
- 2- Bilinen veya saptanan pulmoner bir hastalığı olanlar
- 3- Bilinen veya saptanan renal bir hastalığı olanlar
- 4- Bilinen veya saptanan bir kalp hastalığı olanlar
- 5- Sigara kullananlar
- 6- Toraks deformitesi yada nöromuskuler bir hastalığı olanlar
- 7- Hipertansiyon öyküsü olan veya saptananlar çalışmaya alınmamıştır.

İstatistiksel Değerlendirme:

Çalışmamızda ikili gruplar halinde HbA1c düzeyleri, nefropati, retinopati, SFT ve CO diffüzyon testi sonuçları arasında ilişki arandı. İstatistiki yöntem olarak chi square testi kullanıldı. Sonuçlar ikişer kez gözden geçirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları, ağırlıkları, boyları, ağırlık (kg) / boy (cm) oranları, vücut kitle indeksleri ve cinsiyetleri Tablo 7.'de gösterilmiştir. Buna göre hastaların ortalama yaşları ($48,84 \pm 7,24$) (yıl), ortalama ağırlıkları ($68,80 \pm 10,24$) (kg), ortalama boyları ($160,71 \pm 6,80$) (cm), ortalama ağırlık (kg) / boy (cm) oranı ($0,43 \pm 0,05$), ortalama vücut kitle indeksleri ($26,56 \pm 3,00$) (kg/m^2)'dir.

Toplam 17 erkek, 38 bayan hasta çalışmaya dahil edilmiştir ve bunlardan 9 tanesi insülin kullanmakta, geride kalan 46 hasta ise oral antidiabetik kullanmaktadır. İnsülin kullanan hastalardan 1 tanesi 8 yıllık diabet, kalan 8 hasta ise 10 yıl ve üzeri diabet sürelerine sahiptir. Yine bu hastalardan 6 tanesinde nefropati ve 8 tanesinde retinopati saptanmıştır.

Tablo 7.

| | Yaş (yıl) | Ağırlık (kg) | Boy (cm) | Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2) | Ağırlık / Boy Oranı (kg/cm) |
|---------------|-----------|--------------|----------|--|---|
| Ortalama | 48,84 | 68,80 | 160,71 | 26,56 | 0,43 |
| Standart Hata | 7,24 | 10,24 | 6,80 | 3,00 | 0,05 |

Hastaların ortalama, BUN, Kreatinin, Total Kolesterol, Trigliserid, LDL-Kolesterol HDL-Kolesterol ve HbA1c değerleri Tablo 8.'de sunulmuştur. Buna göre ortalama BUN (mg/dl) ($15,84 \pm 5,82$), Kreatinin (mg/dl) ($0,82 \pm 0,17$), T. Kolesterol (mg/dl) ($215,35 \pm 45,93$), Trigliserid (mg/dl) ($215,85 \pm 136,57$), LDL-Kolesterol (mg/dl) ($131,13 \pm 35,20$), HDL-Kolesterol (mg/dl) ($41,05 \pm 11,28$), HbA1c ($\%9,51 \pm 2,33$) olarak saptanmıştır.

Tablo 8.

| | ORTALAMA | STANDART HATA |
|------------------------|----------|---------------|
| BUN (mg/dl) | 15,84 | 5,82 |
| KREATİNİN (mg/dl) | 0,82 | 0,17 |
| T. KOLESTEROL (mg/dl) | 215,35 | 45,93 |
| TRİGLİSERİD (mg/dl) | 215,85 | 136,57 |
| LDL-KOLESTEROL (mg/dl) | 131,13 | 35,20 |
| HDL-KOLESTEROL (mg/dl) | 41,05 | 11,28 |
| HbA1c (%) | 9,51 | 2,33 |

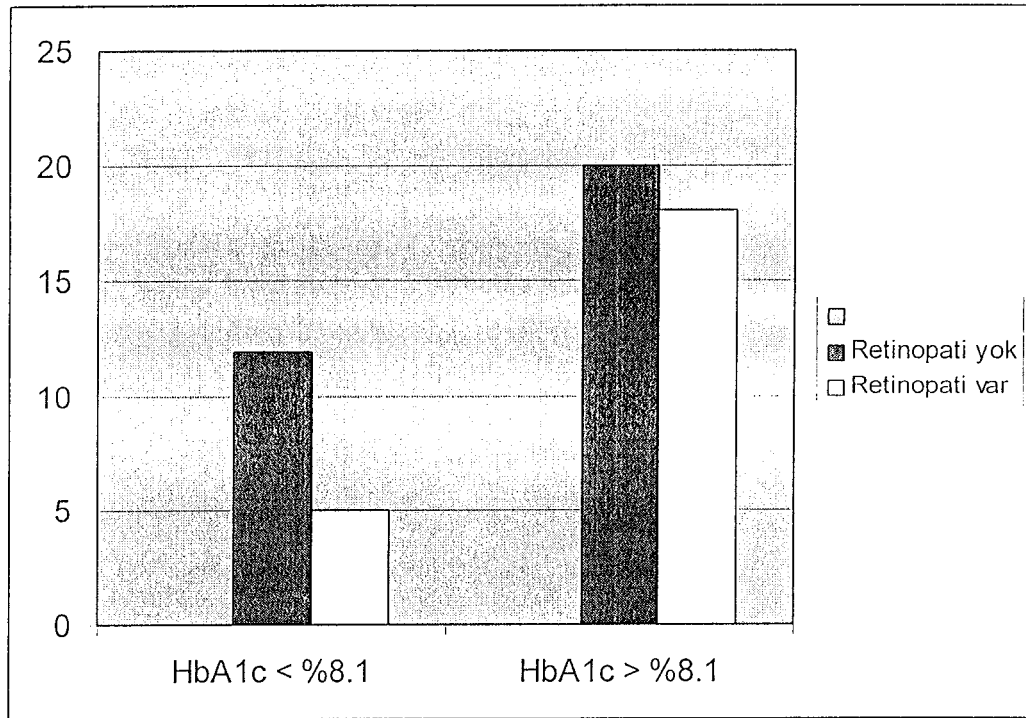
Hastalar HbA1c düzeylerine göre mikrovasküler komplikasyonlar açısından az riskli ($HbA1c \leq \%8,1$) ve çok riskli ($HbA1c > \%8,1$) olmak üzere iki gruba ayrıldığında, $HbA1c \leq \%8,1$ olan grupta bulunan 17 hastanın 12 tanesinde retinopati saptanmadı, ancak kalan 5 hastada mevcuttu. $HbA1c > \%8,1$ olan grupta ise 38 hasta bulunuyordu. Bunların 20 tanesinde retinopati saptanmazken, kalan 18 hastada bulunmuştu (Tablo 9). Hastaların HbA1c düzeyleri ile Retinopati komplikasyonu varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Ancak şekilde de görüldüğü üzere $HbA1c$ düzeyi $> \%8,1$ olan hastalarda retinopati görülme oranı, $HbA1c$ düzeyi $\leq \%8,1$ olanlara nazaran daha fazlaydı (Şekil 1).

Tablo 9.

| HbA1c | RETİNOPATİ | RETİNOPATİ |
|--------------|------------|------------|
| | YOK | VAR |
| $\leq \%8,1$ | 12 | 5 |
| $> \%8,1$ | 20 | 18 |

Nefropati açısından değerlendirdiğimizde $HbA1c \leq \%8,1$ olan 17 hastanın 12 tanesinde nefropati yokken 5 tanesinde nefropati bulgusu olan mikro yada makroalbuminüri saptandı. $HbA1c > \%8,1$ olan 38 hastanın ise 21 tanesinde nefropati bulgusu yokken, 17 tanesinde gösterildi (Tablo 10). Hastaların HbA1c düzeyleri ile Nefropati komplikasyonu varlığı arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p > 0,05$).

Şekil 1.



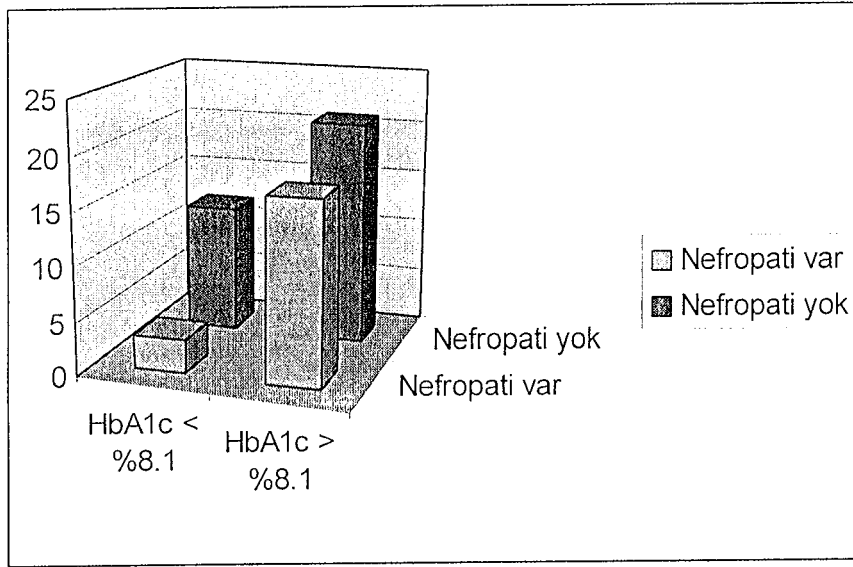
Bununla birlikte HbA1c düzeyi > %8,1 olan grupta, HbA1c düzeyi \leq %8,1 olan gruba nazaran nefropati görülme oranı daha yüksekti (Şekil 2).

