

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Tez Sorumlusu: Dr. Ömer DÖNDERİCİ

TIP 2 DİYABETES MELLİTUS'UN KADINLARDA
AKCİĞER FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Gökçen KABA

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

ANKARA – 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bize aktaran, kişiliği ve etik kurallara gösterdiği hassasiyeti ile örnek olan, asistanlığımın son döneminde bir başka kuruma geçen değerli hocamız Klinik Şefi Dr. Rüşti SERTER' e;

Asistanlık eğitiminin zorlu ve koşuşturmalı, sabır isteyen merdivenlerini çıkarırken; milletime ve ülkeye faydalı olabilmek adına aldığım eğitim süreci aşamasında, deneyim ve birikimlerimden yararlandığım, ihtiyacım olan her noktada güven ve desteğini benden esirgemeyen klinik uygulamalarımızın gelişmesinde katkıda bulunan değerli hocamız Klinik Şef Vekili Dr. Ömer DÖNDEKİCI' ye sonsuz saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bölüm'ünden Dr. Yalçın ARAL, Dr. Cavit ÇULHA başta olmak üzere tüm endokrinoloji yan dal uzmanlık alanında görev yapan uzman doktor arkadaşlarıma,

Desteğini benden esirgemeyen Dr. Alper AZAK ile nefroloji ve gastroenteroloji yan dal uzmanlık alanında eğitim yapan uzman doktor arkadaşlarıma,

Birlikte büyük bir uyum ve zevkle çalıştığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Poliklinikteki çalışma sürecimdeki araştırmalarım esnasında beraber çalışmaktan huzur duyduğum poliklinik hemşiremiz Destina Kibriya ÖZCAN ile birlikte hastane hemşirelerimiz ve sağlık personeline,

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Biyokimya Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı ekibine ve solunum fonksiyon laboratuvarı çalışanlarına,

Dünyanın en kutsal varlıkları, emin adımlarımın arkasındaki dayanağım, cesaretimin kaynağı ve aynı zamanda hayatımdaki ilk öğretmenlerim sevgili annem Günay PEKDEMİR'e ve babam Mehmet PEKDEMİR'e; her konuda bana destek olan canım kardeşim Gökhan PEKDEMİR' e; yoğun ve sıkıntılı asistanlık hayatım boyunca bana sabreden ve destek veren, sevgili eşim Metin KABA'ya ve bana dünyanın en güzel hediyesi olarak sunulan biricik oğlum Taner KABA'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Dr. Gökçen KABA

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.SOLUNUM SİSTEMİNİN YAPISI ve FONKSİYONU	3
2.1.1. Solunum Sisteminin Savunma Mekanizması.....	3
2.1.2. Akciğer Hastalıkları	5
2.2. DİYABETES MELLİTUS	6
2.2.1. Tip2 DM(İnsülin RezistansıylA Beraber Progresif İnsülin Sekresyon Defekti)	7
2.3.TİP 2 DİYABETES MELLİTUS ve AKCİĞER	10
2.3.1. Tip 2 Diyabette Kronik Hiperglisemi ve Endotel Disfonksiyonunun Akciğer Fonksiyonlarına Etkisi.....	11
2.3.2. Diyabetes Mellitusun Akciğer Komplikasyonları:.....	16
2.4. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ:	19
2.4.1. Solunum Fonksiyon Testlerinin Yorumlanması:	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. HASTA GRUBU VE ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	24
3.2. YÖNTEM VE ÖLÇÜMLER.....	25
3.3. İSTATİSTİK	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR DİZİNİ

