



T.C.

SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA

KAN GLUKOZ DÜZEYİ İLE KARBONMONOKSİD

DİFÜZYON KAPASİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Hatice ŞAHİN

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç.Dr. Hasan KAHRAMAN

KAHRAMANMARAŞ

| | |
|---|-------------|
| TEŞEKKÜR | III |
| TABLO LİSTESİ | IV |
| KISALTMALAR..... | V |
| ÖZET | VIII |
| ABSTRACT..... | IX |
| 1.GENEL BİLGİLER..... | 1 |
| 1.1. DIABETES MELLİTUS | 1 |
| 1.1.1. Tanım ve Tarihçe | 1 |
| 1.1.2. Tanı..... | 2 |
| 1.1.3. Sınıflama..... | 3 |
| 1.1.4. Epidemiyoloji..... | 4 |
| 1.1.5. Patofizyoloji..... | 6 |
| 1.1.5. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları..... | 8 |
| 1.1.5.1 Tip 2 Diyabet ve Vasküler Hastalık..... | 8 |
| 1.1.5.2.Diyabetes Mellitus Akut Komplikasyonları:..... | 10 |
| 1.1.5.2.Diyabetes Mellitus Kronik Komplikasyonları: | 10 |
| 1.1.5.2.1.Kronik Komplikasyonlarda patogenez | 10 |
| 1.1.5.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar | 13 |
| 1.1.5.2.3 Mikrovasküler Komplikasyonlar..... | 14 |
| 1.1.6. Diyabette Akciğer Fonksiyonu | 19 |
| 1.1.6.1 Diyabette Akciğer komplikasyonlarında patofizyoloji | 20 |
| 1.1.6.2 Diyabette akciğer fonksiyon testleri | 21 |
| 2.HASTALAR VE YÖNTEM | 23 |
| 2.1.ÇALIŞMA GRUBU | 23 |
| 2.2.ÇALIŞMAYA KABUL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ | 23 |
| 2.3.ÇALIŞMA GRUBUNA YAPILAN TETKİK VE TESTLER | 23 |
| 2.4.SOLUNUM FONKSİYON TESTİNİN YAPILIŞI..... | 24 |
| 3.BULGULAR | 24 |
| 4.TARTIŞMA | 28 |
| 5 SONUÇ | 32 |
| KAYNAKLAR..... | 34 |

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteğini esirgemeyerek beni teŐvik edip yÖnlendiren tez danışmanı sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Hasan KAHRAMAN'a eğitimim sÜresince ve yaptığım çalıŐmalarımnda her zaman destek, ilgi ve anlayıŐını gÖrdÜğüm, yetiŐmemde büyük katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Nurhan KÖKSAL'a, tezimin hazırlanmasında emeği geçen Doç. Dr. Kamile Gül'e, rotasyon yaptığım bölümlerdeki sayın hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma, tezim için yardımını esirgemeyen Selver DEMİR'e, eğitimim boyunca bana konuda destek olan ve beraber çalıŐmaktan büyük zevk aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Burcu YORMAZ ve Dr. SerkanYAVUZ'a, tüm Göğüs Hastalıkları Kliniği ekibine, her zaman yanımda olan eŐim Murat ŞAHİN'e, sevgili annem ve babama sonsuz teŐekkürler.

Dr.Hatice ŞAHİN

TABLO LİSTESİ

TABLO-1: Diyabetes mellitus Tanı Kriterleri

TABLO-2: Diyabette Sınıflama

TABLO-3: Demografik veriler, kullanılan ilaçlar ve komplikasyonlar

TABLO-4: Katılımcıların SFT ve difüzyon sonuçları

TABLO-5: Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar ile HgA1C, SFT ve difüzyon testi

KISALTMALAR

AII: Anjiyotensin II

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

AGE: İleri glikasyon son ürünleri

CO: Karbonmonoksit

DAG: Diaçilgliserol

DLCO: Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi

DM: Diabetes Mellitus

DN: Diyabetik nefropati

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EMG: Elektromiyografi

ESAD: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği

ET 1: Endotelin-1

FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm

FVC: Zorlu vital kapasite

GFH: Glomerüler filtrasyon hızında

HbA1c: Glikozile Hemoglobin

HT: Hipertansiyon

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IL-6: interlökin-6

IFCC: Uluslararası Kimyacılar Federasyonu

IFG: Bozulmuş açlık glisemisi

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MEF: Maksimal ekspiratuar akım

MODY: Monogenik diyabetes mellitus formları

NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey

NHS: Nurses Health Study

NO: Nitrik oksit

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PEF: Pik Ekspiratuvar Akım

PGI2: Prostosiklin

PKC: Protein kinaz C

ROS: Reaktif oksijen türleri

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

SOD: Süreroksit dismutaz

TBARS: Tiyobarbitürik asit reaktif maddeler

TNF-alfa: Tümör nekrozis faktör-alfa

TXA2: Tromboxane A2

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ÖZET

Amaç: Diyabetes mellitus birçok organı etkileyen komplikasyonlarla giden bir hastalıktır. Diyabetin retinopati, nefropati, nöropati ve makrovasküler komplikasyonları iyi bilinmekle birlikte akciğer üzerine etkileri yeteri kadar çalışılmamıştır. Biz bu çalışmamızda amacımız tip 2 diyabetes mellitus'un solunum fonksiyon testlerine etkisini incelemektir.

Materyal ve Yöntem: Tip 2 diyabetli 42 hasta (21'i erkek, 21'i kadın) ve 48 sağlıklı kontrol (24'ü erkek, 24'ü kadın) olmak üzere toplam 90 kişi çalışmaya dahil edildi. Diyabetli hastalardan 8-12 saatlik açlık kan şekeri, HgA1c, tokluk kan şekeri, kreatinin, ALT, hemogram, spot albümin, spot kreatinin tahlilleri istendi, tüm hastaların göz ve nörolojik muayeneleri ilgili branşlarda yaptırıldı ve diyabetik nöropati, nefropati veya retinopati saptanan hastalar kaydedildi. Tüm katılanların solunum fonksiyon testleri yapılarak birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü/ zorlu vital kapasite (FEV1/FVC), karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO %) değerler ölçüldü ve iki grup arasında karşılaştırmalar yapıldı.

Sonuçlar: Diyabetli hastalarda FEV1 değeri ortalama 90 ± 13.3 ml iken, kontrol grubunda 97.1 ± 8.9 ml olarak saptandı ve diyabetli grupta FEV1 daha düşük bulundu ve arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.005$). Diyabetli hastalarda FVC değeri ortalama 91.6 ± 13 ml iken, kontrol grubunda 98.2 ± 9.2 ml olarak saptandı ve diyabetli grupta FVC daha düşük bulundu ve arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.008$). Diyabetli hastalarda DLCO değeri 96.8 ± 11.5 mmol/kPa/dk iken kontrol grubunda bu değer 98.08 ± 10.2 mmol/kPa/dk idi ve tip 2 diabetlilerde daha düşük olmasına rağmen aralarındaki fark anlamlı değildi ($p=0.59$). Diyabetli hastalarda FEV1/FVC oranı 83 ± 7.2 iken, kontrol grubunda ise 83.8 ± 5.9 olarak saptandı ve aralarındaki fark anlamlı değildi ($p=0.59$).

Tartışma: Tip 2 diabetli hastalarda kronik hiperglisemi olması mikroanjiopatik hasara yol açarak özellikle retinopati, nöropati ve nefropati gibi komplikasyonlara sebebiyet vermektedir. Diyabetin akciğer üzerindeki etkilerini inceleyen çalışma sayısı çok azdır. Çalışmamızda tip 2 diyabetli olanlarda kontrol grubuna göre solunum fonksiyonlarında FVC, FEV1 değerlerinde bozulma olduğunu saptadık, bununla birlikte bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, Tip 2 diyabet, solunum fonksiyon testi, FEV1, FEV1/FVC, DLCO, FVC

ABSTRACT

Aim:

Diabetes mellitus is a chronic disease that causes complications and affects many organs. Even though retinopathy, neuropathy, nephropathy and macrovascular complication of diabetes are well known, there are less study about lung involvement. In this study our aim was to investigate the effects of diabetes on respiratory function tests.

Material and method

42 diabetic patients (21 male, 21 female) and 48 healthy controls (24 male, 24 female) total 90 participants were involved to our study. Fasting blood glucose, HgA1c, after meal blood glucose, creatinine, hemogram, ALT, spot urine albumin and spot urine creatinine samples were taken from diabetic patients. All patients were screened for microvascular complications and data was recorded. Respiratory function tests were performed in all participants and Forced expiratory volume in 1st second (FEV1), forced vital capacity (FVC), Forced expiratory volume in 1st second/forced vital capacity (FEV1/FVC), carbon monoxide diffusing capacity (DLCO%) were measured and compared between two groups.

Results

FEV1 values of diabetic group and control group were 90 ± 13.3 ml and 97.1 ± 8.9 ml respectively, FEV1 values of diabetic group were statistically significant ($p=0.005$). FVC values of diabetic group and control group were 91.6 ± 13 ml and 98.2 ± 9.2 ml respectively, FVC values of diabetic group were statistically significant ($p=0.008$). DLCO levels in diabetic group and control group were 96.8 ± 11.5 mmol/kPa/min, and 98.08 ± 10.2 mmol/kPa/min respectively, even though diabetic group has lower DLCO levels, this finding was not statistically significant ($p=0.59$). FEV1/FVC levels of diabetic and control group were 83 ± 7.2 and 83.8 ± 5.9 respectively and difference was not statistically different ($p=0.59$).

Discussion

Chronic hyperglycemia in diabetes may cause microangiopathic damage and leads to microvascular complications such as retinopathy, nephropathy and neuropathy. Studies about effects of diabetes on lungs are quite limited. In our study we detected lower FVC, FEV1 levels in diabetic patients compared with healthy controls. More studies are required to clarify lung involvement in diabetes.

Key words

Diabetes mellitus, type 2 diabetes, respiratory function tests, FEV1, FEV1/FVC, DLCO, FVC

GENEL BİLGİLER

1.1. Diabetes Mellitus

1.1.1. Tanım ve Tarihçe

Diabetes mellitus insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ve/veya insülin direnci ile oluşan, hiperglisemi ile kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize kronik ve progresif bir metabolizma hastalığıdır. Pankreastaki insülin sekresyonunun mutlak veya rölatif eksikliği, insülin etkisizliği ya da insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan bu hastalık, etiyolojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen özellikler taşır ¹.

Bilinen en eski hastalıklardan birisi olan DM, antik çağlardan bu yana bilinmektedir. Milattan önce 1550 yılına ait Ebers papirüsünde diyabete benzer klinik bir durum tarif edilmektedir. Diyabet kelimesi ilk kez MS 2. yüzyılda Kapadokya'lı Aretaeus tarafından kullanılmış ve hastalığın klinik tanımlaması yapılmıştır. Daha sonra 5. ve 6. yüzyıllarda Hintli hekimlerce idrarın şekerli olduğu fark edilmiş ve hatta bu yıllarda diyabetin iki formu olduğundan bile bahsedilmiştir. İngiliz hekim Thomas Willis'in diyabetik idrarın tatlı olduğunu yeniden keşfetmesine kadar diyabet Avrupa'da uzunca bir süre ihmal edilmiştir. Yaklaşık 100 yıl sonra Liverpool'lu hekim Matthew Dubson idrardaki tatlılığın kaynağının glukoz olduğunu keşfetmiştir. Yunanca ve Latince'de bal anlamına gelen mellitus takısını ilk kullanan ise John Rollo olmuştur. 19. yüzyılda Fransız fizyolog Claude Bernard glukozun karaciğerde depolandığını bulmuş ve merkezi sinir sistemi ile diyabet arasındaki bağlantılardan bahsetmiştir. Berlin'den Paul Langerhans pankreastan alınan dokularda küçük hücre kümeleri olduğunu ilk tanımlayan kişi olmuş ancak bu hücrelerin işlevi hakkında yorum yapmamıştır. Daha sonra Fransız Edouard Laguesse bu hücreleri Langerhans, biyokimyacı James B Collip ve fizyolog JJR Macleod'un ortak çalışmasıyla insülin bulunmuştur. Collip pankreastan insülin elde etmeyi başarmış ve 1922 yılında ilk kez insülin tedavisi uygulanmıştır. 1923 Nobel tıp ödülü Banting ve Macleod'a verilmiş, bu araştırmacılar da ödülleri Best ve Collip ile paylaşmışlardır. İnsülinin klinik pratiğe girmesinden sonra İngiliz bilim adamı Frederick Sanger insülinin primer yapısını ve aminoasit dizilimini açığa çıkararak 1958 yılında Nobel ödülü almıştır. 1969 yılında Dorothy Hodgkin ve arkadaşları X ışımlı kristallografi kullanarak insülinin üç boyutlu yapısını tanımlamışlar ve Nobel ödülü almışlardır. 1900'lü yıllarda hastalığın etiyopatogenezi ile ilgili pek çok bilgi edinilmiştir, halen de genetik ve immünolojik araştırmalar devam etmektedir. ²

1.1.2. Tanı

Son 10 yılda diyabet tanı ve sınıflamasında glukoz metabolizmasındaki diğer bozuklukları da kapsayacak şekilde değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterleri yayınlamış, ardından 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yayınlanan tanı kriterlerini küçük revizyonlarla kabul etmiştir. 2003 yılında ADA, bozulmuş açlık glisemisi (IFG) tanımını ekleyerek diyabet tanımında revizyona gitmiştir. DSÖ ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ise 2006 yılındaki raporlarında 1999 kriterlerinin korunmasını benimserken; ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılındaki son konsensus raporunda 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır. Günümüzde diyabet tanısı için kullanılan kriterler şu şekildedir ve tanı kriterleri tablo-1' de özetlenmiştir.

1. Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, noktüri, polifaji, iştahsızlık, açıklanamayan kilo kaybı, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, tekrarlayan inatçı mantar enfeksiyonları gibi) varlığında rastgele plazma glukozunun 200 mg/dl ve üstünde olması.
2. Açlık plazma glukozunun en az 8 saatlik gece açlığını takiben 126 mg/dl ve üzerinde olması.
3. Standart 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi sonrası 2. saat değerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması
4. HgA1C değerinin %6,5 ve üzerinde olması.

Tablo-1 Diyabetes mellitus için tanı kriterleri

| | |
|--|--|
| Açlık glukoz değeri (en az 8 saat açlıkta) | ≥ 126 mg/dl olması |
| 75 gr. OGTT sonrası 2.saat Glukoz | ≥ 200 mg/dl olması |
| Rastgele Kan glukozu ölçümü | ≥ 200 mg/dl olması ve diyabet bulguları |
| HgA1C | $\geq \%6.5$ |

HbA_{1c}(A1C)'nin standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle uzun yıllardır tanı amaçlı kullanılması önerilmemektedir. Ancak ADA, EASD, IDF ve Uluslararası Kimyacılar Federasyonu (IFCC) temsilcilerinin oluşturduğu bir komitenin 2008 yılından beri yaptıkları bir dizi çalışma sonrasında, uluslararası standardizasyon kurallarını sağlamak koşuluyla diyabet tanısı için kesim noktasını %6,5 (48 mmol/mol) olarak belirlemişler ve HgA1C değerinin > %6,5, açlık plazma glukozu değerinin > 126 mg/dL olduğu durumların diyabet olarak kabul edilmesini ve HgA1C değerinin standart OGTT'ye alternatif bir tanı yöntemi olarak benimsenmesini önermişlerdir. Bu öneri, HgA1C ölçümünün henüz her merkezde standardizasyona uygunluğunun sağlanamadığı düşünülürse, ülkemiz koşullarında şimdilik geçerli değildir.

1.1.3. Sınıflama

Diyabetin etiyolojisinin ve patogenezinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla, hastalığın sınıflaması da sürekli yenilenmektedir. Diyabetin bazı formlarında mutlak insülin eksikliği veya bozuk insülin salgılanmasına neden olan genetik bir kusur varken, diğer bazı tiplerinde temel özellik insüline karşı bir direnç oluşmasıdır. Diyabetin sınıflamasına ait ilk konsensus kararı 1979 yılında Ulusal Diyabet Çalışma Grubu tarafından yayınlanmış ve 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından küçük değişikliklerle kabul edilmiştir. Önceleri sadece İnsüline bağımlı Diyabetes Mellitus ve İnsülininden bağımsız Diabetes Mellitus olmak üzere iki ana gruptan oluşan ve daha sonra genişletilen bu sınıflama, hastalığı hem patogenezinin göre hem de tedavi ihtiyacına göre kategorize etmektedir. Ancak tip 2 diyabetli hastaların bir kısmının da zaman içinde insüline gereksinim duyması, tedaviye göre sınıflama yapılmasının zaman içinde kavram karmaşasına neden olmasına yol açmıştır. Öte yandan bu sınıflamanın bir diğer eksikliği de nadir görülen bazı diyabet tiplerini kapsamamasıdır. Bütün bu nedenlerle ve diyabetin patogenezinin ait bilgilerin artması ile 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından önerilen yeni sınıflama kabul görmeye başlamıştır. Diyabetes mellitus'un güncel sınıflaması tablo-2'de özetlenmiştir.^{3 4}

Tablo-2 Diyabette sınıflama

| | |
|---------------------------|---------------------------------------|
| | |
| Tip 1 DM | |
| | Idyopatik |
| | Otoimmün |
| Tip 2 DM | |
| Diğer spesifik DM tipleri | |
| | Monogenik DM formları (MODY) |
| | Insulin etkisinde genetik defektler |
| | Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları |
| | Endokrinopatiler |
| | İlaç ve kimyasal ajanlar |
| | İmmün aracılı DM formları |
| | DM ile ilişkili genetik bozukluklar |
| Gestasyonel diyabet | |

1.1.4. Epidemiyoloji

Tip 2 diyabet en yaygın kronik hastalıklardan biridir ve bu hastalık son derece heterojendir. Tüm dünyada tip 2 diyabetli hastaların sayısının giderek artacağı ve en büyük artışın gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşeceği tahmin edilmektedir. Son 50 yılda ABD’de tip 2 diyabet prevalansı hızlı bir artış göstermiştir. Bu artış siyahlar, İspanyol asıllı Amerikanlar ve özellikle Amerikan yerlilerinin olduğu azınlık toplumlarında en yüksek orandadır. ADA’nın yayınladığı istatistiksel verilere göre ABD nüfusunun %5,9’unda kesinleşmiş diyabet, %6,9’unda bozulmuş açlık glukozu ve %2,8’inde de henüz tanı konmamış diyabet olmak üzere toplam nüfusun %15’inde glukoz metabolizması bozukluğu olduğu belirtilmektedir. Yani ABD’de yaklaşık 18 milyon kişide diyabet, 16 milyon kişide insülin direnci vardır ve tanı konmamış ilave kişi sayısı da 5,2 milyon kadardır. ^{5 6 7}

Türkiye’de 1997 yılında yapılan 20 yaş üzerinde 25 bine yakın kişinin katıldığı ve tüm bölgeleri kapsayan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasında (TURDEP) diyabet prevalansının %7,2 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, diyabetin kadınlarda

erkeklerle nazaran anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve kentlerde yaşayanlarda ise kırsal alanda yaşayanlara göre daha yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır. ⁸

TURDEP-II alışması'nın saha araştırması Ocak 2010 - Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezde tamamlanmış ve çalışmaya rastgele seçilip davet edilen 20 yaş ve üzerinde 26 499 kişi katılmıştır. Bu alışma, 1997-98 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasının tekrarı niteliğinde planlanmış olup aynı yöntem kullanılarak aynı merkezlerde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın ilk değerlendirmelerine göre; TURDEP-I'den itibaren geçen 12 yıllık süreçte erişkin nüfusumuzun yaş ortalaması 4 yıl artmıştır. Ortalama kadın ve erkek boyu 1'er cm artmış; kadınlarda ağırlık 6 kg, bel çevresi 6 cm, kalça çevresi 7 cm; erkeklerde ise ağırlık 8 kg, bel çevresi 7 cm, kalça çevresi 2 cm artmıştır. TURDEP-II'ye göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. Daha nceki çalışmanın aksine kentserde diyabet oranı biraz daha yüksek olmakla birlikte, TURDEPII çalışmasına göre kentsele ve kırsal diyabet sıklığı arasında çok anlamlı bir fark kalmamıştır.

Batı toplumlarında %3-5 oranında görülen diyabet prevalansı ülkeler arasında ve farklı etnik gruplarda belirgin düzeyde değişiklik göstermektedir. Örneğin Papua Yeni Gine'deki kabilelerde, Eskimolar arasında veya in'de %1 olan prevalans Avustralya yerlilerinde, Mikronezya'daki Naurulularda %20-45'e kadar çıkabilmektedir. ⁹ Prevalansdaki bu farklılıklar aynı bölgede yaşayan farklı etnik kökene mensup bireylerde daha da belirginleşmektedir. Örneğin beyaz ırka göre Afrika kökenli Amerikalılarda 2 kat, Meksika kökenli Amerikalılarda 2,5 kat ve yerli Amerikalılarda 5 kat daha fazla tip 2 diyabet görülmektedir. Farklı toplumlarda görülen tip 2 diyabet prevalansındaki bu çeşitlilik büyük olasılıkla genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır. ¹⁰

Dünya nüfusunun giderek yaşlanmasına bağlı olarak kaçınılmaz bir şekilde diyabet prevalansı da artmaktadır. Örneğin NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verileri diyabetin prevalansının 20-39 yaş arası erkeklerde %1,6 iken, 75 yaş üstü erkeklerde %21,1 olduğunu göstermiştir. ¹¹Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde obezite giderek artmaktadır. Yine NHANES III kohort çalışmasında tip 2 diyabetli hastaların % 67'si fazla kilolu, yaklaşık yarısı obez bulunmuştur. ¹²Fiziksel aktivitenin azalması ve sedanter yaşayan nüfusun artmasına paralel olarak diyabet daha büyük bir risk olarak karşımıza çıkmaktadır. NHS (Nurses Health Study) verileri orta düzeyde fiziksel aktivitenin diyabet gelişme riskini azalttığını göstermiştir. ¹³Yksek glisemik yükü olan yağdan zengin ve liflerden fakir yiyeceklerden oluşan diyet de diyabet gelişimi ile ilişkilidir. PHS (Phsicians

Health Study) çalışmasında incelenen 42.504 kişiyle yapılan bir analizde yüksek yağlı diyet tüketiminin diyabet gelişimi için rölatif riskinin 1.59 olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde NHS çalışmasında diyetle tahıl kökenli liflerin fazla, doymuş yağların ise az tüketilmesinin tip 2 diyabet riskini %33-50 azalttığı gösterilmiştir. ¹⁴

1.1.5. Patofizyoloji

Tip 2 diyabetin patogeneğinde insülin sekresyonunu ve insüline karşı doku yanıtını olumsuz biçimde etkileyen genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı olarak etkileşimi rol oynar. Bozulmuş beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci, tip 2 diyabet ortaya çıkmadan önce mevcuttur ve hastalığın ortaya çıkacağını öngören göstergelerdir. ^{15 16 17}Tip 2 diyabetin klinik belirtileri her ne kadar 40 yaşın üzerinde ortaya çıksa da ve obezite ile yakın ilişkili olsa da genetik faktörlerin patofizyolojide önemli bir rol oynadığı açıktır. Hem annesinde hem de babasında tip 2 diyabet olan veya monozigotik ikizinde tip 2 diyabet olan bir kimsenin yaşam boyu hastalık riski farklı sosyal çevrelerde büyütölseler bile % 80'e kadar çıkabilmektedir. Tip 2 diyabetli tek bir ebeveyne sahip olmak ya da tek bir kardeşe sahip olmak yaklaşık %30 kadar bir risk artışı getirmektedir ki bu rakam bile genel popölasyondaki riskin 2-4 katıdır. Çevresel faktörler olmadan genetik faktörler tip 2 diyabetin gelişiminde tek başına yetersiz kalmaktadır. İnsülin duyarlılığını etkileyerek tip 2 diyabet gelişiminde rol oynayan çevresel faktörler arasında visseral obezite, fiziksel hareketsizlik, yüksek yağ içerikli ve düşük lifli diyet yer alır. ^{18 19}

Glukoz tarafından uyarılan pankreas beta hücrelerinin insülin sekresyonu sürecinde iki faz dikkati çeker. Biri hızlı, diğeri yavaş ve sürekli insülin salgı fazıdır. İnsülin pulsatil olarak salgılanır. İnsülin sekresyonunda birinci fazın yokluğu ve pulsatil salgı düzenindeki değişimler tip 2 diyabet gelişim sürecindeki beta hücre fonksiyon bozukluğunun ilk belirtilerini yansıtır ve genellikle klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce tespit edilebilir. İnsülin tarafından uyarılan glukoz uptake'inde azalma veya insülin direnci, tip 2 diyabet gelişiminde en erken tespit edilen fonksiyonel bozukluklardır. Örneğin Martin ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, her iki ebeveyni de tip 2 diyabet hastası olan çocuklarda, insülin duyarlılığı ile birlikte insülin sekresyon şekillerini araştırmışlardır. Araştırmacılar her beş yılda bir çocukları incelemiş ve insülin duyarlılındaki azalmayı, tip 2 diyabet ortaya çıkmadan 20 yıl öncesinde tespit etmişlerdir. Buna karşılık, insülin sekresyonundaki değişiklikler ise aşikâr diyabet başlangıcından sadece 3-5 yıl önce tespit

edilebilmiştir. Dolayısıyla tip 2 diyabet tanısı konulduğunda hem insülin işlevinde azalma hem de insülin sekresyonunda bozukluk mevcuttur.²⁰

Tip 2 diyabetiklerde insülinin etkinliği sadece glukoz kullanımı ile ilgili olaylarla sınırlı değildir. Aynı zamanda mitokondride solunum hızı veya enerji tüketimi, metabolik olarak aktif ve inaktif kas hücrelerinin oluşumunu, adipositlerin farklılaşmasını, hücre büyümesini etkileyen genlerin regülasyonunda da insülinin etkisi sözkonusudur. Bu nedenle gen ekspresyonundaki değişiklikler sadece hücrenin insülin direncinde rol oynamazlar. Beraberinde insülin direnci ile ilişkili obesite lipid bozuklukları, hipertansiyon (HT), artmış kardiyovasküler risk gibi diğer klinik durumların gelişimiyle ilişkili moleküler değişikliklerde de rol alırlar. Bu nedenle insülin duyarlılığı obesite, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında muhtemelen genlerle düzenlenen bir bağlantı söz konusudur.²¹

Adipoz dokunun sadece trigliserid olarak depolanan enerji kaynağı olmayıp aynı zamanda tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), leptin, adiponektin ve resistin gibi pek çok peptid ve sitokin salgılayan aktif bir endokrin organ olduğunun anlaşılması, anormal glukoz metabolizmasının patogenezinde adipoz dokunun çok güçlü rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu peptid ve sitokinler karaciğer ve kaslarda enerji metabolizması ile birlikte enerji alımı ve insülin duyarlılığını düzenlerler. Ayrıca adipoz doku, interlökin-6 (İL-6) ve TNF-alfa gibi inflamatuvar moleküller yanında koagülasyon ve kan basıncına etki eden mediatörleri salgılar. McGarry ve Unger yaptıkları bir çalışmada hücre içi lipid birikiminin bazı hücrel sinyalizasyon yollarını ve fonksiyonlarını bozduğunu ve bu durumun insülin direncine ciddi bir katkı yapabileceğini ortaya atmışlardır. Son klinik çalışmalar karaciğerin hücre içi lipid içeriğinin insülin direnci ile ilişkisi nedeniyle metabolik sendromun bir özelliği olabileceğini göstermiştir. Son deneysel araştırmaların sonuçları pankreas beta-hücrelerindeki hücre içi lipid metabolizmasının, insülin sekresyonunun düzenlenmesinde rol aldığını göstermiştir. Bu nedenle hücre içi lipid homeostazisinde oluşabilecek primer ve sekonder değişiklikler insülin direnci ve tip 2 diyabetle ilişkili durumların patogenezinde rol oynayabilir.^{22 23 24 25}