Tablo 10.

| HbA1c | NEFROPATİ YOK | NEFROPATİ VAR |
|------------|---------------|---------------|
| $\leq 8,1$ | 12 | 5 |
| $> 8,1$ | 21 | 17 |

SFT değişikliği varlığını araştırdığımızda HbA1c \leq %8,1 olan 17 hastanın 16 tanesinde FVC ve FEV1 değerleri normaldi. Yalnızca birer hastada sonuçlar düşük bulunmuştu. VC ise 15 hastada normal, 2 hastada düşük bulundu. HbA1c > %8,1 olan 38 hastadan FVC ve VC 2 hastada düşük bulundu, FEV1 ise tüm hastalarda normal olarak saptandı (Tablo 11). Buna göre HbA1c düzeyleri ile FVC, FEV1 ve VC düzeylerinin düşük yada normal olması arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Şekil 2.



Tablo 11.

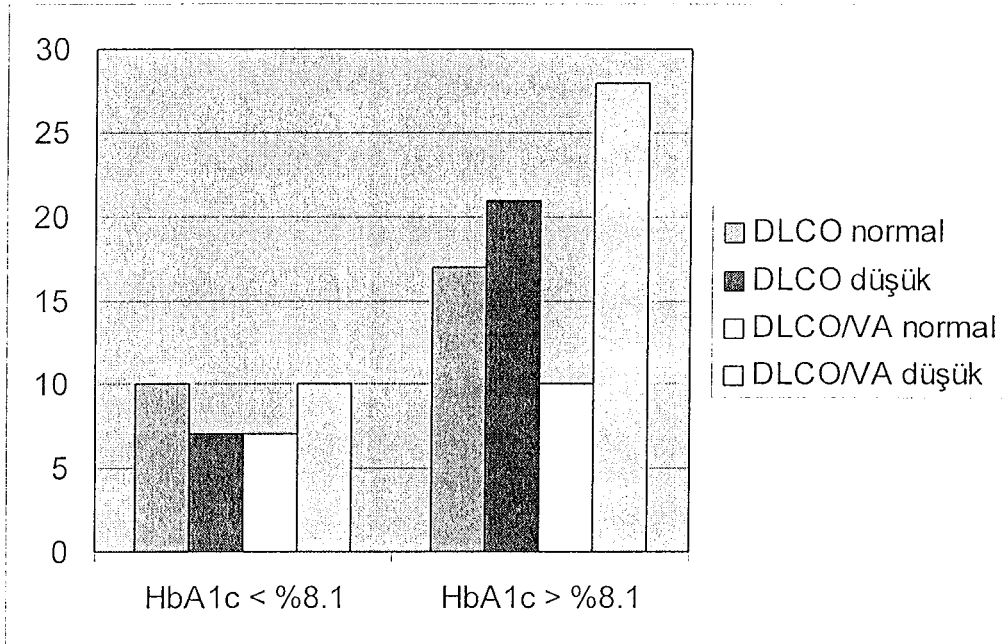
| HbA1c | FVC | | FEV1 | | VC | |
|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | Normal | Düşük | Normal | Düşük | Normal | Düşük |
| ≤ 8,1 | 16 | 1 | 16 | 1 | 15 | 2 |
| > 8,1 | 36 | 2 | 38 | 0 | 36 | 2 |

HbA1c ile ilgili son olarak diffüzyon değişikliklerine baktığımızda, HbA1c ≤ %8,1 olan 17 hastadan 10 tanesinde DLCO, 7 tanesinde DLCO/VA normal bulundu. Buna karşılık 7 hastada DLCO, 10 hastada DLCO/VA düşük bulundu. HbA1c >%8,1 olan 38 hasta değerlendirildiğinde DLCO 17, DLCO/VA ise 10 hastada normal olarak saptandı. Bununla birlikte 21 hastada DLCO, 28 hastada DLCO/VA düşüktü (Tablo 12). Bu sonuçlarla HbA1c düzeyleri ile DLCO ve DLCO/VA düzeyleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$). Bununla birlikte hem DLCO, hemde DLCO/VA testlerinde HbA1c > %8,1 olan grupta anormal sonuçlar daha fazlaydı (Şekil 3).

Tablo 12.

| HbA1c | DLCO Normal | DLCO Düşük | DLCO/VA Normal | DLCO/VA Düşük |
|------------|----------------|---------------|-------------------|------------------|
| $\leq 8,1$ | 10 | 7 | 7 | 10 |
| $> 8,1$ | 17 | 21 | 10 | 28 |

Şekil 3.

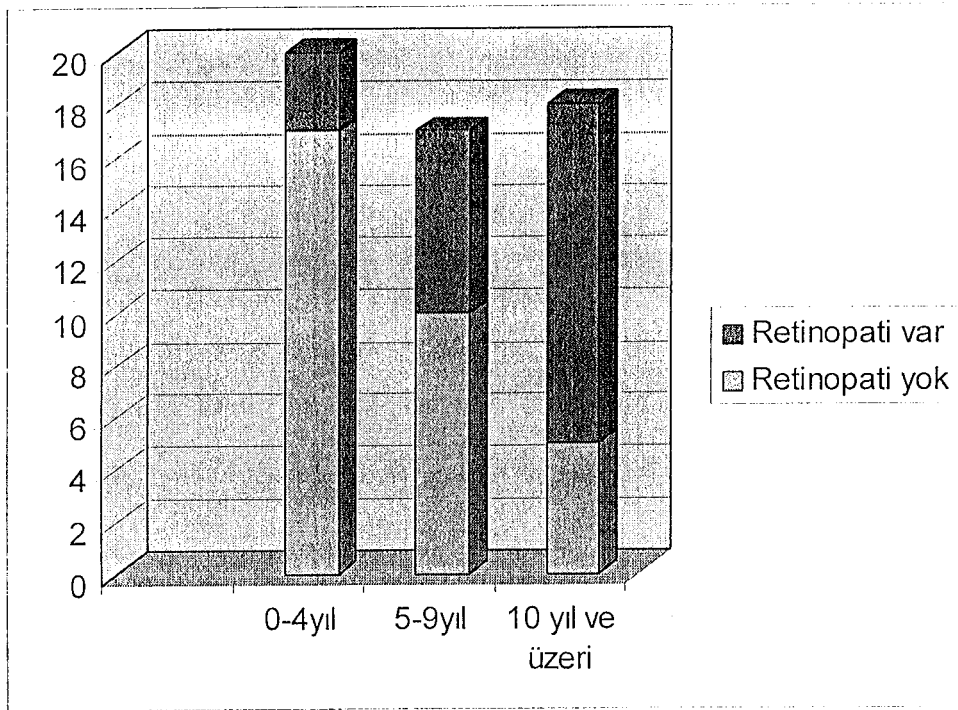


Çalışmaya alınan diabet hastaları diabet sürelerine göre 3 gruba ayrılarak (0-4 yıl, 5-9 yıl, 10 yıl ve üzeri) incelendiğinde birinci grupta 20 hasta, ikinci grupta 17 hasta ve üçüncü grupta 18 hasta bulunuyordu. Hastaların retinopati komplikasyonu varlığına yada yokluğuna bakıldığında birinci grupta 17 hastada, ikinci grupta 10 hastada ve üçüncü grupta 5 hastada retinopati yoktu. Ancak, diabet süresinin artması ile artan bir şekilde, birinci grupta 3, ikinci grupta 7 ve

Tablo 13.

| Diabet Süresi | Retinopati yok | Retinopati var |
|-----------------|----------------|----------------|
| 0-4 yıl | 17 | 3 |
| 5-9 yıl | 10 | 7 |
| 10 yıl ve üzeri | 5 | 13 |

Şekil 4.