AGE	: İleri Glikozilasyon Son Ürünleri
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALT	: Alanin Transaminaz
ARIC	: Atherosclerosis Risk in Communities Study
AST	: Aspartat Transaminaz
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
CGRP	: Kalsitonin Geniyle İlişkili Peptid
CRP	: C-Reaktif Protein
C3b	: Kompleman Fragman-3b
DCCT	: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DM	: Diyabetes Mellitus
ERS	: Avrupa Solunum Derneği
ERV	: Ekspiratuar Rezerv Volüm
FEF₂₅₋₇₅	: Zorlu Ekspirasyon Ortası Akım Hızı
FEV₁	: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Volümü
FEV₁/FVC	: Tiffeneau Oranı
FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GİP	: Glukoza Bağımlı İnsülinotropik Peptid
GLP 1	: Glukagon Benzeri Peptid-1
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HbA_{1C}	: Glikozile Hemoglobin
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment
Hs-CRP	: Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein
HT	: Hipertansiyon
IC	: İspiratuar Kapasite
IDDM	: İnsuline Bağımlı Diyabetes Mellitus
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IGF-1	:İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü
Ig G	:Immünglobulin- G
IL	: İnterlökin
INF γ	: İnterferon Gamma
IRV	: İspiratuar Rezerv Volüm
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MMFR	: Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı
MVV	: Maksimum Solunum Kapasitesi
NHANES III	: Third National Health and Nutrition Examination Survey
NIDDM	: İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus
NO	: Nitrik Oksid
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PEF	: Tepe Akım Hızı
PNL	: Polimorfonükleer Lökosit
RV	: Rezidüel Volüm
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
Tc-99m DTPA	: Tc-99m Diethylenetriame-Pentaacetic Acid
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TG	: Trigliserid
TKŞ	: Tokluk Kan Şekeri
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırma Projesi
VC	: Vital Kapasite
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: HbA _{1c} Düzeyi ile Ortalama Plazma Glukozu Korelasyonu:.....	12
Tablo 2: Endotel'in Fonksiyonları.....	14
Tablo 3: Akciğer Fonksiyonlarını Etkileyen Faktörler (82):.....	16
Tablo 4: Diyabet Sürelerine İlişkin Hasta Sayıları ve Yüzdeleri.....	24
Tablo 5: Kontrol ve Hasta Grupları Arasında VKİ'nin Sınıflaması.....	25
Tablo 6: Tip 2 DM Hastaları ve Kontrol Grubuna ait Demografik Özellikleri.....	28
Tablo 7: VKİ 'ine Göre Kontrol ve Hasta Gruplarının Sayı ve Yüzdelerinin Dağılımı ve Karşılaştırılması.....	28
Tablo 8: Kontrol ve Hasta Gruplarının Laboratuvar Ölçümleri.....	29
Tablo 9: Gruplarının Restriksiyonun Şiddetine Göre Sınıflaması, Sayı ve Yüzde Değerleri Yönünden Karşılaştırılması.....	30
Tablo 10: Küçük Hava Yolları Obstrüksiyonu Varlığı ve Yokluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	30
Tablo 11: SFT Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	31
Tablo 12: Tip 2 DM'li Hastalarda Diyabet Süresi İle Serumda Bakılan Parametrelerin Karşılaştırılması.....	32
Tablo 13: Tip 2 DM'li Hasta Grubunda Serumda Bakılan Kan Parametrelerin, SFT Ölçümleriyle Karşılaştırılması.....	33
Tablo 14: Tip 2 DM'li Hastalarda Diyabet Süresinin SFT Parametreleriyle İlişkisi.....	34
Tablo 15: Tip 2 DM'li Hastaların Yaş ve VKİ'nin SFT Parametreleriyle İlişkisi.....	35
Tablo 16: Tip 2 DM 'li Hastalarda Eşlik Eden /Etmeyen Hipertansiyonun SFT Parametreleriyle İlişkisi.....	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Geniş bir popülasyonu etkileyen diyabetes mellitusun akciğer üzerine olan etkileri merak edilmekte ve son yıllarda bu konu üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. DM’de oluşan yaygın mikrovasküler değişiklikler sonucunda akciğerlerin de etkilendiğini gösteren birçok çalışma vardır. Diyabetik hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda alveoler epitelyal ve kapiller bazal laminada kalınlaşma, santrlobüler amfizem ve pulmoner mikroanjiyopati gösterilmiş; elektron mikroskopik incelemelerde alveol duvarlarında kollajen ve elastin miktarında artış saptanmıştır **(1,2)**.