1.1.5. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

1.1.5.1 Tip 2 Diyabet ve Vasküler Hastalık

Tip 2 diyabet; yaygın aterosklerotik damar hastalığına, enflamatuvar ortama ve trombogeneze yatkınlık oluşturması nedeniyle, gerçek bir vaskülopati durumudur. Vasküler komplikasyonları nedeniyle tip 2 diyabet, mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. UKPDS, tip 2 diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyon riskinin (miyokart enfarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı gibi) mikrovasküler komplikasyonlardan (nefropati, retinopati gibi) 4 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. UKPDS, tip 2 diyabetiklerde kronik komplikasyonları azaltmak amacıyla planlanarak yapılmış en geniş ve uzun süreli çalışma olup, 23 merkezde 5102 vaka 10 yıl süreyle izlenmiştir. Bu çalışma sonucunda, iyileştirilmiş glukoz seviyeleri ile mikrovasküler komplikasyonlarda %25 düzeylerinde azalma görülmüş ve aynı zamanda, miyokart enfarktüsü ve ani ölüm riskinde %16 azalma olmak üzere makrovasküler komplikasyon insidansı da azalmıştır. UKPDS çalışmasında, HbA1c düzeyindeki her % 1'lik düşüş ile miyokart enfarktüsü prevalansında %14, kalp yetersizliği gelişiminde %16, alt ekstremite amputasyonlarında %43 ve inme gelişiminde %12'lik risk azalması sağlandığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, sıkı kan şekeri kontrolü ile mikroalbuminüri gelişiminde %34 risk azalması kaydedilmiştir. Aynı şekilde, iyi glisemik kontrol ile nöropati oluşumu ve ilerlemesinde belirgin azalma sağlanmıştır. UKPDS ve diğer bazı epidemiyolojik çalışmaların sonucu; HbA1c düzeyinin %7 ve sistolik kan basıncının 130 mmHg'nın altında olmasının, kronik komplikasyon riskini azalttığını göstermiştir ²⁶.

Tip 2 diyabetin makrovasküler yapılarıdaki primer etkisi; hızlanmış ateroskleroza yol açması ve tromboza yatkınlık oluşturmasıdır. En sık olarak koroner, serebral ve periferik arterler etkilenir. Pek çok ilave risk faktörü tip 2 diyabette makrovasküler hastalığın gelişmesine katkıda bulunur. Hiperlipidemi ve hipertansiyonun yanında, diyabet tanısı konmadan önce de var olup aterogenezi başlattığı düşünülen insülin direnci, burada kritik öneme sahiptir. Danimarka'da 160 tip 2 diyabetik hastanın ortalama 4 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada glisemik kontrole ek olarak kan basıncı ve lipid profiline yönelik farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları ile kronik mikro ve makrovasküler komplikasyonlarda anlamlı ölçüde azalma sağlandığı gösterilmiştir ²⁷.

Tip 2 diyabetli hastalarda metabolik ve hemodinamik faktörler karşılıklı etkileşerek, damar yataklarında bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımını uyararak,

makrovasküler komplikasyonlara yol açar. Örneğin, anjiyotensin II (AII) ve endotelin-1 (ET 1) gibi vazoaaktif hormonlar, sitokinlerin güçlü birer uyarıcılarıdır. Bu hormonların inhibe edilmesi ile büyüme faktörlerinin salınımının engellenip, bazı organların korunmasının mümkün olabileceği anlaşılmıştır. Sitokinlerin oluşumunun ve etkilerinin inhibisyonu, gelecekte diyabetin vasküler komplikasyonlarının önlenmesinde yeni ufuklar açabilir ²⁸.

Mikrovasküler anormallikler, sistemik bir bozukluk olarak ortaya çıkar ve mikrovasküler hastalığın prezentasyonu, etkilenen dokunun yapısı ve işlevine göre değişiklikler gösterir (nefropati ve retinopati gibi). Örneğin, nonproliferatif diyabetik retinopatide perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumu gözlenir. İlave olarak, vasküler bariyer işlevi azalır ve kapiller tıkanıklık oluşur. Bu mikrovasküler anormallikler iskemik bir alan oluşturur, böylece oluşan hipoksik ortama retina, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını arttırarak cevap verir ve bu da neovaskülarizasyonu arttırır²⁹. Diyabetik nefropatide intraglomerüler basınç artışı ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin glomerülde artışı, bazal membran kalınlaşmasına, mezengiyal genişlemeye ve glomerüler hipertrofiye neden olur. Bu değişiklikler glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalmaya ve glomerüloskleroza neden olur. Diyabetik nefropati, diyabet seyrinde vakaların % 30–40'ında gelişir ve ABD'de son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların % 50'sinden fazlası diyabetiktir ve nefropatisi bulunan diyabetiklerin ölüm riski normal popülasyona göre 100 kat daha yüksektir ³⁰.

Yüksek glukoz konsantrasyonları proteinlerin amino gruplarının glikozillenmesine ve ileri glikozilasyon son ürünlerin (AGE) oluşmasına yol açar. AGE'lerin oluşumunun ve depolanmasının kronik dönemde oluşan mikrovasküler komplikasyonların gelişimine katkıda buldukları düşünülmektedir. AGE'ler reseptörlere bağlanırlar ve makrofajlarda veya endotel hücrelerinde sinyal transdüksiyonunda değişikliklere yol açarlar. AGE'ler ve oksidan maddelerin Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF) ekspresyonunu arttırdığına ilişkin yeni bulgular vardır. VEGF vasküler permeabilityyi arttırarak retinada anjiyogeneze neden olur³¹ ³². AGE'ler ayrıca, bazı sitokinlerin salınımını arttırarak da makrovasküler komplikasyon gelişimine katkıda bulunur ³³.

Hiperglisemi, aldoz redüktaz enzim aktivitesini arttırıp, daha fazla glukozun sorbitole dönüşümüne neden olur. Aldoza redüktaz enzimi en fazla retina, böbrek ve sinirlerde bulunduğundan, bu organlarda metabolik değişikliklere yol açar. Aldoza redüktaz aktivitesindeki artışın, diyabetik nöropatideki rolü pek çok çalışmaya da konu olmuştur ³⁴.

Tip 2 diyabetik hastalarda proteinlerin glikozillenmesi, glukozun otooksidasyonu ve serbest radikal oluşumu gibi pek çok farklı yollarla oksidan maddeler oluşur. Bu oksidan maddeler düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunda artış ve proteinlerin çapraz bağlanması gibi pek çok hücrel işlevi etkiler. Ek olarak, oksidanların artması NO'un azalmasına yol açarak vazokonstriksiyon ve hipoksiye neden olur. Yakın zamanda yapılmış bir diyabetik retinopati çalışmasında, antioksidan olarak vitamin E kullanımının, retinal kan akımını normalleştirdiği görülmüştür ³⁵.

Hiperglisemi ile birlikte, sinyal iletiminde de bazı değişiklikler meydana gelir. Bu anlamda, üzerinde en çok çalışılan moleküller diaçilgliserol (DAG) ve protein kinaz C (PKC)'dir. Hiperglisemi, DAG ve PKC etkinliğini arttırarak bazal membran kalınlaşması, permeabilite artışı, koagülasyon bozukluğu, damarların kasılabilirliğinde azalma, anjiyogenezde artış ve kardiyomiopati gibi pek çok olayda rol oynayabilir ³⁶.

DM seyri sırasında görülen komplikasyonlar akut ve kronik olarak sınıflandırılmaktadır.

1.1.5.2.Diyabetes Mellitus Akut Komplikasyonları:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperozmolar nonketotik koma - Hipoglisemi
- Laktik asidoz

1.1.5.2.Diyabetes Mellitus Kronik Komplikasyonları:

1.1.5.2.1.Kronik Komplikasyonlarda patogenez

Diyabetin kronik komplikasyonlarının patogenezinde etkili olan faktörler arasında intrasellüler sinyal transdüksiyonunda değişiklik, aldoz redüktaz aktivitesinde artış, Na⁺-K⁺ ATP'az aktivitesinde azalma, tromboxane A₂ (TxA₂) ve endotelin gibi vazokonstriktörlerde artış, prostosiklin (PGI₂) ve NO gibi vazodilatatörlerde azalma, reaktif oksijen türleri ve serbest radikallerin oluşumunda artma ve proteinlerin glikolizasyonundaki artış gibi pek çok faktör vardır.^{37 38}

Diyabetin kronik komplikasyonlarının ortaya çıkmasında uzun süreli hiperglisemi ve insülin direncinin rolü ile ilişkili çok sayıda mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlar; ileri

glikasyon son ürünleri (AGE) hipotezi, aldoz redüktaz (poliol yolu) hipotezi, oksidatif stres hipotezi, psödohipoksi hipotezi, gerçek hipoksi hipotezi, değişmiş lipoprotein metabolizması ile ilişkili hipotez, artmış protein kinaz C hipotezi gibi hipotezlerdir. Bu hipotezlerin her biri temel ortak bir mekanizmanın farklı yansımaları olabileceği gibi, çeşitli dokuların farklı mekanizmalara duyarlılık göstermelerinden kaynaklanabilmektedir. Birçoğu birbiri ile yakın ilişkili olan bu mekanizmalar bazen örtüşmektedir. AGE oluşumunun yol açtığı oksidatif stres, glikooksidasyonla AGE oluşumunu hızlandırmaktadır. Oksidatif stresi artıran ve AGE oluşumunu hızlandıran poliol yolu aktivasyonu damar duvarında doku protein kinaz C aktivasyonuna neden olmakta ve retina, lens, glomerul ile sinir dokusunda miyoinozitol düzeyinde ve protein kinaz C aktivitesinde azalmaya yol açmaktadır.

Anormal poliol yolu hipotezine göre glukoz girişi için insüline ihtiyaç duymayan ve aldoz redüktaz enzimi içeren lens, periferik sinirler, böbrek glomerulleri gibi dokularda hiperglisemi sonucu hücre içi glukoz ve dolayısıyla sorbitol konsantrasyonu artar. Aşırı su tutucu özellikte olan sorbitolün bu dokularda birikmesi hücre ödemi ve hasarına neden olur³⁹. Hiperglisemide poliol yolunun aktivasyonu ile NADH/NAD⁺ oranı artmakta ve bu da enzimatik olmayan glikasyonu ve diaçilgliserol sentezini artırmaktadır. Diaçilgliserolün artışı da protein kinaz C aktivasyonuna yol açarak diyabetteki damar patolojilerine neden olmaktadır.

Myoinositol yapısal olarak glukozla benzemektedir ve bu yapısal benzerlik nedeni ile çeşitli hücrelerde glukoz miyoinositol taşıyıcılarıyla yarışmaya girerek hücrelere miyoinositol girişini engellemektedir. Bu yüzden hiperglisemi durumlarında hücre içi miyoinositol düzeyi azalır. Hücre içi miyoinositol düzeyinin azalması fosfotidilinositol miktarının azalmasına, o da protein kinaz C aktivitesi azalmasına ve sonuçta Na⁺-K⁺ ATP'az aktivitesinin azalmasına neden olur. Bu mekanizma daha çok diyabetteki sinir ileti fonksiyonunun bozulmasını açıklamada ileri sürülmektedir. Azalmış Na⁺-K⁺ ATP'az aktivitesinin yol açtığı intrasellüler Na⁺ birikimi, özellikle çabuk iletim hızının azalmasına ve lokal ödeme yol açmaktadır.

Oksidatif stres hipotezinde reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikallerin oluşum hızı ile antioksidan savunma kapasitesi arasındaki dengesizlik diyabetin kronik komplikasyonlarına neden olmaktadır. Bir başka deyişle hiperglisemi oksidatif strese yol açmaktadır. Lipid hidroperoksidler, konjuge dienler, tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) ve isoprostanlar gibi oksidatif stres göstergelerinin düzeylerinin arttığı diyabetli hastalarda E ve C vitaminleri, glutasyon, SOD, katalaz, glutasyon peroksidaz gibi antioksidan

parametrelerin miktarının azalması diyabetin kronik komplikasyonlarının patogeneğinde oksidatif stresin önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir.^{40 41}

Diyabetteki vasküler komplikasyonlarda görülen endotel fonksiyon bozukluklarından endoteldeki nitrik oksid üretiminin azalması sorumlu tutulmaktadır. Bu azalmaya da ileti aksamaması, substrat L-arginin yetmezliği veya nitrik oksid sentazın kofaktörlerindeki azalma neden olabilir. Ancak diyabetteki azalmış endotel bağımlı vazodilatasyona NO üretiminin azalması mı, yoksa oksidatif stresin mi neden olduğu tartışmalıdır.