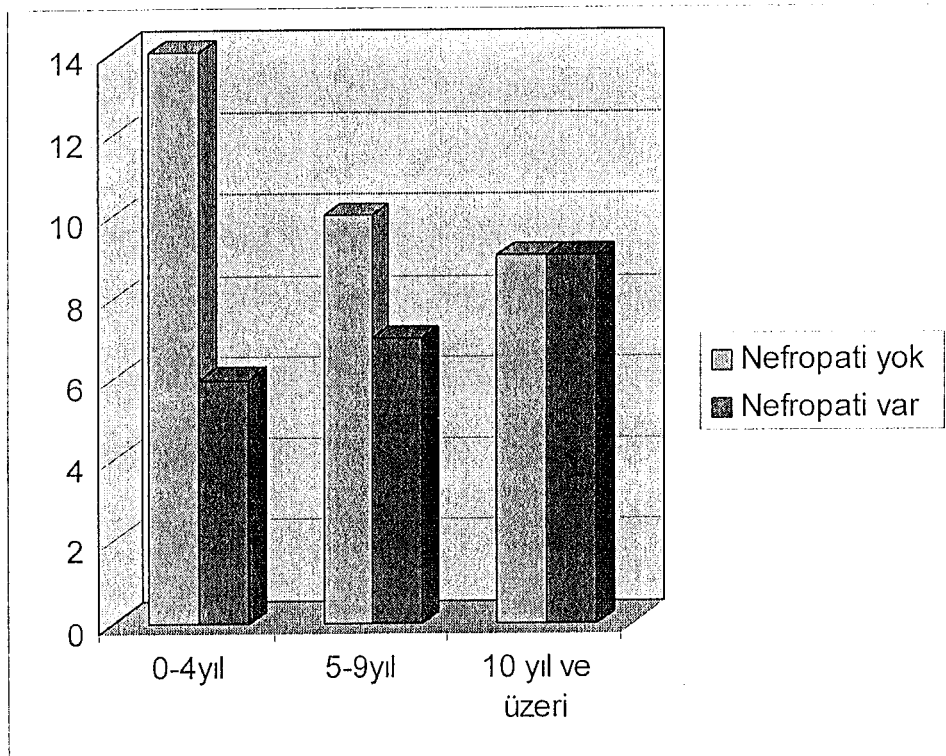
üçüncü grupta 13 hastada NPR yada PR düzeyinde retinopati tespit edildi (Tablo 13). İstatistiki olarak her üç grup karşılaştırıldığında diabet süresi arttıkça retinopatinin de anlamlı derecede arttığı saptandı ($p < 0,01$). Şekil 4'te retinopatide metdana gelen artış çarpıcı şekilde görülmektedir.

Diabet sürelerine göre nefropati komplikasyonu değerlendirildiğinde, birinci grupta 14, ikinci grupta 10, üçüncü grupta 9 hastada nefropati bulgusu yoktu. Bununla birlikte birinci grupta 6, ikinci grupta 7, üçüncü grupta 9 hastada nefropati saptandı (Tablo 14). Diabet süresinin artması ile nefropati görülen hasta sayısında artmakla birlikte diabet süresi ile komplikasyon gelişim sıklığı arasında anlamlı istatistiki bir birliktelik saptanmadı ($p > 0,05$) (Şekil 5)

Tablo 14.

| Diabet Süresi | Nefropati yok | Nefropati var |
|-----------------|---------------|---------------|
| 0-4 yıl | 14 | 6 |
| 5-9 yıl | 10 | 7 |
| 10 yıl ve üzeri | 9 | 9 |

Şekil 5.



Solunum Fonksiyon Testlerinden FVC, birinci grupta 19, ikinci grupta 15, üçüncü grupta 18 hastada normal ve yine birinci grupta 1, ikinci grupta 2, üçüncü grupta 0 hastada düşük bulundu. FEV1, birinci grupta 19 hastada normal ve 1 hastada düşük, ikinci ve üçüncü grupta hastaların tamamında normal olarak

bulundu (Tablo 15). SFT deęerlerinin normal yada dūřuk olmasının hastaların diabet sūresi ile ilgisinin olup olmadıęına baktıęımızda, diabet sūresinin artmasıyla SFT sonuçlarının dūřuk çıkması arasında anlamlı istatistiki bir birliktelik olmadıęı gōrūldū ($p > 0,05$).

Tablo 15.

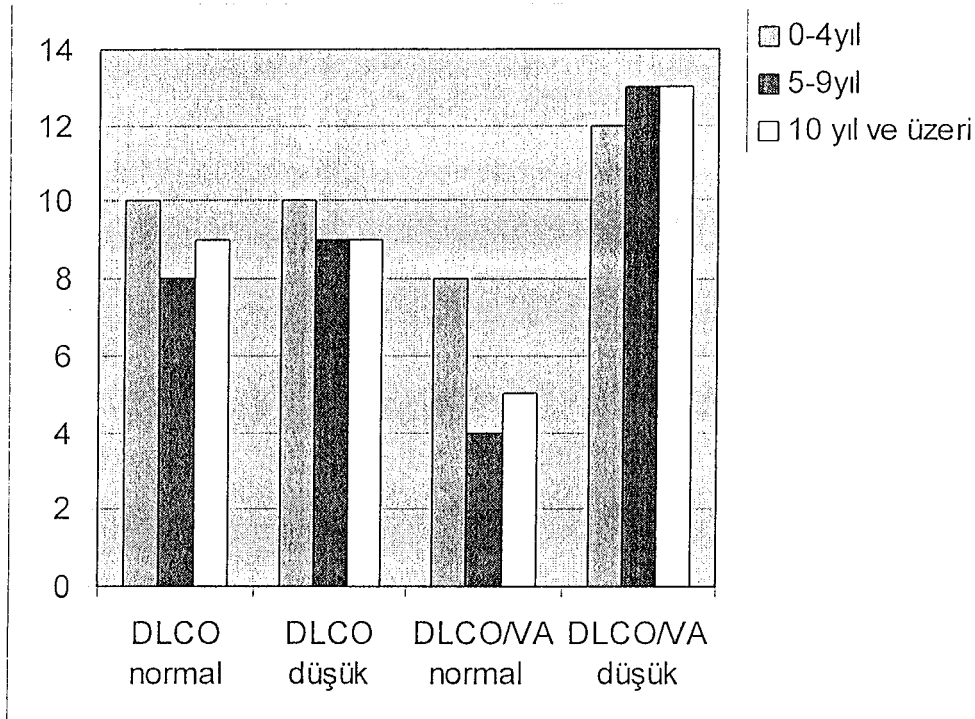
| Diabet Sūresi | FVC normal | FVC dūřuk | FEV1 normal | FEV1 dūřuk | VC normal | VC dūřuk |
|-----------------|------------|-----------|-------------|------------|-----------|----------|
| 0-4 yıl | 19 | 1 | 19 | 1 | 19 | 1 |
| 5-9 yıl | 15 | 2 | 17 | 0 | 15 | 2 |
| 10 yıl ve ūzeri | 18 | 0 | 18 | 0 | 17 | 1 |

Diabet sūresi ile ilgili son olarak DLCO ve DLCO/VA sonuçları deęerlendirildi. Birinci grupta 10, ikinci grupta 8, ūncū grupta 9 hastada DLCO normal ancak, birinci grupta 10, ikinci ve ūncū grupta 9'ar hastada dūřuk bulundu. DLCO/VA ise, birinci grupta 8, ikinci grupta 4, ūncū grupta 5 hastada normalken, birinci grupta 12, ikinci ve ūncū grupta 13'er hastada dūřuk bulundu (Tablo 16). DLCO/VA sonuçlarına bakıldıęında artan diabet sūresi ile dūřuk sonuçlarında arttıęı gōrūluyordu (řekil 6). Ancak gerek DLCO ve gerekse DLCO/VA sonuçları ile diabet sūresi arasında istatistiki açıdan anlamlı bir bulgu saptanmadı ($p > 0,05$). Bununla birlikte, sūreden baęımsız olarak çalıřmaya alınan diabetli hastaların % 51'inde DLCO, % 69'unda ise DLCO/VA sonuçlarının dūřuk olduęu gōzleildi.

Tablo 16.

| Diabet Sūresi | DLCO normal | DLCO dūřuk | DLCO/VA normal | DLCO/VA dūřuk |
|-----------------|-------------|------------|----------------|---------------|
| 0-4 yıl | 10 | 10 | 8 | 12 |
| 5-9 yıl | 8 | 9 | 4 | 13 |
| 10 yıl ve ūzeri | 9 | 9 | 5 | 13 |

Şekil 6.