Diyabetes mellitusun sebep olduğu düşünülen pulmoner fonksiyon bozukluğu ile diyabetin komplikasyonları ve yaş, süre gibi diğer parametreleri arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada insuline bağımlı diyabetes mellitus (IDDM) hastalarının pulmoner fonksiyonlarının azaldığı ve bu azalmanın diyabetin süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir **(3)**.

Diyabetik hastalarda görülen otonom nöropati ve nonenzimatik glikozilasyonun solunum sistemi üzerinde de etkili olacağı düşünülerek çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Bu çalışmaların ışığında anormal akciğer elastisitesi ve dinamik kompliyansa azalma olduğu ileri sürülmektedir **(4,5)**. Bir çalışmada, diyabetik hastalardaki VC, FEV₁, FEV₁/FVC, ekspirasyon zirve akım hızı (PEF) ve zorlu ekspirasyon akımının ilk %25 ve %75’i arasındaki akım hızı (PEF_{25 – 75}) ölçümleri diyabetik olmayan hastalara göre daha düşük bulunmuştur **(6)**.

NHANES III (National Center for Health Statistics of The Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia) çalışmasında, restriktif akciğer hastalığında, artmış serum CRP ve fibrinojen ile ilişkisi tespit edilmiştir **(7)**. Başka bir çalışmada sigara içmeyen ve akciğer patolojisi olmayan 1131 hastanın serum CRP düzeyleri ile solunum fonksiyon testlerini karşılaştırılarak, pulmoner fonksiyonla CRP düzeyi arasında ters-lineer bir ilişkinin olduğu bulunmuştur **(8)**.

DM sistemik bir hastalık olduğundan pulmoner arteriyollerde de mikrovasküler değişiklikler olmasını beklemekteyiz ve bu değişikliklerin akciğerin mekaniğini de etkileyerek pulmoner fonksiyon bozukluğuna yol açabileceğini düşünmekteyiz.

Biz alışmamızda, diyabetes mellitusta, spirometrik yöntemle bakılan solunum fonksiyon testi parametreleri ile saptadığımız bilgileri, biyokimyasal belirteçlerle de (HbA_{1C}, hs-CRP, fibrinojen) ilişkilendirerek, akciğer fonksiyonlarını araştırmayı amaçladık. Çalışmamızın daha sonra yapılması muhtemel diğer benzer çalışmalara esin kaynağı olması umudunu ve daha büyük ölçekli klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu bilincini taşıyarak bu konuya dikkat çekmeyi hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.SOLUNUM SİSTEMİNİN YAPISI ve FONKSİYONU

Solunum sisteminin başlıca elemanları hava yolları, göğüs duvarı, alveolo-kapiller birimler, pulmoner ve bronşiyal dolaşım, sinirler ve lenfatiklerdir. Bu yapıyı tamamlayan plevra, akciğere yapışmış olan viseral plevra ile mediasten ve göğüs duvarını döşeyen pariyetal plevradan oluşur (9).

Burundan trakeaya kadar olan hava yolları üst solunum yolları, trakeadan sonraki kısım ise alt solunum yolları olarak adlandırılır. Trakea ve bronş ağacından oluşan alt solunum yollarının görevi solunan havayı alveoler yüzeye taşımaktır ve alt solunum yolları 3 kısımda incelenir.