Diyabetin kronik komplikasyonlarının mekanizması ile ilgili bir diğer hipotez de AGE hipotezidir. Oligosakkarit zincirlerin enzimatik olarak proteinlere glukozidik bağ ile bağlandığı glukozilasyon glikoprotein sentezi sırasında oluşan posttranslasyonel modifikasyondur. Bazal membran proteinleri, a₂ makroglobulin, bazı hücre membran reseptörleri, HLA antijenleri, immunglobulinler ve bazı hormonlar bu şekilde sentezlenen önemli glikoproteinlerdir.⁴²

Hiperglisemi durumlarında glukozun hücre içine alınmasının insülden bağımsız olduğu eritrosit, beyin, böbrek, lens ve periferik sinirler gibi dokularda intrasellüler konsantrasyonu artan glukoz, proteinlere non-enzimatik bir tepkime sonucu bağlanmaktadır. Proteinlerin terminal aminoasidindeki a-amino grubuna veya lizinin e- amino grubuna glukozun bağlanması ile labil Schiff bazı oluşur. Yaşam süresi kısa olan proteinlerle daha dayanıklı ve geri dönüşümlü Amadori ürünleri oluşmaktadır. Bu şekilde oluşan erken glikasyon ürünleri tedavi sonucu glukozun normale dönmesiyle azalmaktadır. Yarı ömrü uzun olan proteinlerde ise geri dönüşümsüz olarak imidazol veya pirol yapısındaki ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşmaktadır. Hipergliseminin şiddetine ve süresine, proteinlerin yarı ömrüne, dokuların glukozu olan geçirgenliğine ve proteinlerdeki serbest amino gruplarının sayısına bağlı olan protein glikasyonu yarı ömrü kısa (albumin, hemoglobin) ve uzun (kollagen, elastin, myelin, tubulin) olan tüm proteinlerde gerçekleşmektedir. Dayanıklı doku proteinlerine bağlanmayan bu glikasyon ürünlerinin en tipik örneği hemoglobine bağlı glukoz (HbA_{1c}) ve fruktozamindir.^{43 44}

Proteinlerin yapı, işlev ve metabolizmasını etkileyen protein glikasyonunu serbest radikallerin oluşumu ve glikooksidasyon izlemektedir. Glukoz kaynaklı amadori ürünlerinden glikooksidasyonla uzun ömürlü proteinlerdeki amino gruplarını geri dönüşümsüz olarak çapraz bağlayabilen AGE bileşikleri oluşmaktadır. Böylece non-enzimatik glikasyonun artışı

sonucu ortaya çıkan AGE bileşikleri diyabetin kronik komplikasyonlarının ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır.

Proteinlerin büyüklüğünü, şeklini, elektriksel yüklerini, viskozitesini, çözünürlüğünü değiştiren glikasyon, ısı ve enzimlere dayanıklılığı ve membran reseptörüne bağlanmayı etkilemektedir.

AGE bileşikleri monosit, makrofaj ve damar duvarı endotel hücrelerinde bulunan reseptörleri (RAGE) aracılığı ile hücrel etkilerini göstermektedir. RAGE'ye bağlanan AGE bileşikleri vasküler tonüs artışı ve vazokonstriksiyona, makrofajlardan sitokin salınımına, hücre proliferasyonuna, matriks sentezi artışına ve bazal membran kalınlaşmasına, adezyon moleküllerinin translasyonuna, koagülasyona eğilimin artmasına, lipoprotein, nükleik asit, histon ve enzimlerin yapı ve işlevlerinde bozukluğa bağlı aterojenik ve mutajenik etkilere yol açmaktadır.

AGE-hücre etkileşimi adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artışa yol açmaktadır. AGE bileşikleri lipoproteinlerin apoproteinlerini (A1, A2, B, C ve E) değiştirmektedirler. Reseptörlere bağlanan AGE-LDL kompleksinin yıkımı azalmakta ve AGE-HDL kolesterol transportu yavaşlamaktadır. Nükleik asitlerde kırılma, delesyon, insersiyon artışına bağlı mutasyon sıklığı ve gen ekspresyonu değişimi görülmektedir. Ayrıca SOD ve katalaz gibi antioksidan enzimler glikasyonla inaktive olmaktadır. Diyabette koagülasyona eğilimi artıran AGE bileşikleri koagulan/antikoagulan dengesini koagulanlar lehine bozmaktadır.

1.1.5.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

-Kardiyovasküler hastalıklar -Serebrovasküler hastalıklar -Periferik damar hastalığı

DM ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları esas olarak ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak meydana gelirler. Tip 2 diyabetli hastalarda makrovasküler komplikasyonlar, mortalite ve morbiditenin majör kısmını oluşturmaktadır⁴⁵. Henüz bilinmeyen bir nedenle, kadınlarda makrovasküler komplikasyonların ölümcül veya ağır seyrettiği Framingham çalışmasında açık olarak gösterilmiştir⁴⁶.

Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonu, aterosklerotik kalp hastalığıdır ⁴⁷. Tip 2 diyabetik hastalarda, genel popülasyona oranla kardiyovasküler hastalık risk oranı 2-4 kat artmıştır ⁴⁸. Diyabette koroner arter hastalığı birden çok damar hastalığı şeklinde olup, distal

damarların tutulumu daha fazladır. Diyabetiklerde miyokart enfarktüsü genellikle komplikasyonlu seyreder, kalp yetmezliği çok siktir. Ayrıca, kan glukozunun kontrolünü bozarak, ketotik ve nonketotik hiperosmolar komaların da öncüsü olabilir. Diyabetli hastalarda akut koroner sendroma eşlik eden belirti ve bulgular hafif veya atipik olabilir. Bunun olası nedeni, zemindeki otonom ve duysal nöropatilerdir. Bu nedenle, diyabetli hastalarda sessiz miyokart iskemisi ve miyokart enfarktüsü sıklığı yüksektir ⁴⁹. Diyabetik miyokardiyopati; valvüler, hipertansif, konjenital bir kalp hastalığı olmaksızın, ani olarak görülen kalp yetmezliğinin nedeni olabilir.

Diyabete eşlik eden hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik anormallikler, inme için ilave risk oluşturmaktadır. Bu faktörler ayrıldıktan sonra dahi, diyabet iskemik nörolojik olaylar açısından bağımsız bir prediktördür. Framingham ve Honolulu Heart çalışmalarının her ikisinde de diyabetin, diğer kardiyovasküler risk faktörleri çıkarıldıktan sonra inme riski açısından 2 kat artışa neden olduğu bulunmuştur ^{50 51}.

Periferik arter hastalığı, sıklıkla alt ekstremiteleri tutan, ülserasyon ve/veya gangrene neden olan ve amputasyonla sonuçlanabilen bir durumdur. Diyabetli hastalarda periferik arter hastalığının varlığı, mortaliteyi arttırabilmektedir⁵². Diyabetik hastalarda normal popülasyondan farklı olarak, periferik vasküler hastalık çoğunlukla distal alt ekstremitte dolaşımını etkilemektedir⁵³. Amputasyon gerekirse, periferik arter hastalığı olanlarda hastalığın prognozu kötüdür⁵⁴.

1.1.5.2.3 Mikrovasküler Komplikasyonlar

- Diyabetik Retinopati

- Diyabetik Nöropati

- Diyabetik Nefropati

Mikrovasküler komplikasyonlar hipergliseminin süresi ve şiddeti ile ilişkilidir. DCCT çalışması, tip 1 diyabetli hastalarda glisemik kontrolün sağlanmasının mikrovasküler komplikasyonların gelişimini ve progresyonunu azalttığını göstermiştir⁵⁵. Yine UKPDS çalışması da, tip 2 diyabetli hastalarda sıkı glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyonları azalttığını göstermiştir ⁵⁶.

Diyabetik komplikasyonların oluşmasında rol oynayan faktörler her ne kadar kesin olarak anlaşılamamış ise de, etkili olduğu düşünülen temel patogenetik mekanizmalar^{57 58} şunlardır:

- Proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu: Hiperglisemi durumunda proteinler in vivo ortamda nonenzimatik olarak glikozillenir. Bu glikozilasyonun derecesi hiperglisemi düzeyi ile ilişkilidir. Düzensiz olarak gerçekleşen glikozilasyon, proteinlerin yapısını değiştirir ve fonksiyonunu bozar. Lens proteinlerinin glikozilasyonu kristal yapıdaki proteinlerde agregasyona yol açarak, katarakt gelişimine zemin hazırlar. Hemoglobinde glikozillenme işlemi, lizin ve valin aminoasitlerine glukoz eklenmesi ile gerçekleşir, bu durumda elektroforezde hızlı hareket eden HbA1c ortaya çıkar. Hemoglobin glikozilasyonu kan glukoz konsantrasyonu ile ilişkilidir. HbA1c ömrü eritrosit ömrü kadardır. HbA1c kan şekeri regülasyonunun iyi bir göstergesidir.

- Polyol-miyoinositol yolağının yoğun işlerliği: Bu yolda glukoz, aldoz redüktaz enzimi aracılığıyla sorbitole, sorbitol de sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza dönüştürülür. Hiperglisemi nedeniyle, polyol yolunun diyabette aktive olduğu düşünülür. Aldoz redüktaz sıklıkla diyabetiklerde hasara uğrayan dokular olan retina, lens, böbrek papillası, Schwann hücreleri ve aortada bulunur. Örneğin, sorbitolün lensteki birikimi ozmotik şişmeye, Schwann hücrelerindeki birikimi ise hipoksi ve demiyelinizasyona neden olur.

- Hiperfiltrasyon ve hipertansiyon gibi hemodinamik değişiklikler

- Endotel, endotelin destek dokuları ve ekstrasellüler matriksin primer bozuklukları

- Koagülasyon sistemi ve büyüme faktörlerine ait anormallikler.

Diyabetik Retinopati (DR):

Gelişmiş ülkelerde, 20–74 yaşları arasındaki yetişkinlerde, edinsel görme kaybının önemli nedenidir. Tip 1 DM'ta 5 yıldan önce diyabetik retinopati gelişimi beklenmez (% 8'den az); 5-10 yılda % 27 iken, 10 yılın üstünde % 71-90; 20 yılın üstünde % 95 ve 30 yılı aşınca hemen hepsinde diyabetik retinopati ve % 50'sinde proliferatif DR izlenir 32. Tip 2 DM'ta hastalığın tam olarak başlangıç tarihi bilinmemekle birlikte olguların 11–13 yılda % 23'ü, 16–20 yıldan sonra % 60'ı DR ve % 5 proliferatif DR bulguları gösterir. Kötü kan şekeri kontrolü, diyabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, lipid profilinin kötü olması ve

anemi retinopatinin gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir. Diyabetik retinopati iki evrede sınıflandırılır:

Nonproliferatif Retinopati;

Tüm diyabet tiplerinde en sık görülen retinopati şeklidir. En erken klinik bulgusu, küçük kırmızı noktalar şeklinde görülen ve “Background Retinopathy” olarak bilinen retinal kapillerlerdeki mikroanevrizmalardır. Kapiller duvarını çevreleyen perisit kaybı, ardından damar geçirgenliğinin artmasıyla periretinal hemoraji gerçekleşir. Arterioller tıkanma, sert eksuda ve makula ödemi meydana gelir. Tip 2 diyabetiklerde görmeyi en çok bozan makula ödemi olup retinopatinin her evresinde karşımıza çıkabilir. Daha sonra kapiller ve terminal arteriollerin tıkanmasıyla iskeminin neticesinde proliferatif faz başlar.

Proliferatif Retinopati;

Oluşan retinal iskemi alanları, atılmış pamuk manzarası denilen yumuşak eksuda olarak adlandırılır. Karakteristik olarak neovaskülarizasyon denilen yeni damar oluşumu ve skarlar meydana gelir. Proliferatif fazın görme kaybı ile sonuçlanan iki ciddi komplikasyonu vardır. Vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı. Diyabete bağlı görülen diğer hastalıklar; başta artmış katarakt riski ile birlikte, optik nöropati, oküler sinir paralizileri (III, IV, VI), otonomik pupiller disfonksiyon, glokom, retinal arter ve ven tıkanıklıklarıdır.

Diyabetik Nöropati:

Diyabetik nöropati çok değişken ve multifokal bir hastalık olup önemli bir morbidite nedenidir⁵⁹. Batı dünyasında polinöropatinin en yaygın sebebi, diyabetik nöropatidir⁶⁰. Diyabetik hastalarda çalışılan hasta popülasyonuna ve tanı kriterlerine bağlı olarak, olguların %10-100'ünde klinik ve subklinik nöropati görülebilir. Diyabetik nöropati, alt ekstremitelerde tekrarlayan enfeksiyonlar, ülserasyonlar ve sonrasında amputasyonlara neden olan önemli bir morbidite nedenidir. Diyabetik hastalarda, hastalığın 25. yılında alt ekstremitelerde amputasyonlarında kümülatif risk %11'dir⁶¹.

Diyabetik nöropatinin sınıflaması:

- Distal simetrik polinöropati - Mononöropati
- Mononöropati multipleks
- Otonomik nöropati

- Poliradikülopati

Distal simetrik polinöropati: Diyabetik nöropatinin en yaygın tipidir. Periferik nöropatide bir periferik siniri oluşturan bütün (motor, duyu ve derin duyu) liflerde, fonksiyon bozukluğu vardır. En sık rastlanan klinik bulgu, simetrik olarak alt ekstremitelerde duyu kaybıdır. Üst ekstremitelerde tutulumu ve motor defisit genelde pek görülmez, çünkü uzun sinirler daha erken etkilenir. En sık rastlanan semptomlar parestezi, distezi ve ağrıdır. Bazı hastaların şikayetleri çok azdır, fakat fizik muayenede orta veya hafif duyu kaybı saptanır. Eldiven-çorap tarzı his kusuru, bu hastalık için tipiktir. Bu his kusuru, ayaklarda farkına varılmadan zedelenmelere neden olur, diyabetik ayak ve Charcot eklemi denilen tablonun oluşmasından sorumludur. Muayenede monofilament testi altın standarttır^{62, 63}.

Mononöropati: Birçok periferik sinir veya kranyal sinirde görülebilir. Diyabetin ilk belirtisi olabilir. Kranyal mononöropati en yaygın olarak ekstraoküler kasları uyaran okülomotor, abduşens ve troklear kafa çiftlerini tutar. Bunların tutulumuna bağlı olarak, pupil refleksinde kayıp olmadan, tek taraflı ağrı, ptosis ve diplopi gelişir⁶⁴. Diyabetik hastalardaki en yaygın periferik mononöropati ise bilekte median sinir tutulumudur⁶⁵.

Mononöropati multipleks: Bir hastada aynı anda multipl mononöropatinin olmasıdır.