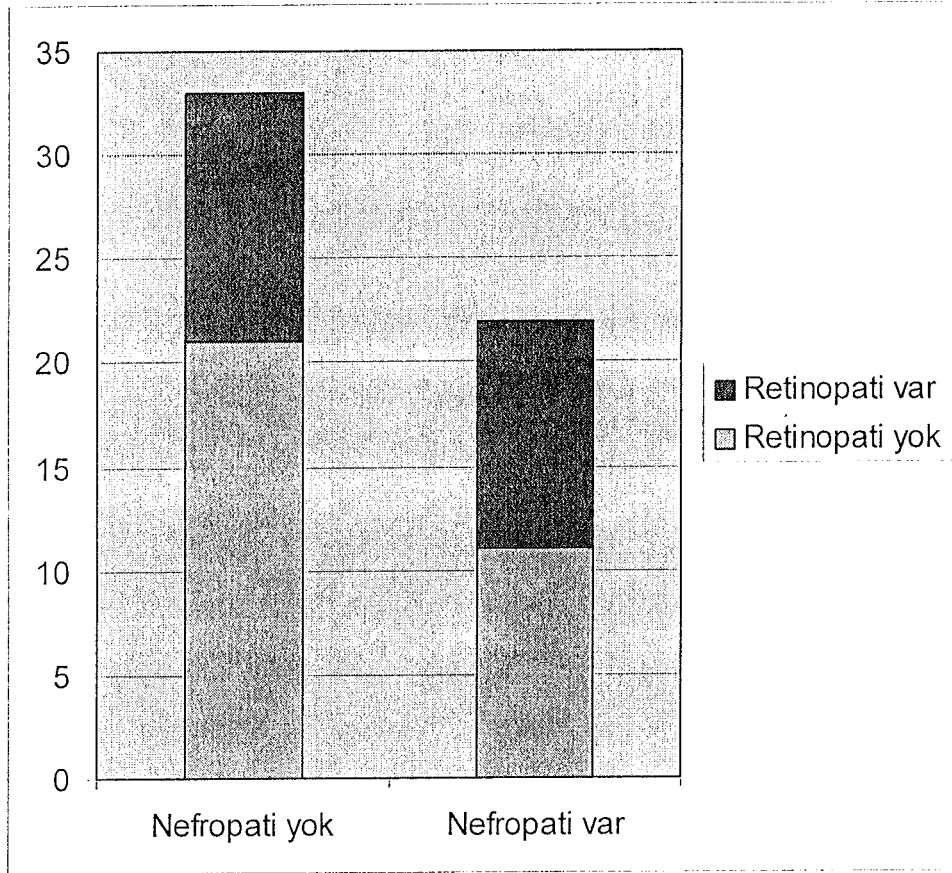


Diabetin önemli komplikasyonlarından retinopati ile nefropati varlığı arasında anlamlı bir birliktelik olup olmadığı bakıldı. Toplam 55 hastadan 32 tanesinde retinopati saptanmadı, 23 hastada ise NPR yada PR bulundu. Yine toplam 55 hastadan 33 tanesinde nefropati saptanmazken, 22 hastada mikroalbuminüri yada açık proteinüri gözlemlendi. Retinopati olmayan hastalardan 21 tanesinde nefropati görülmezken, 11 hastada nefropati görüldü. Retinopati saptanan deneklerden 12 tanesinde nefropati bulunmazken, 11 hastada nefropati de gözlemlendi (tablo 17) (Şekil 7). İki grup arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı ($p > 0,05$). Ancak, açık proteinürisi bulunan 5 hastadan 4 tanesinde retinopati ve yine proliferatif retinopati saptanan 5 hastadan 4 tanesinde nefropati saptandı.

Tablo 17.

| | Nefropati yok | Nefropati var |
|----------------|---------------|---------------|
| Retinopati yok | 21 | 11 |
| Retinopati var | 12 | 11 |

Şekil 7.



Retinopati ile SFT sonuçları karşılaştırıldığında retinopati saptanmayan 32 hastadan, 31 tanesinde FVC ve FEV1 değerleri normal, 1 hastada ise düşük bulundu. VC değerleri ise 30 hastada normal, 2 hastada düşüktü. Retinopati saptanan 23 hastadan 21 tanesinde FVC ve VC değerleri normalken, yalnızca 2 hastada düşük bulundu. FEV1 ise tüm retinopatili hastalarda normaldi (Tablo 18). İki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p > 0,05$).

Tablo 18.

| | FVC normal | FVC düşük | FEV1 normal | FEV1 düşük | VC normal | VC düşük |
|-------------------|---------------|--------------|----------------|---------------|-----------|----------|
| Retinopati yok | 31 | 1 | 31 | 1 | 30 | 2 |
| Retinopati var | 21 | 2 | 23 | 0 | 21 | 2 |

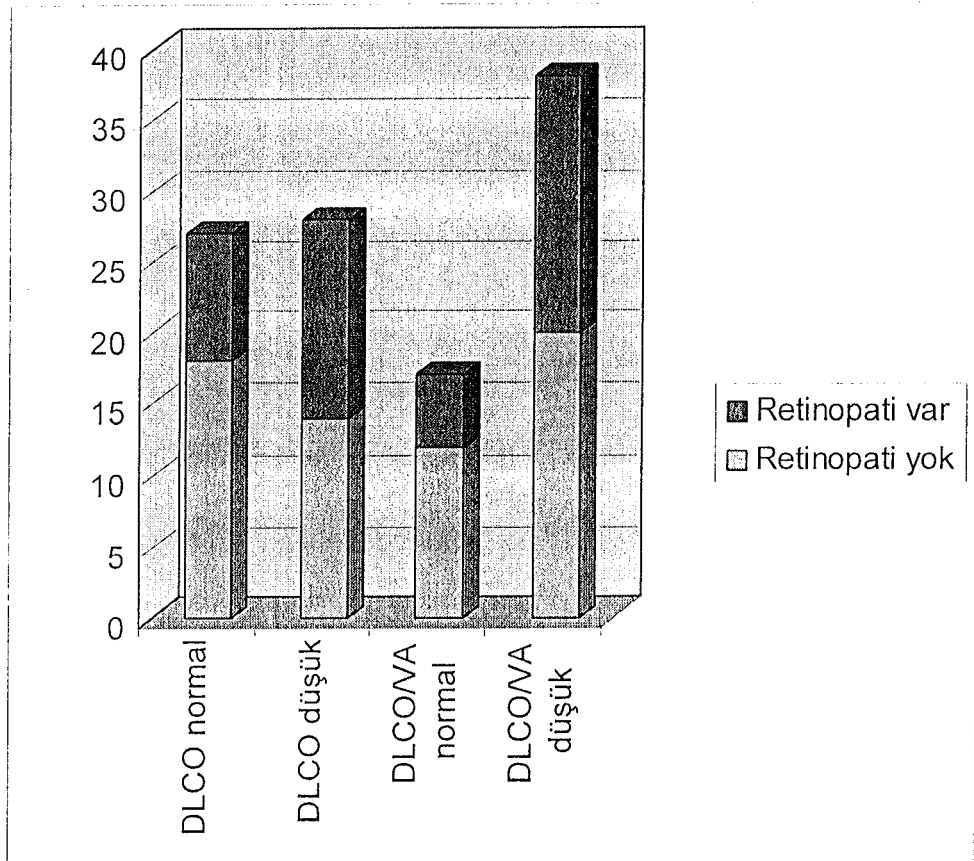
Retinopati saptanmayan 32 hastadan 18 tanesinde DLCO normal, 14 tanesinde düşüktü. Retinopati saptanan 23 hastadan 9 tanesinde DLCO normal, 14 tanesinde ise düşüktü. DLCO/VA retinopati saptanmayan hastalardan 12 tanesinde normal, 20 tanesinde düşük, retinopati saptananlardan ise 5 tanesinde normal, 18 tanesinde düşük olarak bulundu (Tablo 19). Retinopati olan hastalarda diffüzyon testlerinde bozukluk daha fazla görüldü (Şekil 8). Ancak, DLCO ve DLCO/VA sonuçları ile retinopati varlığı arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p > 0,05$).

Tablo 19.

| | DLCO normal | DLCO düşük | DLCO/VA normal | DLCO/VA düşük |
|-------------------|----------------|---------------|-------------------|------------------|
| Retinopati yok | 18 | 14 | 12 | 20 |
| Retinopati var | 9 | 14 | 5 | 18 |

Nefropati ile SFT sonuçları arasındaki ilişki araştırıldığında, nefropatisi olmayan 33 hastadan 31 tanesinde FVC ve VC normal, 2 hastada ise düşük bulundu. Nefropati saptanan 22 hastadan, 21 tanesinde FVC, 22 tanesinde FEV1, 20 tanesinde VC normal olarak saptandı. 1 hastada FVC, 2 hastada VC düşükken hiçbir hastada FEV1 düşük bulunmadı (Tablo 20). Retinopatide olduğu gibi, nefropatide de SFT sonuçları ile istatistiki anlam taşıyacak bir sonuca varılamadı ($p > 0,05$).

Şekil 8.