1.İletim Bölgesi (Taşıyıcı Zon): Bu zonda trakea duvarlarında kıkırdak bulunan bronşlar, kıkırdaksız ve alveolsüz bronşiyoller bulunur. Gaz değişiminde rolü olmayan taşıyıcı hava yolları, trakeadan itibaren 16 defa dallanma gösterir. Bu bölümdeki son eleman terminal bronşiyollerdir (10) . İletim bölgesi, anatomik ölü boşluğu oluşturur.

2.Geçiş Bölgesi (Geçis Zonu): Bu zonda hem taşıma hem de gaz değişim işlevi vardır. Respiratuar bronşiyoller, alveolar kanal ve alveolar saklardan oluşmaktadır.

3. Respiratuar Bölge (Respiratuar Zon): Alveollerden oluşur ve burada solunan hava ile kan arasında gaz transferi yapılır. Geçiş zonu ve respiratuar zon akciğerin parankimini oluşturur.

2.1.1. Solunum Sisteminin Savunma Mekanizması

Akciğerler ventilasyon ve moleküler difüzyon aracılığıyla gaz değişiminin (oksijenin alınması ve karbondioksitin atılması) sağlanması için tasarlanmıştır. Yaşamı sürdürmek için temiz havanın alveol epitel yüzeyine ulaşarak pulmoner kapiller kanın havayla teması sağlanmalıdır. Çevresel atıklar, mikroorganizmalar ve muhtemelen çözülmüş toksinleri içeren ve bazen aspire edilmiş orofarengeal sekresyonlarla karışan atmosfer havasının temizlenmesi gerekir. Konakçıya ait savunma sistemleri inspire edilen atmosfer havasının mekanik olarak doğal immünite aracılığıyla (hapşırma, burun akıntısı, öksürük ve mukosilyer klirens ile) veya immünolojik olarak adaptif (akkiz) immünite aracılığıyla temizlenmesini sağlar. Akciğerlerin bu ventilasyon dışı fonksiyonu konakçıya

ait primer bir defekt nedeniyle bulunmayabilir veya sistemik bir hastalık ya da tedavi yan etkisi olarak baskılanabilir.

Gaz alışverişinin olduğu kompartman veya alveol boşluğu, fibröz bir iskeletle desteklenen yaklaşık 480 milyon alveol ile onları çepeçevre saran, hava-kan temasını sağlayan pulmoner arter kapiller örgüsünden oluşmaktadır. Oksijenin alınması ve karbondioksitin atılması tip 1 epitel hücrelerinden oluşan ince bir tabaka ile kapiller endoteli arasında oluşur ve toplamı yaklaşık 11,7 m² 'lik bir yüzey alanı yaratır. Akciğerleri etkileyen hava kirliliği, enfeksiyonlar veya sistemik hastalıklara rağmen solunum fonksiyonlarının sağlıklı bir yaşamı destekleyebilmesi için konak savunmasında karmaşık bir sistem söz konusudur. Alveollere özel olan sistem, proksimal havayollarındakinden farklıdır. Üst solunum yollarındaki aerodinamik filtrasyonla alveoller, havadaki kalıntılardan önemli ölçüde korunmakla beraber havada asılı kalan küçük partiküller (<0.5 µm) ve toksik gazlar alveollere doğrudan ulaşabilmektedir.

Solunum sistemi savunması havayollarına gelen mikroorganizmaların veya antijenlerin atılması veya detoksifiye edilmesi için iki mekanizmayı dengelemektedir. Birincisi doğal veya hızlı yanıtı ve son nokta olarak inflamasyon (bronşit veya pnömoni) oluşturan bir reaksiyondur ve nötrofillerin apoptozu ve inflamasyonun baskılanması ile sınırlanmaktadır. İkincisi lenfositik yolu stimüle eden daha organize bir yol olup spesifik T lenfosit aktivitesi veya immünglobulin (antikor) oluşumunu içeren kapsamlı ve adaptif bir yanıt ortaya çıkarmaktadır.