Otonom nöropati: Diyabetik otonom nöropati, semptomların varlığına veya yokluğuna bağlı olarak, klinik veya subklinik olarak sınıflandırılır. Tutulan organ sistemine göre çok geniş semptom spektrumu vardır. Diyare, konstipasyon, gastroparezi, postüral hipotansiyon, egzersiz intoleransı, erektil disfonksiyon, atonik mesane ve terleme bozukluğu gibi birçok belirtiyeye neden olabilir. Bu belirtilerin bulunması durumunda, diğer olası nedenler dışlanmalıdır. Otonom nöropati bir dışlama tanısıdır⁶⁶.

Poliradikülopati: Bir veya daha fazla sinir kökü trasesinde şiddetli ağrı ile karakterize bir sendromdur. Diyabetik poliradikülopatinin en yaygın tipi diyabetik amyotrofi olarak da bilinen L2, L3, L4 sinir köklerini tutan yüksek lomber radikülopatidir. Hastalar genellikle 6 ayı bulan tek ayaktaki, ağırlı proksimal güçsüzlüğü takiben gelişen, kalça ağrısı ile başvururlar. Tanısı elektromiyografi (EMG) ile konulur⁶⁷.

Diyabetik Nefropati (DN):

ABD’ de son dönem böbrek yetmezliği tanısını almış hastaların %40’ ında etiyolojik neden diyabetik nefropatidir. Diyabetik nefropati, ölüme yol açabilen mikrovasküler komplikasyon olup erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Amerikada yaşayan zenciler, Meksikalılar, Hintliler, Pima kızılderililerinde diğer toplumlara ve beyaz ırka göre daha sık görülmektedir. Diyabetik erkeklerde 1,7 kat daha fazladır. Tip 1 diyabetli hastalarda, tip 2 diyabetlilere göre, böbrek yetmezliği daha sık oluşsa da, prevalansının yüksek olmasından dolayı tip 2 diyabet, diyabetik nefropatilerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır ⁶⁸. Nefropatinin gelişmesi, diyabetin süresi ile de doğru orantılıdır. Hipertansiyonun varlığı, kötü glisemik kontrol, dislipidemi, sigara kullanımı diyabetik nefropatinin gidişini etkileyen faktörlerdir. Diyabetik nefropati, primer olarak bozulmuş glomeruler fonksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Glomeruler kapillerlerin bazal membranları kalınlaşır. Glomeruler damarları çevreleyen mezengium genişler, glomeruler damarların içine doğru ilerler. Böylece afferent ve efferent glomeruler arterler skleroze olur. Glomeruloskleroz olarak adlandırılır. Çoğunlukla diffüz olmakla birlikte, vakaların yarısında nodüler skleroz gelişir. Kimmelstiel-Wilson nodülleri adı verilen bu komponent, diyabet için patognomoniktir ⁶⁹

Diyabetik Nefropatinin Doğal Seyri ve Klinik Evreleri ⁷⁰

1- Hipertrofi ve hiperfonksiyon: Böbrekler büyük ve glomerüler filtrasyon hızı

artmıştır (hiperfiltrasyon). Hipergliseminin kontrolü ile bu durum birkaç haftada düzelir.

2- Sessiz evre: İdrar albümin atılımının normal (0–30 mg/24 saat) olduğu normoalbuminüri dönemidir.

3- Gizli diyabetik nefropati: Mikroalbuminüri evresidir. İdrar albümin atılımı 30–300 mg/24 saat arasındadır. Üç ay içinde ardışık üç ölçümün en az ikisinde pozitif sonuç elde edilmesi ile tanı konur. Ayrıca ağır egzersiz, proteinden zengin diyet, sıvı yüklenmesi, üriner sistem enfeksiyonları ve gebeliğin protein atılımını arttırdığı hatırlanmalıdır. Diyabetik nefropatinin en erken ve klinik olarak takipte en iyi kullanılabilen bir bulgusudur ⁷¹. 15 yaşını aşmış, 5 yıldan uzun zamandır tip 1 diyabeti olan ve yeni tanı alan tüm tip 2 diyabetiklerde, nefropatinin erken evrede yakalanabilmesi amacıyla mikroalbuminüri taraması yapılmalıdır. Mikroalbuminüri, nefropati tanısında kullanılan en erken belirteç olmasının yanısıra, tip 1 ve 2 diyabetli hastaların artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite risklerini de

göstermektedir. Mikroalbuminürinin saptanması, muhtemel vasküler hastalıkların taranması ve LDL kolesterolün düşürülmesi, hipertansiyonun tedavisi, sigaranın bırakılması gibi kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik girişimler için önemli bir endikasyondur ^{72,73}.

4- Aşık diyabetik nefropati: Bu evrede proteinüri >300 mg/gün'dür. Bu düzey eser proteinüri olarak belirtilir. 0.5 g/gün'den fazla olmaya başlayınca makroalbuminüri veya proteinüri denir. Proteinüri döneminde GFR ve kreatinin normal bulunabileceğinden; hipertansiyon, retinopati gibi diğer anjiyopatik komplikasyonlar da birlikte değerlendirilmelidir. Tip 2 diyabeti olan proteinürili hastaların prognozu kötüdür, bu durum sadece böbrek hastalığına ve son dönem böbrek yetersizliğine bağlı değil ayrıca kardiyovasküler mortalite riskindeki artışa da bağlıdır ⁷⁴.

5- Son dönem böbrek hastalığı: Glomerüler filtrasyon hızının 15ml/dk altına indiği dönemdir. Bu dönemde tedavi diyaliz ve transplantasyondur.

1.1.6. Diyabette Akciğer Fonksiyonu

Diyabet ile akciğer fonksiyonları arasındaki ilişki yıllardan beri belirtilmektedir. Her ne kadar bu ilişkinin klinik önemi net bilinmese de akciğerinde diyabette bir hedef organ olabileceği bildirilmektedir. Schuyler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 11 genç diyabetik hasta değerlendirilmiştir ve diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre akciğer elastisitesi daha düşük bulunmuştur. Bu çalışma diyabetik hastalarda akciğerlerin etkilenebildiğini gösteren ilk çalışmadır. Schernthaner ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışma ise Schuyler'in yaptığı çalışmanın sonuçlarını desteklememiştir ancak diyabetik hastalarda akciğer kapiller kan volümünün azaldığını ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada etkilenen yapılan pulmoner vasküler yapılar olduğu düşünülmüştür.

Akciğerlerin diyabetik mikroanjiyopatide bir hedef organ olabileceği fikri son dönemde çok dikkat çekmektedir. Son 15 yılda diyabetik hastalarda akciğer fonksiyonu üzerine yapılan çalışmalarda akciğerin mekanik fonksiyonlarından ziyade daha geniş bir şekilde pulmoner mikroanjiyopati üzerine yoğunlaşmıştır.

1.1.6.1 Diyabette Akciğer komplikasyonlarında patofizyoloji

Diyabet birçok organda komplikasyonlarla ilişkilidir ve bu komplikasyonlar esas olarak mikrovasküler veya makrovasküler hasarın bir sonucudur. Bozulmuş glisemik kontrolün hangi mekanizma ile akciğer fonksiyonlarını bozduğu net değildir fakat önerilen mekanizma diyabetle ilişkili sistemik inflamasyonun, akciğer inflamasyonuna yol açması ve sonuçta havayolu hasarına yol açmasıdır^{75, 76}. Aynı zamanda diyabette akciğerin antioksidan savunma sisteminde sekonder azalma ve çevresel oksidatif strese yatkınlık artışı akciğer hasarına yol açabileceği belirtilmiştir^{77, 78}. Diyabetteki akciğer komplikasyonlarının alveolar, alveoler kapiller ve pulmoner arteriyol duvarlarında kalınlaşma sonucu oluştuğunu bildirenlerde mevcuttur. Mikroanjiyopatik değişikliklere ek olarak diyabetik hastalarda kollajen ve elastin değişikliklerinin de akciğer disfonksiyonu yapabileceği bildirilmiştir^{79 80}.

Diyabet hastalarının akciğerlerde oluşan biyokimyasal değişikliklere bağlı olarak glutatyon peroksidaz aktivitesinde azalma, NO kaynaklı endotelial disfonksiyon, vasküler endotelial bazal membranın heparan sulfat düzeyinde artış izlenmektedir⁸¹. Akciğer parankiminde yapısal değişiklikler, alveolar alanlarda daralma ve interstisyel tutulum görülmektedir. Pulmoner damarlar, alveol epitel bazal membranı, bronş epitel ve pulmoner kapillerlerde diyabetten etkilenmektedir^{82, 83}. Hastalığa her zaman eşlik eden fenomen mikroanjiopatidir⁸⁴. Mikroanjiopati, diyabetin multiorgan komplikasyonunun nedenidir. Patogenezinde, serumda yüksek glikoz düzeyi ve ekstraselüler matrikste protein ve peptitlerin nonenzimatik glikolizasyonunda artma ana rol oynar^{85 86 87 88}. Tüm organların ekstraselüler alanında meydana gelen nonenzimatik glikolizasyonun sonucunda son ürünler (advanced glycation end products, AGE's) oluşur. Oluşan bu son ürünler yüksek kan basıncı nedeniyle damar duvarında yüksek oranda toplanır. İmmünohistokimyasal yöntemler ile bu son ürünler damar dokusunda gösterilebilir. Yapılan çalışmalarda, renal, retinal ve daha bir çok organda gelişen mikroanjiopatiler gösterilmiştir. Diabetik fareler ve hamsterler üzerinde yapılan çalışmalarda akciğerinde hedef organ olduğu ve diyabetik hastalarda alveolar duvarlarda kalınlaşma⁸⁹, bazal laminada kollojen ve elastin artımı geliştiği gösterilmiştir. Akciğerde yoğun ve yaygın kapiller sistem olmasına rağmen literatürde diyabetin akciğer üzerine olan etkisini araştıran çalışma sayısı çok azdır.

1.1.6.2 Diyabette akciğer fonksiyon testleri

Pulmoner fonksiyon testleri birçok merkezde yaygın bir kullanıma sahip testlerdir. Bu testlerde akciğer fonksiyonunda bir restriksiyon ya da obstrüksiyonu göstermek üzere akım ve akciğer volümü ölçümleri yapılır. Normal sağlıklı sigara içmeyen bireylerde 35 yaşından sonra akciğer fonksiyonunda (FEV1) beklenen düşüş 25-30 ml/yıldır,⁹⁰ bununla birlikte diyabetik hastalarda akciğer fonksiyonunda (FEV1) görülen ortalama düşüşün 71 ml/yıl olduğu gösterilmiştir. McKeever ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HbA1C'de ki artışın FVC ve FEV1'de düşüşle ilişkili olduklarını göstermişlerdir. Makkar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diyabetik hastalarda FVC, FEV1 ve MEF 25-75% değerlerinin kontrollere göre düşük olduğu gösterilmiştir⁹¹. Diyabetik hastalarda alveolar gaz değişim kapasitesinde bozukluk olduğu gösterilmiştir. Karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin diyabetik hastalarda bozulmuş olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri (SFT) solunum hastalıklarının klinik değerlendirmelerinde yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar yöntemidir. Solunum sisteminin ventilasyon, diffüzyon ve mekanik özelliklerinin incelenmesinde kullanılan objektif bir yöntemdir.

SFT endikasyonları

- Semptomların, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi
- Hastalıkların solunum fonksiyonlarına etkisinin saptanması
- Obstrüktif ve restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğunun ayrımı
- Pre-operatuvar değerlendirme
- Hastalığın seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesi
- Tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi
- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
- Mesleki ekspozisyonun monitorizasyonu
- Epidemiyolojik araştırmalar

- İş görememezlik derecesinin değerlendirilmesi

Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV1): Sağlıklı bireylerde değişkenliği 60-270 ml (183ml) dir. Genellikle büyük havayollarını yansıtır. Havayolu obstrüksiyonunda (mukus sekresyonu, bronkospasm, inflamasyon veya elastik doku kaybı) FEV1 azalır (FEV1 ve FEV1/FVC, bu değerlendirme için standart parametrelerdir) FEV1 obstrüktif akciğer hastalıkları hem siddeti ile korele hem de prognozu gösteren iyi bir parametredir. Restriktif patolojilerde ise FVC'deki azalmaya bağlı olarak azalır. FEV1/FVC (Tiffeneau oranı):Havayolu obsrüksiyonu ve restriktif hastalıkları ayırdetmede oldukça kullanışlıdır. Obstrüksiyonlarda FEV1, FVC den daha fazla azalma gösterdiğinden dolayı oran genellikle < %70 iken, restriksiyonlarda heriki parametrede aynı oranlarda azaldığından oran normal kalır.

FEV1 değerine göre spirometrik obstrüktif anormalliğin derecelendirilmesi

| Ağırlık derecelendirilmesi | FEV1 % beklenen |
|----------------------------|-----------------|
| Hafif | >70 |
| Orta | 60-69 |
| Orta ağır | 50-59 |
| Ağır | 35-49 |
| Çok ağır | <35 |

Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı (MMFR, FEF25-75%): Zorlu ekspirasyon ile volümlerin % 25 ila %75'inin atıldığı periyoddaki akım hızıdır. Orta ve küçükhavayollarından gelen akımı yansıtır. FVC ye dolayısıyla hasta eforuna bağımlı bir parametredir. Obstrüktif hastalıkların erken dönemlerinde bu parametre azalır. Bazen restriktif hastalıklarda da azalma gösterebilir. FEV1/FVC eğer sınırdadır ise, havayolu hakkında bilgi verir.

DLCO: Karbonmonoksidin akciğerde diffüzyon kapasitesidir. Akciğerlerin, inhale edilen bir gazın alveollerden akciğer kapillerlerine transport etme özelliğini ölçer. Oksijenin, akciğerlerin hava keseciklerinden kana geçişinin göstergesidir. DLCO ölçümü, alveolar-kapiller membranın özelliklerine, hemoglobin konsantrasyonuna ve kardiyak output'a bağlıdır.