Tablo 20.

| | FVC | FVC | FEV1 | FEV1 | VC | VC |
|------------------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | Normal | Düşük | Normal | Düşük | Normal | Düşük |
| Nefropati yok | 31 | 2 | 32 | 1 | 31 | 2 |
| Nefropati var | 21 | 1 | 22 | 0 | 20 | 2 |

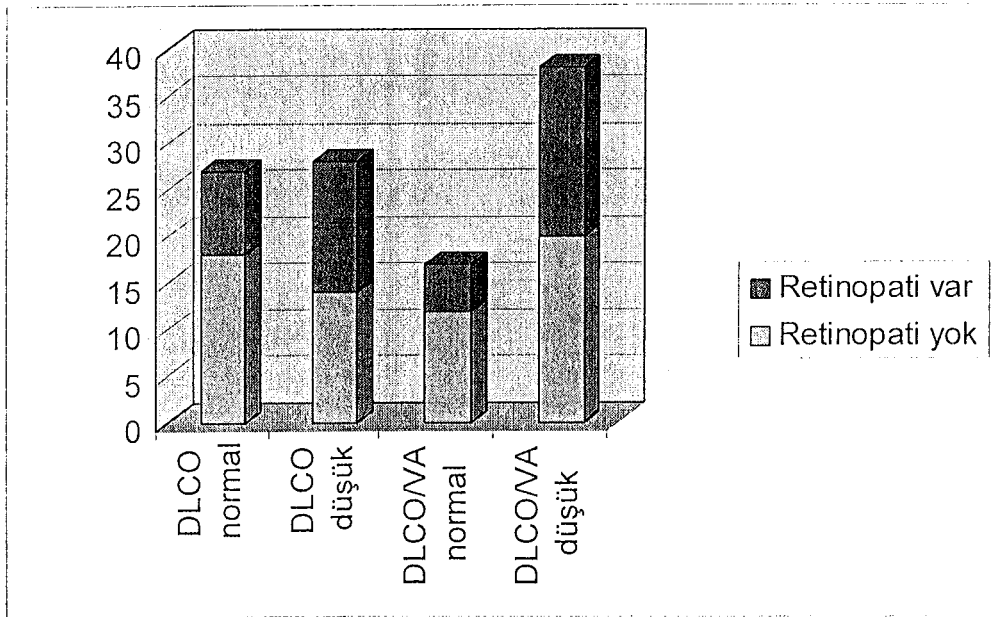
Hastalarımızdaki nefropati komplikasyonu ile diffüzyon testlerinde bozulma arasında anlamlı bir birliktelik bulunup bulunmadığına bakıldı. Nefropati

saptanmayan 33 hastadan 17 kişide DLCO normal, 16 kişide düşük bulundu. DLCO/VA değerlerine bakıldığında 11 hastada normal, 22 hastada düşük bulundu. Nefropati saptanan 22 hasta değerlendirildiğinde DLCO 10 hastada normal ve 12 hastada düşük, DLCO/VA ise 6 hastada normal, 16 hastada düşük bulundu (Tablo 21). Nefropati ile difüzyon testlerindeki bozulma arasında istatistiki açıdan anlamlı bir birliktelik saptanamadı ($p > 0,05$). Ancak, açık proteinürisi bulunan 5 hastanın tamamında DLCO ve DLCO/VA değerleri düşüktü. Nefropati ile diffüzyon bozukluğu arasındaki birliktelik Şekil 9'da gösterilmiştir.

Tablo 21.

| | DLCO normal | DLCO düşük | DLCO/VA normal | DLCO/VA düşük |
|---------------|-------------|------------|----------------|---------------|
| Nefropati yok | 17 | 16 | 11 | 22 |
| Nefropati var | 10 | 12 | 6 | 16 |

Şekil 9



TARTIŞMA

Diabet vücudumuzun birçok organlarını etkileyen, morbidite ve mortalitesi yüksek önemli bir hastalıktır. Morbidite ve mortaliteyi etkileyen olaylardan önemli bir kısmını mikrovasküler komplikasyonlar oluşturur. Diabetik nefropati ve diabetik retinopati gibi komplikasyonlar ayrıntılı ve geniş bir şekilde incelenmiş ve incelenmektedir. Belkide hastalarda klinik olarak önemli şikayetlere yol açmamasından pulmoner mikrovasküler komplikasyonlar nefropati ve retinopati kadar ayrıntılı incelenmemiştir.

Diabet vücudumuzun birçok organlarını etkilediğine göre çok geniş kapiller ağa sahip olan akciğerin etkilenmemiş olması düşünülemez. Yapılan hayvan deneylerinde Kida ve arkadaşları (48) 1983 yılında Streptozotocin verilerek diabetik yapılan farelerde alveoler bazal laminada kalınlaşma saptamıştır. Ofüluc ve arkadaşları (50) 1988 yılında yaptıkları benzer bir çalışmada aynı sonuçları saptamıştır. Popov ve arkadaşlarının (61) 1997 yılında hamsterler üzerinde yaptıkları bir çalışmada hayvanlar diabetik yapıldıktan 6 hafta sonra kapillerlerde %35 ve alveollerde %30'a varan daralmalar saptamışlardır.

İnsanlarda yapılan çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda alveoler epitelde pulmoner kapiller bazal laminada kalınlaşma ve pulmoner mikroanjiopati saptanmıştır (39). Erdem ve arkadaşları (62) 1994 yılında yaptıkları bir çalışmada diabetik mikrovasküler komplikasyon gelişmiş İBDM ve İBODM hastalarında pulmoner sintigrafi kullanarak pulmoner epitelyal permeabilitede kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğunu göstermişlerdir.

Pulmoner komplikasyonlar sonucunda SFT ve CO diffüzyon testlerinin de bozulacağı düşünülerek çok sayıda çalışma yapılmıştır. **Ancak çalışmalar daha çok İBDM hastalarını içermiştir. Biz İBODM vakalarında meydana gelen değişikliklere açıklık getirilmesine yardımcı olabileceğini düşünerek bu çalışmayı planladık.**

Diabetli hastalarda; Schnapf ve arkadaşları (45) 1984 yılında FVC ve FEV1'de azalma olduğunu, Primhak ve arkadaşları (43) 1987'de FVC'de, Cooper ve arkadaşları (36) 1990 yılında TLC'de ve yine Gilmour ve arkadaşları (54) 1991 yılında TLC'de azalma olduğunu, Wanke ve arkadaşları (57) ise 1991'de VC'de azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalar kontrol grubu olan çalışmalardır ve İBDM hastalarında yapılmıştır. Yine İBDM hastalarında, kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak yapılan çalışmalarda Sandler ve arkadaşları (47) 1986 yılında, Verrotti ve arkadaşları (39) 1992 yılında akciğer hacimlerinde anlamlı bir azalma saptamamışlardır. Benzer sonuçlar daha başka çalışmalarda da gösterilmiştir (38,56). Ayrıca İBODM ve İBDM hastalarını karşılaştıran bir çalışmada Lange ve arkadaşları (37) 1989 yılında İBDM vakalarında SFT'de daha fazla bozukluk saptadılar. Daha önce yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara gerekçe olarak ırk, yaş grubu, sigara öyküsü, obezite, kalp yetmezliği ve ölçüm tekniklerindeki farklılıklar öne sürülmüştür (36,37). Bizim çalışmamızda da 55 hastadan sadece 6 hastada SFT'de hafif düşüklük saptandı ve istatistiksel olarak anlamsızdı. Hastaların hiçbirinde sigara içme öyküsü, obezite, kalp yetmezliği gibi sonuçları etkileyebilecek faktörler yoktu. İBDM hastalarında meydana gelen SFT azalmalarının hastalığın çocuk yaşlarda başlamasına, akciğer ve toraks duvarında gelişme geriliğine bağlanabileceği düşünülmüş ve bunu destekleyen sonuçlar alınmıştır (36,43,45,57). Bizim çalışmamız gelişimini tamamlamış İBODM hastalarında yapılmıştır, sonuçlarında bu nedenden dolayı normal çıkmış olabileceği düşünülmektedir.

Diabetli hastalarda pulmoner mikrovasküler komplikasyonun bir göstergesi olarak CO diffüzyon testinde çalışılmıştır. Sandler ve arkadaşları (47) 1986 yılında yaptıkları bir çalışmada İBDM vakalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede diffüzyon bozukluğu saptamışlardır. Hastaların %23'ünde diffüzyon testi sonuçları normalden düşük bulunmuştur. Strojek ve arkadaşları (38) 1992 yılında yaptıkları kotrollü bir çalışmada İBDM'li hastalarda komplikasyonlu olanlarda yani nefropati, retinopati yada nöropati saptananlarda diffüzyon kapasitesini hem kontrol grubuna göre, hemde komplikasyonsuz olanlara göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Maccioni ve arkadaşları (56) 1991 yılında yaptıkları bir çalışmada İBDM hastalarında CO diffüzyon testinde beklenen değerlere göre bir

anormallik saptamamışlar ve kontrol grubu ile İBDM hastaları arasında da anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda ise İBODM hastalarının yaklaşık yarısında CO diffüzyon bozukluğu saptanmıştır.

HbA1c düzeyi hastaların son 3 aylık dönemde glisemik kontrolleri hakkında bilgi vermektedir. Glisemik kontrol ile diabetin komplikasyonları arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve iyi bir glisemik kontrolle komplikasyonların azaldığı bilinmektedir (35). HbA1c düzeyi ile retinopati gelişimi arasında artan bir ilişki olması beklenir. Kim ve arkadaşlarının (34) 1998 yılında Koreli İBODM hastalarında yaptıkları bir çalışmada hastalar 5,5 yıl süreyle izlenmiş ve HbA1c yüksekliği ile retinopati gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Oysa, Tudor ve arkadaşları (32) 1998 yılında İspanyol kökenli olan ve olmayan İBODM'li beyazları karşılaştırdıkları bir çalışmada anlamlı bir birliktelik bulamamıştır. Her iki çalışma da uzun süreli çalışmalardır ve birçok kez glisemik kontrol değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamız ise uzun süreli takip içeren bir çalışma olmadığından HbA1c bir kez bakılmıştır ve belkide bu sebeple HbA1c düzeyi ile retinopati gelişimi arasında anlamlı bir birliktelik bulunamamıştır.