Mikroorganizmalar aspirasyon sıvısında bulunabilir veya intravasküler olarak parankime (septisemi) taşınabilirler. Alveole geçen bir mikrop antijen prezante eden bir hücreyle veya epiteli örten sıvıda IgG antikoru (Ig G1 ve IgG3 alt grupları) ve nonimmün maddeler [tip II hücrelerden salınan sürfaktan protein-A, fibrinojen ve kompleman fragmanlar (C3b)] içeren ve reseptör aracılıklı uptake ya da makrofaj fagositozunu başlatan birçok opsoninle karşılaşabilir. Alveoler T lenfositler interlökin (IL)-1 ve interferon γ gibi sitokinlerle makrofajları stimüle ederek bakterisidal aktivitelerini arttırabilirler veya mikroplar çok sayıda ya da çok virülen ise hızla bir inflamatuvar yanıt oluşturabilirler. Makrofajlardan veya epitelyum hücrelerinden salınan IL-8, lökotrien B4 ve tümör nekrozis faktör gibi kemokinler nötrofilleri ve diğer inflamatuvar ürünleri komşu kapillerlerden alveolün içine çekebilirler. Eğer inflamasyon veya pnömonitis enfeksiyonu

yok edebilirse nötrofiller apoptoza uğrar. İnflamasyon çözülür ve akciğer dokusunun normal fonksiyonu geri gelir. Eğer inflamatuvar süreç uzarsa kronik inflamatuvar yanıt devam ederek fibrozis ve skarlaşmayla doku hasarına yol açabilir veya ilgili antijene ya da mikroba bağlı olarak granüloamatöz bir reaksiyon gelişebilir. Belirgin bir hasar sonrası yara tipi bu iyileşme oluştuğunda solunum fonksiyonları kalıcı olarak kaybedilir.

2.1.2. Akciğer Hastalıkları

Diffüz pulmoner hastalıklar iki sınıfa ayrılabilir:

1-Obstrüktif Hastalıklar (Havayolu hastalığı): Herhangi bir seviyede kısmi ya da tam tıkanma nedeniyle hava akımının rezistansının artmasıyla karakterize olanlardır. Başlıcaları: Astma, amfizem, kronik bronşit, bronşektazi, kistik fibrozis ve bronşiolitis'dir. Bu hastalıklarda total akciğer kapasitesi normal veya artmış olmasına rağmen hastalığın en belirgin işareti ekspiryumda havayı atma oranının azalmasıdır. Ekspiratuvar obstrüksiyon ya klasik astmada görüldüğü gibi hava yollarının anatomik daralmasına veya amfizemdeki gibi elastik geri çekilmenin kaybına bağlıdır.

2- Restriktif Hastalıklar: Akciğer parankiminin genişleyememesi ve total akciğer kapasitesinin azalmasıyla ya da ekstrapulmoner olarak göğüs kafesinin körük vazifesini gördüğü hareketini engelleyen durumlarında (obezite, kifoskolyoz, Guillain-Barre vb.) ortaya çıkar.

Restriktif akciğer hastalıkları respiratuvar fonksiyonlarda birdenbire azalma ile beraber pulmoner ödemin ve sıklıkla da enfeksiyonun eşlik ettiği akut hadise şeklinde ortaya çıkabilir. Klasik akut restriktif hastalık erişkin respiratuvar distress sendromudur.

Diğer klinik formu da sinsi seyreden bir respiratuvar fonksiyon bozukluğu ile giden kronik tiptir. Fonksiyonel bir terim olan restriktif akciğer hastalığı pratik olarak infiltratif akciğer hastalığı morfolojik terimi ve diffüz intersitisiyel akciğer hastalığı ile eş anlamlı olarak kullanılır. İAH grubuna giren 200 den fazla hastalık vardır. Bunların bir kısmı çevresel ya da mesleki etkilenmeler, ilaçlar veya radyasyona bağlı süreçler ve enfeksiyonlar gibi etyolojisi bilinen olaylar, bir kısmı sarkoidoz, kollagen vasküler hastalıklar gibi akciğer tutulumu olan sistemik hastalıklar, bir kısmı da akciğere özel nadir görülen idyopatik süreçlerdir (11-17) .