2.HASTALAR VE YÖNTEM

2.1.Çalışma grubu

Çalışmaya, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Etik inceleme komitesinden onay alınarak Şubat 2012 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs hastalıkları polikliniği, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniği ve Genel Dahiliye polikliniklerine başvuran, 18 yas üstünde tip 2 diyabeti bulunan hastalar ve sağlıklı gönüllüler dahil edildi. Çalışmaya 42 tip 2 diyabetik hasta, 48 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışmaya kabul edilen bütün katılımcılara gönüllü denek bilgilendirme formu okutuldu ve imzaları alındı

2.2.Çalışmaya kabul edilme ve dışlanma kriterleri

Çalışmaya 18 ve 70 yaş arasında tip 2 diyabetik hastalar ve sağlıklı gönüllüler alındı. Çalışmada dışlama kriteri olarak şu faktörler belirlenmiştir; diyabetik hastalarda 1 yıldan az tanı konulmuş olması, bilinen herhangi bir akciğer hastalığının olması, sigara kullanımının olması, sağlıklı gönüllülerde diyabetes mellitus bulunması, prediyabet bulunması, bilinen herhangi bir akciğer hastalığının olması, sigara kullanımı. Tanı anındaki C peptit ve insülin seviyeleri düşük olan hastalar tip 1 diabetes mellitus olarak kabul edilip bu çalışmadan dışlandı.

2.3.Çalışma grubuna yapılan tetkik ve testler

Çalışmaya alınan bütün katılımcıların anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Diyabetik hastalardan 8-12 saatlik açlığı takiben açlık kan şekeri, HgA1c, tokluk kan şekeri, kreatinin, ALT, hemogram, spot albumin, spot kreatinin istendi, tüm hastaların göz ve nörolojik muayeneleri yaptırıldı ve diyabetik nöropati veya retinopati saptanan hastalar kaydedildi. Spot albumin/spot kreatinin ölçümüne göre 30-300 mg/dl üzeri proteinüri olması mikroalbuminüri, 300 mg/dl üzeri proteinüri olması ise makroalbuminüri olarak kabul edildi. Sağlıklı gönüllü gruptan 3 günlük en az 150 gr karbonhidrat alımını takiben 8-12 saat açlık sonrası 75 gram glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. OGTT 0.saat kan şekeri 126 mg/dl ve üzeri ya da 2.saat 200 mg/dl veya üzeri diyabet tanısı olarak kabul edildi, 0.saat 100-125 mg/dl arası veya 2.saat 140-199 mg/dl arası ise prediyabet olarak kabul edildi.

2.4.Solunum fonksiyon testinin yapılışı

Solunum Fonksiyon testleri, kliniğimiz Solunum Fonksiyon Testi laboratuvarında ATS kriterlerine uygun olarak ZAN 500 marka (nSpire Health GmbH, Oberthulba, Germany 2007) spirometri cihazı kullanılarak aynı teknisyen tarafından yaptırıldı. Spirometrik inceleme yapılırken hastalardan 3 defa normal nefes alıp vermeleri istendi, Daha sonra alabilecekleri kadar derin bir soluk almaları ve birkaç saniye bekledikten sonra verebilecekleri hızda nefes vermeleri söylenerek, expiryumun en az 6 saniyeden uzun süre devam etmesine veya volüm zaman eğrisinde düz plato oluşmasına dikkat edilerek test tamamlandı. Test teknik açıdan kabul edilebilir en az üç manevra ile gerçekleştirildi ve elde edilen üç ayrı eğriden en yüksek FVC ve FEV1 değerleri seçilerek, FEV1/FVC oranı hesaplandı. DLCO, Sensor Medics V max 22 solunum fonksiyon analiz cihazında gerçekleştirildi. Beklenen değerlere göre yüzdesi alınarak ölçüldü. Çalışma için seçilen hastalara DLCO ölçümü için tek nefes testi yapıldı. Test yapılan kişi önce rezidüel volüm düzeyine kadar nefesini boşalttıktan sonra, sistemde bulunan gaz karışımından total akciğer kapasitesine kadar nefes aldı ve bu durumda nefesini 10 saniye tuttu. Daha sonra maksimum ekspirasyon yaptı

Karbonmonoksit içeren karışımın inspirasyondan sonra alveoldeki konsantrasyonu kapiller kana geçmesi nedeniyle hızla düşer. Difüzyona uğrayan karbonmonoksit volümü inspire edilen gaz volümünün başlangıç ve bitiş karbonmonoksit konsantrasyonlarından hesaplanır.

3.BULGULAR

Çalışmaya tip 2 diyabeti bulunan 42 hasta (%46) ve 48 (%54) sağlıklı kontrol grubu alındı. Diyabetik hastaların 21'i erkek (%50), 21'i (%50) kadın, kontrol grubunun ise 24'ü (%50) erkek, 24'ü (%50) kadındı. Diyabetik hastaların yaş ortalaması 55.7±8.82 iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 53.1±7.80 olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.15). Diyabetik hastaların 18'ünde (%42.9) nöropati, 13'sinde (%31) retinopati ve 3'ünde (%7.1) ise nefropati saptandı. Diyabetik hastaların HgA1c ortalaması %8.36±1.6 iken, açlık kan şekeri ortalaması 164±69.9 mg/dl ve 2.saat tokluk kan şekeri ortalaması ise 253±100 mg/dl idi. HgA1c hedef değeri %7 olarak alındığında diyabet hastalarının %26.2'sinin (n=11) HgA1c değeri hedefte, %73.8'inde (n=31) HgA1c değeri ise hedefte değildi. Diyabet hastalarının %51.2'si (n=21) insülin kullanırken, %48.8'ü (n=20) sadece oral antidiyabetik ilaçlar kullanıyorlardı. Oral antidiyabetik kullanan hastaların %75.6'sında

(n=31) metformin, %12.2'sinde (n=5) sulfonilüre, %2.4'ünde (n=1) pioglitazon, %14.6'sinde (n=6) meglitinid grubu, %12.5'inde (n=5) ise dipeptidilpeptidaz-4 inhibitörü grubu ilaç kullanımını mevcuttu. Hastaların verileri tablo'3 de özetlenmiştir.

TABLO:3 Demografik veriler, kullanılan ilaçlar ve komplikasyonlar

| | | Diyabet | | kontrol | |
|------------------------|----------------------|-----------|-------|-----------|--------|
| Katılımcı | | 42 | %46 | 48 | %54 |
| yaş | | 55.7±8.82 | | 53.1±7.80 | p=0,15 |
| Cinsiyet | Erkek | 21 | %50 | 24 | %50 |
| | Kadın | 21 | %50 | 24 | %50 |
| Komplikasyon | Nöropati | 18 | %42.9 | | |
| | Retinopati | 13 | %31 | | |
| | nefropati | 3 | %7.1 | | |
| İlaçlar | metformin | 31 | %75.6 | | |
| | insülin | 21 | %51.2 | | |
| | meglitinid | 6 | %14.6 | | |
| | DPP-4 inh | 5 | %12.5 | | |
| | sülfonilüre | 5 | %12.2 | | |
| | pioglitazon | 1 | %2.4 | | |
| HgA1c istenilen | Hedefte | 11 | %26.2 | | |
| | Hedefte değil | 31 | %73.8 | | |

Diyabetik hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda FEV1 değeri ortalama 90 ± 13.3 ml iken, diyabetik olmayan kontrol grubunda 97.1 ± 8.9 ml olarak saptandı ve arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.005$). Diyabetik hastalarda FVC değeri ortalama 91.6 ± 13 ml iken, diyabetik olmayan kontrol grubunda 98.2 ± 9.2 ml olarak saptandı ve arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.008$). Diyabetik hastalarda DLCO değeri 96.8 ± 11.5 mmol/kPa/dk iken, diyabetik olmayan kontrol grubunda 98.08 ± 10.2 mmol/kPa/dk olarak geldi ($p=0.59$). Diyabetik hastalarda FEV1/FVC oranı 83.0 ± 7.2 iken, diyabetik olmayan kontrol grubunda ise 83.8 ± 5.9 olarak geldi ($p=0.59$). Diyabetik hastalarda PEF değeri 75.5 ± 19.2 iken, diyabetik olmayanlarda 80.7 ± 17.9 idi ($p=0.19$). Diyabetik hastalarda MEF75 ve MEF50 değerleri bakıldığında sırasıyla 80.5 ± 21.2 ve 90.4 ± 29.3 olarak bulundu, kontrol grubunda ise MEF75 için ve MEF50 için değerleri sırasıyla 85.3 ± 18 ve 89.8 ± 24.3 olarak geldi (MEF75 $p=0.24$, MEF50 $p=0.91$). Diyabetik hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MEF25-75 değeri diyabetik hastalarda 83.6 ± 28.5 , kontrol grubunda ise 86.9 ± 25 olarak saptandı ($p=0.57$). Bu bulgular tablo 4'de gösterilmiştir.

TABLO-4 Katılımcıların SFT ve difüzyon sonuçları

| | Diyabet | Kontrol | p |
|------------------|-----------------|------------------|-----------|
| FEV1 % | 90 ± 13.3 | 97.1 ± 8.9 | $p=0.005$ |
| FVC% | 91.6 ± 13 | 98.2 ± 9.2 | $p=0.008$ |
| DLCO | 96.8 ± 11.5 | 98.08 ± 10.2 | $p=0.596$ |
| FEV1/FVC | 83.0 ± 7.2 | 83.8 ± 5.9 | $p=0.591$ |
| PEF% | 75.5 ± 19.2 | 80.7 ± 17.9 | $p=0.19$ |
| MEF75% | 80.5 ± 21.2 | 85.3 ± 18 | $p=0.24$ |
| MEF%50 | 90.4 ± 29.3 | 89.8 ± 24.3 | $p=0.91$ |
| MEF25-75% | 83.6 ± 28.5 | 86.9 ± 25 | $p=0.57$ |

Diyabetik hastalar kendi arasında değerlendirildiğinde diyabetik retinopati olan hastalarda DLCO değeri 96.6 ± 16 iken, retinopati olmayanlarda 96.94 ± 9 geldi ($p=0.94$); retinopati olanlarda FEV1/FVC değeri 82.6 ± 7.1 iken, retinopati olmayanlarda ise 83.3 ± 7.3 ($p=0.77$); retinopati olanlarda FEV1 değeri 84.3 ± 17.4 iken, retinopati olmayanlarda ise 92.51 ± 10.53 olarak saptandı ($p=0.138$); retinopati olanlarda FVC değeri 93.7 ± 17 iken, retinopati olmayanlarda ise 90.6 ± 11 geldi ($p=0.57$). Diyabetik nöropati olan hastalarda DLCO değeri 95.7 ± 11.9 iken, nöropati olmayanlarda 97.6 ± 11.46 ($p=0.61$); nöropati olanlarda FEV1/FVC oranı 83.1 ± 6.5 iken, nöropati olmayanlarda 83.0 ± 7.8 ($p=0.95$); nöropati olanlarda FEV1 değeri 87.7 ± 13 iken, nöropati olmayanlarda ise 91.7 ± 13.6 olarak saptandı. ($p=0.34$); nöropati olanlarda FVC değeri 95.3 ± 13.2 iken, nöropati olmayanlarda ise 89.12 ± 12.4 olarak saptandı. ($p=0.14$). Diyabetik nefropati olan hastalarda DLCO değeri 99.33 ± 6.5 iken, nefropati olmayanlarda 96 ± 11.8 ($p=0.70$), nefropati olan hastalarda FEV1/FVC değeri 82 ± 7.54 iken, nefropati olmayanlarda 83.1 ± 7.2 ($p=0.78$), nefropati olan hastalarda FVC değeri 93 ± 14.7 iken, nefropati olmayanlarda 91.4 ± 13 ($p=0.84$), nefropati olan hastalarda FEV1 değeri 86.3 ± 15.3 iken, nefropati olmayanlarda 90.2 ± 13.4 olarak geldi ($p=0.62$).

Diyabetik hastalarda HgA1c ölçümü hedefte olan hastalar, olmayanlarla solunum fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldığında, HgA1C değeri hedefte olanlarda DLCO değeri 97.5 ± 9.6 iken, hedefte olmayanlarda 96.6 ± 12.2 ($p=0.81$); HgA1C değeri hedefte olanlarda FEV1/FVC değerinin 83.5 ± 8.3 iken, hedefte olmayanlarda 82.9 ± 6.9 ($p=0.81$); HgA1C değeri hedefte olanlarda FVC değerinin 95 ± 15.5 iken, hedefte olmayanlarda 90.4 ± 12 ($p=0.34$); HgA1C değeri hedefte olanlarda FEV1 değeri 95.7 ± 12.1 iken, hedefte olmayanlarda 87.9 ± 13.3 olarak bulundu ($p=0.09$). Diyabet süresi ile solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişki incelendiğinde, diyabet süresi 5 yıldan kısa olanlarda DLCO değeri 97.7 ± 10.39 iken, 5 yıldan uzun olanlarda 96.4 ± 12.8 ($p=0.73$), diyabet süresi 5 yıldan kısa olanlarda FEV1/FVC oranı 84.7 ± 7.8 iken, 5 yıldan uzun olanlarda 81.1 ± 6.55 ($p=0.117$) olarak saptandı. Bu bulgular tablo 5'de özetlenmiştir.

Metformin kullanımı ile solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişki incelendiğinde metformin kullananlarda FEV1 değeri 90.7 ± 12.6 iken, kullanmayanlarda 86.6 ± 15.9 ($p=0.4$);

metformin kullananlarda FVC değeri 92.5 ± 12.5 iken, kullanmayanlarda 89.4 ± 15.2 ($p=0.54$) metformin kullananlarda DLCO değeri 97 ± 11.8 iken, kullanmayanlarda 95 ± 10.6 ($p=0.63$); metformin kullananlarda FEV1/FVC değeri 83.5 ± 6.65 iken kullanmayanlarda 80 ± 8.53 olarak bulundu ($p=0.03$).