Aynı şekilde HbA1c yüksekliği ile nefropati gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur. Nelson ve arkadaşları (5) 1989 yılında Pima yerlilerinde yaptıkları bir çalışmada İBODM'li hastalarda HbA1c düzeyleri ile albuminüri arasında anlamlı bir korelasyon kurmuşlardır. Park ve arkadaşları (12) 1998 yılında İBODM'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada proteinüri gelişen hastalarda HbA1c düzeylerini gelişmeyenlere oranla anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Bu çalışma uzun süreli bir çalışmadır, HbA1c birçok kez kontrol edilmiştir ancak, hipertansiyon bir dışlama kriteri olarak alınmamıştır. Benzer sonuçlar bir diğer çalışmada da bulunmuştur (14). HbA1c düzeyleri ile proteinüri arasında anlamlı bir korelasyon kuramayan çalışmalar da olmuştur. Klein ve arkadaşlarının (32) 1988 yılında İBODM'li hastalarda yaptıkları bir çalışma buna örnek gösterilebilir. Ancak bu çalışmada HbA1c düzeylerine bir kez bakılmıştır. Bizim çalışmamızda da HbA1c bir kez bakılmıştır, proteinüri yapabilecek diğer sebepler çalışma dışı bırakılmıştır, ancak çalışma uzun süreli bir çalışma olmamıştır. Bu sebeplerden dolayı HbA1c ile proteinüri arasında anlamlı bir ilişki kurulamamış olabilir.

Glisemik kontrol ile SFT arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda Innocenti ve arkadaşları (41) 1994 yılında, kötü glisemik kontrol ile yalnızca FEV1'de azalma arasında anlamlı bir birliktelik buldular. Ancak çalışma uzun süreli bir çalışma değildi ve HbA1c yalnızca bir defa bakılmıştı. Schnack ve arkadaşları (46) 1996 yılında TLC, VC ve FEV1'de azalma ile kötü glisemik kontrol arasında anlamlı bir birliktelik saptadılar. Hastaları en az 2 yıl süreyle takip ettiler ve 3 defa (yılıda 1 kez) HbA1c düzeylerine baktılar. HbA1c ile SFT arasında anlamlı bir ilişki saptamayan bir çok çalışma bulunmaktadır (36,39,43,45,47). Bu çalışmaların hepsi İBDM vakalarında yapılmıştır ve hiç biri uzun süreli çalışmalar değildir. Bizim çalışmamızda farklı olarak hastalar İBODM vakalarıdır ve gelişimlerini tamamlamışlardır, uzun süreli bir çalışma değildir ve HbA1c yalnızca 1 kez bakılmıştır, belkide bu sebeplerden dolayı HbA1c ile SFT arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

HbA1c düzeyi ile CO diffüzyon testi arasında anlamlı ilişki bulan bir çalışmaya biz rastlayamadık. Innocenti ve arkadaşları (41) 1994 yılında yaptıkları çalışmada İBDM hastalarında HbA1c düzeyi ile CO diffüzyon testi arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Benzer sonuçlar farklı birkaç çalışmada daha bulunmuştur (36,42,45). Bizim çalışmamızda da HbA1c ile CO diffüzyon testi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Diabet süresinin uzaması ile birlikte mikrovasküler komplikasyonlarda da artış gözlenmektedir. Rate ve arkadaşları (29) 1983 yılında İBODM'li Hopi ve Navajo yerlilerinde yaptıkları bir çalışmada diabet süresinin artmasıyla retinopati gelişimindeki artış arasında anlamlı bir birliktelik olduğunu göstermişlerdir. Britton 1988 (44) yılında İBDM hastalarında yaptığı bir çalışmada benzer sonuçlara ulaşmıştır. Tudor ve arkadaşları (32) 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada yine İBODM'li hastalarda benzer sonuçları gözlemişlerdir. Kim ve arkadaşları (34) ise 1998 yılında yaptıkları çalışmada Koreli İBODM hastalarında diabet süresi ile retinopati gelişimi arasında anlamlı bir birliktelik bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda, diabet süresi ile retinopati gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,0017$).

Diabet süresinin artması ile nefropati gelişimi de artmaktadır ancak, bu artan birliktelik 15 yıldan sonra plato çizerek neredeyse sonlanmaktadır. Bununla

birlikte, bu ilişki etnik farklılıklara göre değişiklikler göstermektedir. Örneğin Pima yerlilerinde diabet süresinin artmasıyla sürekli artan proteinüri sıklığı saptanmıştır (5). Jerums ve arkadaşları (11) 1987 yılında İBDM ve İBODM'li hastaları kapsayan bir çalışmada İBDM'li hastalarda diabet süresi ile proteinüri sıklığı arasında anlamlı bir korelasyon bulmuşlar ancak, aynı ilişkiyi İBODM'li hastalarda gösterememişlerdir. Park ve arkadaşları (12) 1998 yılında Koreli İBODM hastalarında diabet süresi ile proteinüri sıklığı arasında artan bir ilişki göstermişler fakat, hipertansiyon çalışmadan dışlama kriteri olarak alınmamıştır. Hoffner ve arkadaşları (13) 1989 yılında Meksika kökenli amerikalı ve beyaz amerikalı İBODM'li hastalarda benzer sonuçlar saptamışlar ancak, proteinüri yapabilecek diabet dışı nedenleri çalışma dışı bırakmamışlardır. Yine aynı çalışmada proteinürinin etnik farklılıklara göre değiştiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da diabet süresinin artmasıyla nefropati görülme sıklığı artmaktadır. Bununla birlikte istatistiki açıdan anlamlı bir sonuç alınamamıştır. Bunun sebebi çalışmaya alınan vaka sayısının az olması olarak düşünülebilir. Bunun dışında hastaların İBODM hastası oldukları ve diabet sürelerinin tam olarak tespit edilmesinin mümkün olamayacağı bütün bu çalışmalarda ve bizim çalışmamızda göz önünde bulundurulmalıdır.

Diabet süresinin artması ile SFT ve CO diffüzyon testlerindeki azalma arasında anlamlı bir birliktelik bulan bir çalışmaya biz rastlamadık (36,38,41,43,46). Ancak bu çalışmaların hepsi İBDM hastalarında yapılmış çalışmalardır. Sonuçların bu şekilde çıkmasına neden olarak da diabetik pulmoner komplikasyonların erken komplikasyonlar olduğu ve diabet süresiyle ilişkili olarak fazla değişmediği görüşü savunulmaktadır. Bizim çalışmamızda da İBODM hastalarında diabet süresiyle artan SFT ve CO diffüzyon bozukluğu saptanamamıştır.

Diabetin iki önemli mikrovasküler komplikasyonu olan nefropati ile retinopati arasındaki birliktelik üzerinde de birçok çalışmada durulmuştur. Klein ve arkadaşları 1988 yılında (30) İBDM ve İBODM'li hastalarda yaptıkları çalışmada Proliferatif Retinopati ile proteinüri arasında anlamlı bir birliktelik saptamışlardır. Yine, Park ve arkadaşları (12) 1998 yılında Koreli İBODM hastalarında benzer sonuçlara ulaşmışlardır. Ancak, bu çalışmada retinopati ve nefropati birlikteliği olanların kan basınçları birliktelik saptanmayanlara göre anlamlı derecede yüksek

bulunmuştur. Kim ve arkadaşları (34) 1998 yılında İBODM'li hastalarda yaptıkları çalışmada Proliferatif Retinopati gelişen hastalarda gelişmeyenlere oranla anlamlı derecede yüksek albuminüri değerleri saptamışlardır. Bu çalışmaya da hipertansif hastalar dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda retinopati yada nefropati gelişimini etkileyebilecek tüm olaylar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda retinopati saptanan hastalarda albuminüri daha fazla sıklıkta görülmekle birlikte anlamlı istatistiki bir korelasyon kurulamamıştır. Hasta sayısının azlığı buna sebep olarak gösterilebilir.