Pulmoner hastalıkların patogeneğinde genetik, yaş, cinsiyet, çevresel faktörler (sigara içme veya sigara dumanına maruz kalma, hava kirliliği, mevsimsel faktörler, coğrafik koşullar, mesleksi maruziyet) ve enfeksiyonların yanı sıra sistemik hastalıklar da yer almaktadır. Sistemik hastalıklar içinde çeşitli mekanizmalarla diyabetes mellitusun da pulmoner fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği pek çok çalışmada dile getirilmektedir. Buradan hareketle diyabetle akciğer hastalığı arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışacağız.

2.2. DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes mellitus (DM), insülin salgılanması, yapımı ya da her iki olayın birden bozulmasında görülen hipergliseminin eşlik ettiği kronik, progresif bir süreçtir **(18)**. Diyabet gelişiminde birçok etyolojik faktör rol almaktadır. Pankreasın β hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu insülin salınımındaki eksiklikler ve insülin direnci başlıcalarıdır. En temel anormallik insülinin hedef organlar üzerindeki eksikliğinden doğan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının bozukluğudur **(19)**.

İnsanların yaşam sürelerinin giderek uzaması, fiziksel aktivitenin azalması ve obezitenin artması, diyabetes mellitus insidans ve prevalansında bir patlamaya neden olmuştur **(20)**.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 2007 yılı itibariyle Dünya'da 246 milyon diyabetli kişinin yaşadığı, bunların %46'sının orta (40-59) yaş grubunda olduğu ve eğer önlem alınmazsa 2025 yılında diyabetli nüfusun 380 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir **(21)**. Bu süreçte, erişkin popülasyonun %5,4'ü olacağı ve bu olguların %75'inin gelişmekte olan ülkelerde bulunacağı tahmin edilmektedir **(22,23)**.

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırma Projesi (TURDEP I) verilerine göre ülkemizin erişkin toplumunda diyabet %7,2 (kadınlarda %8, erkeklerde %6,2); bozulmuş glukoz toleransı ise %6,7 sıklıkta görülmektedir **(24,25)**. TURDEP-II çalışmasının ön raporuna göre göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. Daha önceki çalışmanın aksine kentlerde diyabet oranı biraz daha yüksek olmakla birlikte, TURDEP-II çalışmasına göre kent ve kırsal diyabet sıklığı arasında çok anlamlı bir fark kalmamıştır. Bilinen diyabet ve yeni diyabet oranları birbirine yakındır (%45 ve %55). Diyabet sıklığı erkeklerde kadınlara oranla hafifçe daha düşük bulunmuş olup kadın ve erkekler arasında çok anlamlı bir fark görülmemiştir.

TEKHARF Çalışmasının 1997/98 taramasından 2004/05 yıllarına kadar izlenen kohortuna dair 2009'da yayınlanan verilerine göre, Türkiye'de 35 yaş üstü nüfusta diyabet prevalansı %11,3 olarak tahmin edilmiş ve bunun 3,3 milyon kişiye karşılık geldiği hesaplanmıştır.

TEKHARF Çalışması 2009'a göre ülkemizde diyabetin artış hızı %6,7 olup bu, diyabetli popülasyonun 10-11 yılda ikiye katlanması anlamına gelmektedir. Ulusal Hastalık Yükü çalışmasının mortalite verilerine göre diyabet, Türkiye'de ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 10 hastalık arasında %2,2 ile 8.sırada yer almaktadır; cinsiyetlere göre bakıldığında ise erkeklerde 11. , kadınlarda ise 7. sırada ölüm sebebidir. Ülkemizde önemli boyutta hastalık yükü oluşturan diyabet önemli bir yer tutmakta olup bu yükün yakın gelecekte daha da artması beklenmektedir.