Tablo 5-Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar ile HgA1C, SFT ve difüzyon testi arasındaki ilişki

| | | Fev1 | DLCO | FEV1/FVC | FVC |
|--------------------|--------------|-------------------|------------------|----------------|------------------|
| Retinopati | Var | 84.3 ± 17.4 | 96.6 ± 16 | 82.6 ± 7.1 | 93.7 ± 17 |
| | Yok | 92.51 ± 10.53 | 96.94 ± 9 | 83.3 ± 7.3 | 90.6 ± 11 |
| | P | $p=0.138$ | $p=0.94$ | $p=0.77$ | $p=0.57$ |
| nöropati | Var | 87.7 ± 13 | 95.7 ± 11.9 | 83.1 ± 6.5 | 95.3 ± 13.2 |
| | Yok | 91.7 ± 13.6 | 97.62 ± 11.4 | 83.0 ± 7.8 | 89.12 ± 12.4 |
| | P | $p=0.34$ | $p=0.61$ | $p=0.95$ | $p=0.14$ |
| nefropati | Var | 86.3 ± 15 | 99.33 ± 6.5 | 82 ± 7.54 | 93 ± 14.7 |
| | Yok | 90.2 ± 13 | 96 ± 11 | 83.1 ± 7.2 | 91.4 ± 13 |
| | P | $p=0.62$ | $p=0.70$ | $p=0.78$ | $p=0.84$ |
| HgA1c hedef | Hedef | 95.7 ± 12.1 | 97.5 ± 9.6 | 83.5 ± 8.3 | 95 ± 15.5 |
| | Değil | 87.9 ± 13.3 | 96.6 ± 12.2 | 82.9 ± 6.9 | 90.4 ± 12.1 |
| | P | $p=0.09$ | $p=0.81$ | $p=0.81$ | $p=0.34$ |

4.TARTIşMA

Diabetes mellitus insülin eksikliği veya etkisizliği sonucunda meydana gelen akut ve kronik komplikasyonlarla seyreden karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Diyabet sıklığı giderek artan bir problemdir. Nüfus sayısının ve obezitenin artışı, kentleşme, fiziksel inaktivite bu artışa katkıda bulunmaktadır. 2000 yılında diyabetle ilgili yapılan öngörülerde 2030 yılında dünya çapında 366 milyon kişinin hastalıktan etkileneceği belirtilmiş; 2002 yılında hastalıktan etkilenen kişi sayısı 200 milyonu

aşmış ve 2010 yılında 285 milyon kişi, yani dünyadaki erişkin nüfusun %6.4'ü bu hastalıktan etkilenir hale gelmiştir. Ülkemizde diyabetli hasta sayısı 2000 yılında 3 milyon civarında iken 2010 yılında 3.679.000'e ulaşmıştır⁹². Diyabette cinsiyet dağılımına bakılırsa 55 yaş altında; özellikle erkek nüfus için %12,5-14,5 ile prediyabet sıklığı daha fazlayken; 55 yaş ve üstü prediyabetik kadın popülasyon daha yüksek oranlardadır. İlerleyen yaşla beraber diyabet sıklığı hem kadın popülasyon hem de erkek popülasyonda artış göstermektedir. 55 yaş ve altı grup da ise erkek nüfusta hastalık sıklığı kadın nüfusa göre daha fazla görülmektedir.⁹³ Bizim çalışmamızda diyabetik hastaların 21'i erkek (%50), 21 tanesi kadın (%50) idi.

Diyabetes mellitus mortalite, morbidite ve sakatlığa sebep olan önemli hastalıklardan birisidir. Retinopati, nöropati, nefropati ve iskemik kalp hastalığı gibi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar diyabete bağlı morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindendir. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar arasında retinopati, nefropati ve nöropati bulunmaktadır ve bu komplikasyonlar tip 2 diyabette tanı anında dahi bulunabilmektedir. Kronik hiperglisemi ileri glikolizasyon ürünleri oluşumu, protein kinaz C aktivasyonu, oksidatif stres gibi birçok yolağı tetikleyerek mikrovasküler komplikasyonlara yol açmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda diyabetik nöropati en sık mikrovasküler komplikasyon olarak gözlenmiştir⁹⁴. Bir çalışmada Diyabetik nöropati sıklığı %17.8 olarak en sık saptanırken, diyabetik retinopati %14.8 ile ikinci sıklıkta ve yine nefropati %10.7 ile üçüncü sıklıkta saptanmıştır⁹⁵. Çalışmamızda diyabetik hastaların %42.9'inde nöropati (n=18), %31'inde retinopati (n=13), %7.1'unda ise nefropati bulunmaktaydı (n=3). Bizim hastalarımız arasında en sık mikrovasküler komplikasyon nöropati olarak izlendi ve bu veri literatür ile uyumluydu.

Diyabetes mellitus ve azalmış akciğer fonksiyonları arasındaki ilişki uzun dönemden bu yana tanımlanmıştır⁹⁶. Her ne kadar bu ilişkinin klinik anlamı tam olarak bilinmese de akciğerin diyabetin bir hedef organı olabileceği konusunda düşünceler artmıştır⁹⁷. Diyabetes mellitus ve akciğer fonksiyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada diyabetik hastaların bazal ve 7 yıl sonra spirometre ölçümleri yapıldığında akciğer fonksiyonunda ki ortalama düşme FEV1 ile ölçülmüştür ve sigara içmeyen sağlıklı gönüllülerde yılda 25-30 ml düşme beklenirken, sigara içmeyen diyabetik hastalarda FEV1 azalması 71 ml/yıl olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada lineer regresyon analizi yapıldığında azalmış akciğer fonksiyonunun en iyi göstergesi glisemik kontrolün derecesi olarak gösterilmiştir.⁹⁸ Turaçlar ve

arkadaşlarının yaptıkları diyabet ve akciğer tutulumu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir başka çalışmada 75 tip II diyabetik hasta ve 50 kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada diyabetik hastalardaki FVC FEV₁, FEV₁/FVC, PEF ve MEF₂₅₋₇₅ ölçümlerini kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır⁹⁹. Weir DC ve arkadaşları tip II diyabeti olan 139 olguda solunum fonksiyonları ile DM arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır ve 10 yıl ve daha uzun süreli DM'si olan hastalarda FEV₁ ve FVC'yi daha düşük gözlemişlerdir¹⁰⁰. Yine başka çalışmada 20 Tip II 20 diyabetik olguda yapılan başka çalışmada FEV₁, VC, FEV₁/FVC, PEF ve MEF %25-75 değerleri sağlıklı kişilere göre daha düşük gözlenirken, FVC ve FEV₁/VC değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiş ve olgularda restriktif solunum paterni geliştiği belirtilmiştir¹⁰¹. Bizim çalışmamızda FEV₁ ve FVC değeri kontrol grubuna göre düşük saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı. Yine çalışmamızda Diyabetik hastalarda FEV₁/FVC oranı ve DLCO kontrol grubundaki değerden daha düşük olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun sebebini ise vaka sayısının azlığına bağlayabiliriz.

Yine çalışmamızda mikrovasküler komplikasyonlar ile solunum fonksiyonları arasındaki ilişkiye bakıldığında diyabetik nöropati, retinopati, ve nefropati olanlarda FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, değerleri mikrovasküler komplikasyonu olmayanlara göre daha düşük saptandı. Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diyabetik nöropati, retinopati ve nefropati bulunan diyabet hastalarda DLCO, FEV₁, FVC ve FEV₁/FVC değerleri bulunmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da daha düşük bulunmuştur. Litetaturde anlamlı bulunmasına rağmen bizim anlamlı bulunmamasının sebebi vaka sayısının az olması olabilir.

Akciğerin difüzyon kapasitesini alveollerden pulmoner kapiller damarlara geçen gaz belirler ve her ne kadar klinik öneme sahip olan oksijenin difüzyonu olsada akciğer difüzyon kapasitesini karbonmonoksit kullanılır; çünkü karbonmonoksidin ölçümü kolaydır ve difüzyon özellikleri oksijene benzemektedir. Karbondiyoksitin difüzyon katsayısı oksijeninkinden 1.23 kat fazladır. Dolayısıyla DLCO değeri alveoler kapiller yüzey alanı ve pulmoner kapiller kan akımına bağlıdır. Diyabetik hastaların alındığı bir çalışmada diyabetik hastalarda DLCO değerinin düştüğünü göstermişlerdir, bu çalışmada otorler DLCO değerindeki düşmenin etiyopatogenetik mekanizmasını diğer mikrovasküler komplikasyonlarda da görüldüğü gibi mikroanjiyopatik değişikliklerin yol açtığını düşünmüşlerdir. Yine aynı çalışmada postural varyasyon ile DLCO ve pulmoner kapiller kan basıncı ölçümü yapılmış, diyabetik hastalarda sağlıklı gönüllülerin akisine supin pozisyonda

DLCO ve pulmoner kapiller kan akımında anlamlı bir artış olmadığını ifade etmişler ve otonomik sinir sistemi disfonksiyonunun da DLCO azalmasında bir mekanizma olabileceğini bildirmişler. Aynı çalışmada diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonlarla DLCO düşüşü arasında ilişki olduğunu gösterilmiştir ve bunun nedeninin ortak patogenetik mekanizma olan mikroanjiyopatiye bağlamışlardır¹⁰². Bizim çalışmamızda diyabetik hastalarda DLCO değeri 96.85 mmol/kPa/dk iken, diyabetik olmayan kontrol grubunda 98.08 mmol/kPa/dk olarak geldi ve diyabetik hastalarda daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.59$).

Kan şekeri son 3 aylık ortalamasını gösteren HbA_{1C} ölçümü ile pulmoner fonksiyonlar arasında ilişki gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada HbA_{1C} ölçümleri ile akciğer CO diffüzyonunun fonksiyonel rezidüel kapasiteye oranları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır yani HbA_{1C} arttıkça fonksiyonel rezidüel kapasitede düşüklük bulunmuştur. Aynı çalışmada HbA_{1C} ölçümünün sadece aktüel metabolik kontrolü değil solunum fonksiyon testlerinin etkilenme düzeyini de gösterdiğini düşünmüşlerdir¹⁰³. Bizim çalışmamızda Diyabetik hastalarda HgA_{1c} ölçümü hedefte olan hastalar, olmayanlarla solunum fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldığında, HgA_{1C} değeri hedefte olanlarda DLCO değeri, FEV₁, FVC, FEV₁/FVC olmayanlara göre daha yüksek olmasına göre istatistiksel olarak anlamlı değildi; bunun sebebi olarak vaka sayımızın sorumlu olabilir.

Davis ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada DM süresinin artışıyla FVC düşüşü arasında ilişki gösterilmiştir¹⁰⁴. Bizim çalışmamızda Diyabet süresi ile solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişki incelendiğinde, diyabet süresi 5 yıldan uzun olanlar olmayanlara göre DLCO, FEV₁/FVC değerleri daha düşüktür; fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna sebep olarak vaka sayısının olmasından olabilir.

SONUÇ

1. Diabetes mellitus birçok organı etkileyen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla giden bir hastalıktır. Akciğerin geniş bir alveoler kapiller ağının bulunmasından dolayı akciğerinde diyabetes mellitus için bir hedef organ olduğu düşünülmüştür.

2. Diyabet hastalarında sağlıklı kontrollere göre akciğer fonksiyonlarının etkilendiği gösterilmiştir, çalışmamızda diyabetik hastalarda FEV1 ve FVC değerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir.

3. Diyabet süresi arttıkça mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların arttığı gösterilmiştir ve yine çalışmalarda diyabet süresi ile doğru orantılı olarak akciğer tutulumunun daha fazla olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda diyabet süresi beş yıldan uzun olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da DLCO, FVC FEV1, FEV1/FVC değerleri daha düşük bulunmuştur.

4. Diyabetik hastalarda DLCO değerinin düştüğünü göstermişlerdir, Bizim çalışmamızda diyabetik hastalarda DLCO değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük bulunmuştur.

5. Diyabetik hastalarda akciğer tutulumunda en önemli mekanizmanın mikrovasküler tutulum olduğu düşünülmekte ve çalışmalarda akciğer tutulumunun mikrovasküler komplikasyonu olanlarda sık görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda diyabetik nöropati, retinopati, ve nefropati olanlarda FEV1, FVC, FEV1/FVC, değerleri mikrovasküler komplikasyonu olmayanlara göre daha düşük saptandı. Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diyabetik nöropati, retinopati ve nefropati bulunan diyabet hastalarda DLCO, FEV1, FVC ve FEV1/FVC değerleri bulunmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da daha düşük bulunmuştur.

6. Çalışmalarda son 3 aylık ortalama kan şekeri göstergesi olan HgA1c yükseldikçe solunum fonksiyon testlerinde bozulma gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda diyabetik hastalarda HgA1c ölçümü hedefte olan hastalar, olmayanlarla solunum fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldığında, HgA1C değeri hedefte olanlarda DLCO değeri, FEV1, FVC, FEV1/FVC olmayanlara göre daha yüksek olmasına göre istatistiksel olarak anlamlı değildi.

KAYNAKLAR

- ¹Altuntaş Y. Diabetes Mellitus'un Tanımı Tanısı ve Sınıflaması, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Yenigün M, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul, 2001; 51-62.
- ² Haffner SM. Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes Care* 1998; 21: 3-6.
- ³ Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association: Clinical Practise Recommendations 2003.
- ⁴ World Health Organisation Expert Committee on Diabetes Mellitus: WHO Technical Report Series 727. WHO, Geneva, 1985.
- ⁵ Budzikowski A. Obesity, diabetes and hypertension: a growing epidemic. *Cardiol Rev* 2003; 20: 9-10.
- ⁶ Diabetes in America. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1995.
- ⁷ Fagan TC, Deedwaqnia PC. The cardiovascular dysmetabolik syndrome. *Am J Med* 1998; 105:77-82.
- ⁸ Satman I, Yılmaz MT, Şengül A et al. And The TURDEP Group: Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-1556.
- ⁹ Gloyn A. The genetics of diabetes:a progress report. *Practical Diabetes Int* 2001; 18: 246250.
- ¹⁰ Shatten B, Smith G, Kuller L et al. Riskfactors for the development of type 2 diabetes among men enrolled in the usual care group of the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes* 1993; 16: 1331-1338.
- ¹¹ Martin BC, Warram JH, Krolewski AS et al. Role of glucose and insulin resistance in development of tip 2 diabetes mellitus : results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992; 340: 925-929.
- ¹² Auwerx J, Mangelsdorf D. X-ceptors, nuclear receptors for metabolism. In: Stemme S, Olsson AG, editors. *Atherosclerosis XII*. Amsterdam: Elsevier Science B.V. 2000;21-39.
- ¹³ Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones:leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 51-59.