İBODM vakalarında yapılan, retinopatili ve retinopatisiz hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, Weir ve arkadaşları (42) 1988 yılında tüm hastalarda SFT sonuçlarını normal buldular. Dolayısıyla iki grup arasında anlamlı bir fark saptamadılar. SFT sonuçları bizim hastalarımızın da çok büyük bir kısmında normal çıktığı için retinopati saptanan grupla saptanmayan grup arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Weir ve arkadaşları (42) 1988 yılında yaptıkları bir çalışmada retinopatili olan ve olmayan İBODM vakalarını karşılaştırdıklarında; retinopatili grupta, retinopatisiz gruba oranla CO diffüzyon testini anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Innocenti ve arkadaşları (41) 1994 yılında İBDM vakalarında retinopatili olanlar ile olmayanlar arasında CO diffüzyon testi sonuçları açısından anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Yine, Britton (44) 1988 yılında İBDM'li hastalarda yaptığı bir çalışmada retinopatili ve retinopatisiz hastalar arasında CO diffüzyon testi açısından anlamlı bir farklılık bulamamıştır, ancak bu çalışmaya sigara içenler de alınmıştır. Bizim çalışmamızda da retinopatili ve retinopatisiz hastalar arasında CO diffüzyon testi sonuçları açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Gilmour ve Barbosa (54) 1991 yılında diabet ve böbrek yetmezliği bulunan, diabet dışı sebeplerden böbrek yetmezliği gelişen ve diabeti olan ama böbrek yetmezliği olmayan 3 grup deneği karşılaştırdıklarında diabet ve böbrek yetmezliği bulunan grubun TLC değerlerini diğer 2 gruba göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Schnack ve arkadaşları (46) 1996 yılında İBDM hastalarında yaptıkları çalışmada mikroalbuminürisi olanlarda TLC değerlerini mikroalbuminüri olmayan gruba göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Ancak, aynı çalışmada FEV1, FVC ve VC değerlerine bakıldığında

mikroalbuminüri olan grupla olmayan grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Innocenti ve arkadaşları (41) 1994 yılında İBDM hastalarında mikroalbuminüri saptananlarla saptanmayanlar arasında SFT sonuçları açısından anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Yine, Verrotti ve arkadaşları (39) 1993 yılında İBDM'li hastalarda yaptıkları çalışmada mikroalbuminürisi olsun olmasın tüm hastalarda SFT sonuçlarını normal olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da hastaların tamamına yakınında SFT sonuçları normal bulunmuş, nefropati saptananlarla saptanmayanlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Innocenti ve arkadaşları (41) 1994 yılında mikroalbuminüri gelişmiş İBDM vakalarında mikroalbuminüri olmayan gruba göre CO diffüzyon testinde anlamlı azalma saptamışlardır. Schnack ve arkadaşları (46) 1996 yılında İBDM hastalarında mikroalbuminürisi olanlarda olmayanlara nazaran diffüzyon testinde düşüklük saptamışlar ancak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Strojek ve arkadaşları (38) 1992 yılında İBDM'li hastalarda mikroalbuminüri saptananlarda saptanmayanlara oranla CO diffüzyon testinde anlamlı bir azalma saptamışlardır. Bizim çalışmamızda nefropati gelişen hastalarla nefropati saptanmayanlar arasında CO diffüzyon testlerinde istatistiki açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak, bu hasta sayısının yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Nitekim, açık proteinüri saptanan 5 hastanın tamamında CO diffüzyon testi normalden düşük bulunmuştur.

SONUÇLAR

1. CO diffüzyon testiyle hastaların yarısından fazlasında diffüzyon bozukluğu saptanmıştır.
2. Hastalarda diabet süresinin artmasıyla retinopati gelişiminde artma arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır.
3. İnsülin kullanan hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar daha fazla sayıda görülmüştür.
4. Çalışmamızda İBODM hastalarında akciğer hacimlerinde anlamlı düzeyde bir azalma gösterilememiştir.
5. Diabetik nefropati ve diabetik retinopati arasında anlamlı bir korelasyon kurulamamıştır.
6. Hastaların HbA1c düzeyleri ile mikrovasküler komplikasyonları gösteren testlerden alınan sonuçlar arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.
7. Diabet süresinin artmasıyla nefropati, SFT'ler ve diffüzyon testlerindeki anormallikler arasında anlamlı bir birliktelik bulunamamıştır.
8. CO diffüzyon bozukluğu ile diabetik nefropati ve diabetik retinopati arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

ÖZET

Diabetes Mellitus tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Nefropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonları önemli sosyoekonomik problemlere yol açmaktadır. Pulmoner mikrovasküler komplikasyonlar ise klinik olarak önem arz etmedikleri için üzerlerinde ayrıntılı durulmamıştır. Çalışmaların büyük kısmı İBDM hastalarında yapılmış, İBODM hastalarında yapılan az sayıda çalışmada ise sonuçları etkileyebilecek ek patolojiler söz konusu olmuştur.

Çalışmamızda sonuçları etkileyebilecek; kalp hastalığı, hipertansiyon, sigara kullanımı gibi durumları olan İBODM hastaları çalışma dışı bırakılmıştır. İBODM hastalarında pulmoner mikrovasküler komplikasyonlar ile diabetik nefropati ve diabetik retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Çalışmaya yaşları 35-67 arasında, 17 erkek ve 38 bayan, toplam 55 İBODM hastası dahil edilmiştir. Hastaların kan biyokimyası, Hemogloblin ve HbA1c düzeylerine bakılmıştır. Nefropati varlığı mikroalbuminüri testi ile, retinopati varlığı oftalmoskopiyle, pulmoner komplikasyonlar ise SFT ve CO diffüzyon testi ile araştırılmıştır.

Sonuç olarak İBODM hastalarında akciğer hacimlerinde anlamlı azalma saptanmamıştır. CO diffüzyon testi hastaların yaklaşık yarısında düşük bulunmuştur. Pulmoner mikrovasküler komplikasyonla nefropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Diabetik nefropati ile retinopati arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, açık proteinürisi bulunan hastaların tamamında CO diffüzyon testi düşük bulunmuştur. Hasta sayısı artırılarak yapılacak daha geniş çalışmalarla anlamlı sonuçlara ulaşılabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Diabetik nefropati, Diabetik retinopati, CO diffüzyon testi

SUMMARY

Diabetes Mellitus is a disease, causing important mortality and morbidity in overall world. Microvascular complications like nephropathy and retinopathy lead important socioeconomical problems. Because of no clinical importance, pulmonary microvascular complications are not investigated as nephropathy or retinopathy. The majority of the studies were made on Insulin dependent diabetes mellitus patients and most of the studies had limitations that would effect the results.

In our study patients who had limitations like heart disease, hypertension, smoking, etc. were excluded. The relations among pulmonary microvascular complications, diabetic nephropathy and diabetic retinopathy were investigated on Noninsulin dependent diabetes mellitus patients.

17 men and 38 women, totally 55 patients aged 35-67 years were included in our study. Blood chemical results, hemoglobin and HbA1c levels were measured. Nephropathy existence was searched with microalbuminuria test, retinopathy existence was searched with an ophthalmoscope and pulmonary complications were searched with Pulmonary function tests and CO diffusion tests on all the patients.

As a result, no significant abnormality was found in lung volumes. It was shown that there was CO diffusion abnormality approximately in half of the patients. No significant relationship was found among pulmonary microvascular complications, diabetic nephropathy and diabetic retinopathy. However, CO diffusion abnormality was found in all of the patients who had overt proteinuria. We suggest that significant results can be seen with larger studies having more number of patients.

Key Words: Diabetic nephropathy, Diabetic retinopathy, CO diffusion test

KAYNAKLAR

- 1- Gürlek A, Orhan M: Diabetes Mellitus Tipleri, Sınıflandırması ve Tanısı, Diabetik Retinopati, Diabetik Nefropati: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K (ed): Temel İç Hastalıkları Cilt 2 eki, Ankara: Güneş Kitabevi, p. 2-21, 1997.
- 2- Krall LP, Levine R, Barnett D: In Ronald CK, Gordon CW: Joslin's Diabetes Mellitus, Philadelphia: Lea & Febiger A Waberly Company, ed 13, pp.1,1994.
- 3- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Diabetes Care 21: Supplement 1, S5-S19, 1998.
- 4- Sherwin RS: Diabetes Mellitus: In Bennett JC, Plum F (eds): Cecil Textbook of Medicine, Philadelphia: W.B. Saunders Company, ed 20, p.1258-1278, 1996.
- 5- Nelson RG, Kunzelman CL, Pettitt DJ et al: Albuminuria in Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Pima Indians. Diabetologia; 32: 870-876, 1989.
- 6- Foster DW: Diabetes Mellitus: In Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, New York: McGraw Hill Company, ed 13, p. 1979-2000, 1994.
- 7- Uusitupa M, Sutonen O, Penttila I et al: Proteinuria in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care 10: 191-194, 1987.
- 8- Hasslacher C, Michael C, Wahl P et al: Risk of Nephropathy in Type 2 Diabetes. Diabetes 37 (Suppl): 242A (Abstract)
- 9- Kunzelman CL, Knowler WC, Pettitt DJ et al: Incidence of proteinuria in type 2 diabetes mellitus in the Pima Indians. Kidney International 35: 681-687,1989.
- 10- American Diabetes Association: Diabetic Nephropathy. Diabetes Care 21: 550-553, 1998.
- 11- Jerums G, Cooper M, Seeman E, et al: Spectrum of Proteinuria in Type 1 and Type 2 Diabetes. Diabetes Care 10: 419-427, 1987.
- 12- Park JY, Kim HK, Chung YE, et al: Incidence and Determinants of Microalbuminuria in Koreans With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 21: 530-534, 1998.

- 13- Haffner SM, Mitchell BD, Pugh JA, et al: Proteinuria in Mexican Americans and Non-Hispanic Whites With NIDDM. *Diabetes Care* 12: 530-536, 1989.
- 14- Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, et al: Role of Glycemic Control and Blood Pressure in the Development and Progression of Nephropathy in Elderly Japanese NIDDM Patients. *Diabetes Care* 21: 116-120, 1998.
- 15- Quickel KE: In Ronald CK, Gordon CW: *Joslin's Diabetes Mellitus*, Philadelphia: Lea & Febiger A Waberly Company, ed13, p.586,605,1994.
- 16- Trevisan R, Barnes DJ, Viberti GC: Pathogenesis of diabetic nephropathy: In John Pickup and Gareth Williams (eds): *Textbook of Diabetes*, Oxford: Blackwell Science Ltd, ed 2, Chapter 52, 1997.
- 17- Krolewski AS, Warram JH: Clinical features and epidemiology of diabetic nephropathy: In John Pickup and Gareth Williams (eds): *Textbook of Diabetes*, Oxford: Blackwell Science Ltd, ed 2, Chapter 53, 1997.
- 18- Canbulat Ç: Mikroalbuminüri ve Koagülasyon İnhibitör Faktör İlişkisinde İnsülin Direncinin Rolü: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, p. 21, 1995.
- 19- Nelson RG, Newman JM, Knowler WC, et al: Incidence of end-stage renal disease in Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus in Pima Indians. *Diabetologia*; 32: 730-736, 1988.
- 20- Borch-Johnsen K, Kreiner S: Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 289:1651-1654, 1987.
- 21- Mattock MB, Keen H, Viberti GC, et al: Coronary heart disease and urinary albumin excretion rate in Type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 31: 82-87, 1988.
- 22- Nelson RG, Pettitt DJ, Carraher MJ, et al: Effect of Proteinuria on Mortality in NIDDM. *Diabetes* 37: 1499-1504, 1988.
- 23- Jarrett RJ: Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus and coronary heart disease- chicken, egg or neither?. *Diabetologia* 26: 99-102, 1984.
- 24- Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310: 356-60, 1984.
- 25- Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA: Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *The Lancet* 3: 530-533,1988.
- 26- Forrester JV, Knott RM: Pathogenesis of diabetic retinopathy and cataract: In John Pickup and Gareth Williams (eds): *Textbook of Diabetes*, Oxford:

Blackwell Science Ltd, ed 2, Chapter 45, 1997.

- 27- Seaquist ER: Microvascular complications of diabetes. *Postgraduate Medicine* 103: 61-68, 1998.
- 28- Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Bangstad HJ, et al: Blood glucose control and microvascular complications- what do we do now?. *Diabetologia* 37:1172-1177, 1994.
- 29- Rate RG, Knowler WC, Morse HJ, et al: Diabetes Mellitus in Hopi and Navajo Indians. *Diabetes* 32: 894-899, 1983.
- 30- Klein R, Klein BEK, Moss S, et al: Proteinuria in Diabetes. *Arch Intern Med* 148: 181-186, 1988.
- 31- Aiello LP, Gardner TW, King GL, et al: Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 21: 143-156, 1998.
- 32- Tudor SM, Hamman RF, Baron A, et al: Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy in Hispanics and Non-Hispanic Whites With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 21: 53-61, 1998.
- 33- American Diabetes Association: Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 21: 157-159, 1998.
- 34- Kim HK, Kim CH, Kim SW, et al: Development and Progression of Diabetic Retinopathy in Koreans With NIDDM. *Diabetes Care* 21: 134-138, 1998.
- 35- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The Effect of Intensive Insulin Treatment of Diabetes on The Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
- 36- Cooper BG, Taylor R, Alberti KGMM, et al: Lung function in patients with diabetes mellitus. *Res Med* 84: 235-239, 1990.
- 37- Lange P, Groth S, Kastrup S, et al: Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur Respir J* 2: 14-19, 1989.
- 38- Strojek K, Ziora D, Sroczynski JW, et al: Pulmonary complications of Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 35: 1173-1176, 1992.
- 39- Verrotti A, Verini M, Chiarelli F, et al: Pulmonary function in diabetic children with and without persistent microalbuminuria. *Diabetes Res Clin Prac* 21: 171-176, 1993.
- 40- Fusco L, Cotroneo P, Basso S, et al: Postural Variations of Pulmonary Diffusing Capacity in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *CHEST* 110: 1009-13, 1996.

- 41- Innocenti F, Fabbri A, Anichini R, et al: Indications of reduced pulmonary function in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Prac* 25: 161-168, 1994.
- 42- Weir DC, Jennings PE, Hendy MS, et al: Transfer factor for carbon monoxide in patients with diabetes with and without microangiopathy. *Thorax* 43: 725-726, 1988.
- 43- Primhak RA, Whincup G, Tsanakas JN, et al: Reduced Vital Capacity in Insulin-Dependent Diabetes. *Diabetes* 36: 324-26, 1987.
- 44- Britton J: Is the carbon monoxide transfer factor diminished in the presence of diabetic retinopathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur Respir J* 1: 403-406, 1988.
- 45- Schnapf BM, Banks RA, Silverstein JH, et al: Pulmonary Function in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus with Limited Joint Mobility. *Am Rev Respir Dis* 130: 930-932, 1984.
- 46- Schnack C, Festa A, Schwarzmaier-D'Assié, et al: Pulmonary dysfunction in Type 1 Diabetes in Relation to Metabolic Long-Term Control and to Incipient Diabetic Nephropathy. *Nephron* 74: 395-400, 1996.
- 47- Sandler M, Bunn AE, Stewart RI: Pulmonary Function in Young Insulin-dependent Diabetic Subjects. *CHEST* 90: 670-675, 1986.
- 48- Kida K, Utsuyama M, Takizawa T, et al: Changes in Lung Morphologic Features and Elasticity Caused by Streptozocin-induced Diabetes Mellitus in Growing Rats. *Am Rev Respir Dis* 128: 125-131, 1983.
- 49- Laurent GJ: Lung collagen: more than scaffolding. *Thorax* 41: 418-428, 1986
- 50- Ofulue AF, Kida K, Thurlbeck WM: Experimental Diabetes and the Lung. *Am Rev Respir Dis* 137: 162-166, 1988.
- 51- Ray CS, Sue DY, Bray G, et al: Effects of Obesity on Respiratory Function. *Am Rev Respir Dis* 128: 501-506, 1983.
- 52- Jensen T, Richter EA, Feldt-Rasmussen B, et al: Impaired aerobic capacity in insulin dependent diabetics with increased urinary albumin excretion. *Br Med J* 296: 1352-1354, 1988.
- 53- Grippi MA, Metzger LF, Sacks AV, et al: Pulmonary Function Testing: In Fishman AP, Elias JA, Fishman JA: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, McGraw-Hill Company: New York, ed 3, p. 533-575
- 54- Gilmour IJ, Barbosa JJ: Effect of Kidney Dysfunction on Lung Volume in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 14: 333-35, 1991.

- 55- Sandler M: Is the Lung a 'Target Organ' in Diabetes Mellitus. Arch Intern Med 150: 1385-1388, 1990.
- 56- Maccioni FJ, Colebatch JH: Lung Volume and Distensibility in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. Am Rev Respir Dis 143: 1253-1256, 1991.
- 57- Wanke T, Formanek D, Auinger M, et al: Inspiratory Muscle Performance and Pulmonary Function Changes in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. Am Rev Respir Dis 143: 97-100, 1991.
- 58- Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, et al: Quantitation of Proteinuria by the Use of Protein-to-Creatinine Ratios in Single Urine Samples. Arch Intern Med 147: 943-944, 1987.
- 59- Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, et al: Use of Single Voided Urine Samples to Estimate Quantitative Proteinuria. N Engl J Med 309: 1543-6, 1983.
- 60- Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson JD: Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. Br Med J 287: 929-932, 1983.
- 61- Popov D, Simionescu M: Alterations of lung structure in experimental diabetes and diabetes associated with hyperlipidemia in hamsters. Eur Respir J 10 (8): 1850-1858, 1997.
- 62- Erdem S, Burak Z, Özmen B et al: 99m Tc-DTPA aerosol scintigraphy in the Evaluation of Pulmonary Epithelial Permeability in Diabetes Mellitus. TJNM 3 (3): 118-122, 1994.
- 63- Fraser RS, Paré JAP, Fraser RG, et al: Methods of Clinical, Laboratory and Functional Investigation: In Synopsis of Diseases of the Chest, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994, ed 2, p. 141-165.
- 64- Bulgur MD: Bronş Astması ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografinin Yeri: Konvansiyonel Tanı Yöntemleri ile Karşılaştırılması: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, p. 39, 1995.