-
- ¹⁴ McGarry JD. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 7-18.
- ¹⁵ Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 2002; 53: 319-336.
- ¹⁶ Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 2002; 53: 319-336.
- ¹⁷ Venkatasamy VV, Pericherla S, Manthuruthil S, Mishra S, Hanno R. *J Clin Diagn Res*. 2013 Aug;7(8):1764-1766. Epub 2013 Jul 17.
- ¹⁸ Burant CF. *Tip 2 diabetin tibbi tedavisi, Beşinci baskı, ADA. Port City Pres, 2004; 100.*
- ¹⁹ Molitch ME. Complications in diabetes mellitus and implications for nutrition therapy. *Im Handbook of Diabetes Medical Nutritional Therapy. ASPPEN Publication, 1996; 15-30.*
- ²⁰ Ceriolla A. The emerging role of postprandial hyperlycaemic spikes in pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998; 15: 188-193.
- ²¹ UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-852.
- ²² Carvalho CR, Thirone AC, Gontijo JA, et al. Effect of captopril, losartan, and bradykinin on early steps of insulin action. *Diabetes* 1997; 46: 1950-1957.
- ²³ Folli F, Saad MJ, Velloso L et al. Crosstalk between insulin and angiotensin II signaling systems. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 133-139.
- ²⁴ Gaede P, Vedel P, Parving H, et al. The Steno Type 2 Study: Intensive multifactorial intervention delays progression in diabetic micro and macroangiopathy in microalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1998; 41(1): 4.
- ²⁵ Nickenig G, Bohm M. Interaction between insulin and AT1 receptor: relevance for hypertension and arteriosclerosis. *Basic Res Cardiol* 1998; 93: 135-139.
- ²⁶ UKPDS: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:837–853, 1998

-
- ²⁷ Gaede P, Vedel P, Parving H, et al. The Steno Type 2 Study: Intensive multifactorial intervention delays progression in diabetic micro and macroangiopathy in microalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1998; 41(1): 4.
- ²⁸ Nickenig G, Böhm M. Interaction between insulin and AT1 receptor: relevance for hypertension and arteriosclerosis. *Basic Res Cardiol* 1998; 93: 135-139.
- ²⁹ Lu M, Kuroki M, Amano S, et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest* 1998; 101: 1219-1224.
- ³⁰ Breyerj A. Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 533-547.
- ³¹ Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480-1487.
- ³² 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.
- ³³ Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for advanced dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999, 84: 489-497.
- ³⁴ Grene DA, Lattimer SA, Sima AAF. Pathogenesis and prevention of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 1988; 4: 201-221.
- ³⁵ Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, et al. High dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1245-1251.
- ³⁶ Bursell SE, King GL. Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications? *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45: 169-182.
- ³⁷ Şekeroğlu MR, Şahin H, Dülger H, Algün E. The effect of dietary treatment on erythrocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and serum lipid peroxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2000; 33:669-674.
- ³⁸ Delen Y. Tip 2 diyabetes mellitus'a bağlı olarak gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara hiperhomosisteineminin katkısı ve homosistein metabolizmasını etkileyen

faktörler. Ege Üniversitesi Tıp fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir, 1999.

³⁹ Hori S. Guidelines for the management of diabetic retinopathy for the internist. Journal of the Japan Medical Association 2000; 123/3:365-369.

⁴⁰ Habif S, Turgan N, Mutaf I, Aytaçlar F, Hamulu F, Bayındır O, Yılmaz C. Plasma catalase, glutathione peroxidase and selenium levels in adult diabetic patients. Tr J Med Sci 1997; 27:139-141.

⁴¹ Delen Y. Tip 2 diyabetes mellitus'a bağlı olarak gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara hiperhomosisteineminin katkısı ve homosistein metabolizmasını etkileyen faktörler. Ege Üniversitesi Tıp fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir, 1999.

⁴² Hori S. Guidelines for the management of diabetic retinopathy for the internist. Journal of the Japan Medical Association 2000; 123/3:365-369.

⁴³ Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia 9th edition 1998 by Saunders Company.

⁴⁴ Jain SK, McVie R, Duett J, Herbst JJ. Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. Diabetes 1989; 38:1539-43.

⁴⁵ American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1989;12:573-579.

⁴⁶ Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB et al. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. JAMA 1988;260:3456–3460.

⁴⁷ Hamsten A, Steiner G: Non-insulin-dependent diabetes mellitus and atherosclerosis: A lipoprotein perspective (Editorial). J Intern Med Suppl 736:1–3, 1994.

⁴⁸ Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM; Joslin's Diabetes Mellitus 14th Edition, 2005(a);332-340.

⁴⁹ Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, et al. Silent myocardial ischemia: Role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. J Am Coll Cardiol 1993;22:1433–1437.

-
- ⁵⁰ Kannel WH, McGee DL, Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. JAMA 1979;24:2035-2038.
- ⁵¹ Burchfiel CM, et al glucose intolerance and 22-year stroke incidans: the Honolulu heart programe. Stroke 1994;25;951–957.
- ⁵² Kreines K et al. The course of peripheral vascular disease in non-insulin-depentend diabetes. Diabetes Care 1985;8:235-243.
- ⁵³ Lanzern P. Topographic distribution of peripheral arteriopathy in non diabetics and type 2 diabetics. Kardiol 2001;90:99-103.
- ⁵⁴ Lee JS, et al lower extremity amputation: incidence, risk factors and mortality in the Oklahoma Indian Diabetes Study. Diabetes 1993;42:876-882.
- ⁵⁵ DCCT-EDIC: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. N Engl J Med.342:381–389.
- ⁵⁶ UKPDS: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 352:837–853, 1998.
- ⁵⁷ Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Diabetik nefropati. Nefroloji el kitabı Nobel Tıp Kitabevleri 2007;243–251.
- ⁵⁸ İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S; İç Hastalıkları Güneş kitapevi 2003; 2279-2332.
- ⁵⁹ Stitt AW, Jenkins AJ, & Cooper ME (2002) Advanced Glycation Endproducts in diabetic complications. Expert Opinion in Investigational Drugs 2002;11:1205-1223.
- ⁶⁰ Greene DA, Feldman EL, Stevens MJ et al Diabetic neuropathy In: Diabetes Mellitus. Porte D, Sherwin R, Rifkin H. (Eds) Appleton & Lange, East Norwalk, CT, 1995.
- ⁶¹ Humphrey LL, Palumbo PJ, Butters MA et al. The contribution of non- insukindependent diabetes to lower-exremty amputation in the comminity Arch Intern Med 1994; 154:885.
- ⁶² Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. Diabetologia 2000;43: 957–973.

-
- ⁶³ Hoogverf BJ Complications of Diabetes Mellitus. *Internatoinal Journal of Diabetes* 2005; 25(3):63-69.
- ⁶⁴ Brown MR, Dyck PJ, McClearn GE et al. Central and peripheral nervous system complications. *Diabetes* 1982; 32(1):65.
- ⁶⁵ Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort. The Rochester Diabetic Neuropathy Study *Neurology* 1993;43:234.
- ⁶⁶ Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000;43: 957–973.
- ⁶⁷ Chorkroverty S, Reyes MG, Rubino FA et al. The Syndrome of diabetic amyotrophy. *Ann Neurol* 1977;2:131.
- ⁶⁸ Prevention of Diabetes Mellitus, WHO Technical Report Series 844, Geneva, 1994.
- ⁶⁹ Almdal T, Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, et al: Predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up studey, *Diabetes Care* 17, 120–125, 1994
- ⁷⁰ Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Diabetik nefropati. *Nefroloji el kitabı Nobel Tıp Kitabevleri* 2007;243–251.
- ⁷¹ Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insülin- dependent diabetes mellitus, 1982; *Lancet* 1, 1430–1432.
- ⁷² Yenigün M. Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus.2. Baskı. 2001 İstanbul.
- ⁷³ Bakris GL, Sowers JR: Microalbuminuria in diabetes: focus on cardiovascular and renal risk reduction. *Curr Diab Rep*; 2002;2 (3): 258–62.
- ⁷⁴ Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu. Diyabetik Nefropati. In: *Diabetes Mellitus 2000*, Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 139-144.
- ⁷⁵ Arnalich F, Hernanz A, Lopez-Maderuelo D. Enhanced acute-phase response and oxidative stress in older adults with type II diabetes. *Horm Metab Res*, 2000; 32:407–12.

-
- ⁷⁶ Walter R, Beiser A, Givelber R. The association between glycemic state and lung function: The Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003; 167:911–16.
- ⁷⁷ Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Pulmonary function in young insulin-dependent, *Chest*. 1986; 90 (5): 670-5.
- ⁷⁸ Matsubara T, Hara F. [The pulmonary function and histopathological studies of the lung in diabetes mellitus] *Nippon Ika Daigaku Zasshi*. 1991; 58(5): 528-36.
- ⁷⁹ Ljubić S, Metelko Z, Car N, Roglić G, Dražić Z. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest*, 1998; 114(4): 1033-5.
- ⁸⁰ Weynand B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. : *Respiration*, 1999; 66(1): 14-9.
- ⁸¹ Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414:813–20.
- ⁸² Weynand B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J. Diabetes mellitus induces.
a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration* 1999;66:14-9.
- ⁸³ Matsubara T, Hara F. The pulmonary function and histopathological
studies of the lung in diabetes mellitus. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1991;58: 528–536.
- ⁸⁴ Isotani H, Nakamura Y, Kameoka K, Tanaka K, Furukakawa K, Kitaoka H, et al. Pulmonary diffusion capacity, serum angiotensin- converting enzyme activity and angiotensin-converting enzyme gene in Japanese non insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43 : 173-7.
- ⁸⁵ Berg TJ, Bangstad HJ, Torjesen PA, Osterby R, Bucala R, Hanssen KF: Advanced glycation end products in serum predict changes in the kidney morphology of patients with insulin- dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1997;46:661–665.
- ⁸⁶ Rumble JR, Cooper ME, Soulis T, Cox A, Wu L, Youssef S, Jasik M, Jerums G, Gilbert RE: Vascular hypertrophy in experimental dia- betes. Role of advanced glycation end prod- ucts. *J Clin Invest* 1997;99:1016–1027.
- ⁸⁷ Seftel AD, Vaziri ND, Ni Z, Razmjouei K, Fogarty J, Hampel N, Polak J, Wang RZ, Fer- guson K, Block C, Haas C: Advanced glycation end products in human penis: Elevation in

dia- betic tissue, site of deposition, and possible effect through iNOS or eNOS. *Urology* 1997; 50:1016–1026.

⁸⁸ Sima A, Popov D, Starodub O, Stancu C, Cris- tea C, Stern D, Simionescu M: Pathobiology of the heart in experimental diabetes: Immunolo- calization of lipoproteins, immunoglobulin G, and advanced glycation endproducts proteins in diabetic and/or hyperlipidemic hamster. *Lab Invest* 1997;77:3–18.

⁸⁹ Watanabe K, Senju S, Toyoshima H, Yoshida M: Thickness of the basement membrane of bronchial epithelial cells in lung diseases as determined by transbronchial biopsy. *Respir Med* 1997;91:406–410.

⁹⁰ Davis WA, Knui-man M, Kendall P, Grange V, Davis TM; Fremantle Diabetes Study. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2004 Mar; 27(3):752-7.

⁹¹ McKeever Tm, Weston PJ, Hubbard R, Fogarty A. Lung Function and Glucose Metabolism: An Analysis of Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Epidemiology*, 2005; 161 (6):546-556.

⁹¹ IDF Diabetes Atlas, 4th Edition, 2009.

⁹³ Türk erişkinlerde kalp hastalıkları ve risk faktörler (TEK HARF ÇALIŞMASI).

⁹⁴ Diagnosis and management of diabetic neuropathy. Perkins BA, Bril V. *Curr Diab Rep.* 2002 Dec;2(6):495-500.

⁹⁵ Prevalence of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in outpatients - a cross-sectional hospital based survey in urban China.

Zhaolan Liu^{1,2}, Chaowei Fu¹, Weibing Wang¹ and Biao Xu, *Health and Quality of Life Outcomes* 2010, **8**:62.

⁹⁶ Schuyler M, Niewoehner D, Inkley S, Kohn R: Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am Rev Resp Dis* **113**:37–41, 1976.

⁹⁷ Schnack C, Festa A, Schwarzmaier-D'Assie A, Haber P, Schernthaner G: Pulmonary dysfunction in type 1 diabetes in relation to metabolic long-term control and to incipient diabetic nephropathy. *Nephron* **74**:395–400, 1996.

-
- ⁹⁸ Davis WA, Knuiman M, Kendall P, Grange V, Davis TME: Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 27:752–757, 2004.
- ⁹⁹ Turaçlar U, Candan F, Sümer H. Tip II diyabetik hastalarda solunum fonksiyon testleri. *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 1999;47:54-7.
- ¹⁰⁰ American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1286–96.
- ¹⁰¹ Çelik P, Özmen B, Yorgancıoğlu A, Özmen D. Pulmonary function parameters in patients with diabetes mellitus. *Turkish J of End and Metab* 1999; 1: 5-10.
- ¹⁰² Asanuma Y, Fujiya S, Ide H, Agishi Y. Characteristics of pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1985;1:95-101.
- ¹⁰³ Schnack C, Festa A, Schwarzmaier-D’assie A, et al. Pulmonary dysfunction in type1 diabetes in relation to metabolic long term control and to incipient diabetic nephropathy. *Nephron* 1996;74:395-400.
- ¹⁰⁴ Kanyakumari DH, Natraj S M et al, Correlation of duration of diabetes and pulmonary function tests in type 2 diabetes mellitus patients, *Int J Biol Med Res.*, 2(4), 2011, 1168-1170.