2.2.1.Tip2 DM(İnsülin Rezistansıya Beraber Progresif İnsülin Sekresyon Defekti)

Daha önce insüline bağımlı olmayan diyabet (NIDDM), tip II diyabet veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak isimlendirilen ve diyabetlilerin % 90-95' ini kapsayan bu diyabet formu, insülin rezistansı ve rölatif insülin eksikliğine sahip bireyleri içerir. Spesifik etyolojileri bilinmese de, beta hücrelerinin otoimmün destrüksiyonu burada söz konusu değildir. Tip 2 diyabetteki hiperglisemi genetik defektlerden (tek yumurta ikizlerinde % 100'e yakın konkordans) kaynaklanmaktadır. Aile öyküsü hemen hepsinde mevcuttur. Ancak çevresel faktörlerin de etkisinin olduğu düşünülmektedir. Çoğunda obezite mevcuttur (26).Yaşam tarzı ve aşırı beslenmenin tetikleyici patojenik faktörler gibi görünmesine rağmen, Tip 2 diyabetin patogeneğinde genetik faktörler de yer alır. Aile öyküsünün mevcut olması tip 2 diyabet riskinin 2-4 kat artmış olduğunu gösterir. Tip 2 diyabetli hastaların % 15-25'inin birinci derece akrabalarında bozulmuş glikoz toleransı ve diyabet gelişir. İnsülin duyarsızlığı ise, klinik hipergliseminin ortaya çıkmasından çok daha önce kısmen obezite ve pankreas hücre fonksiyonlarında azalmayla ilişkili erken oluşan bir fenomendir. İnsülin direnci için, artmış non-esterifiye yağ asitlerini, inflamatuvar sitokinler-adipokinler ve mitokondriyal disfonksiyonu içeren mekanizmalar; hücre disfonksiyonuyla ilgili olarak da glukotoksisite, lipotoksisite ve amiloid formasyonu patogenez mekanizması olarak öne sürülmüştür. Dahası, hastalığın güçlü bir genetik bileşeni vardır ancak bugüne kadar az sayıda gen tanımlanabilmiştir: Calpain 10 geni,

Potassium inward-rectifier 6.2, peroksizom proliferatör-active reseptör insulin reseptör substrat-1 ve diğerleri. Bir ebeveyni tip 2 diyabet olan kişide diyabet görülme ihtimali %38 olarak hesaplanmıştır. Her iki ebeveyn de etkilenmişse 60 yaş itibariyle tip 2 diyabet prevalansı % 60 olarak tahmin edilmektedir. 60 yaş üzerindeki bireylerde, diyabet için monozigot ikizlerde konkordans oranı % 35–58 iken dizigotik ikizlerde bu oran % 17-20'dir. Monozigot ikizlerde glikoz tolerans bozukluğunun da dahil olmasıyla bu oran % 88'e yükselmektedir.

Heterojen bir hastalık olan Tip 2 diyabetin patogenezinin beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glikoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur (27). Hepatik glikoz üretimi artışının primer defekt olduğunu gösteren bulgular azdır. İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci ise asıl nedeni oluşturur. Fakat tip 2 diyabetin ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan veya insülin direncinden hangisinin primer sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur (27,28).

Normal glikoz toleransından bozulmuş glikoz toleransına ve hafif Tip 2 diyabete geçildiğinde hiperinsülinemi oluşur. Açlık plazma glikoz düzeyi 80 mg/dL'den 140 mg/dL'ye yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2,5 kat artar. Açlık glikoz düzeyi 140 mg/dL'yi geçtiğinde ise beta hücreleri insülin salgılamasını daha fazla arttırmaz ve açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgılanması da kademeli olarak azalmaya başlar (28). İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan etyolojik faktörler aşağıda sıralanmıştır (28).

1. İnsülin salgısında kantitatif bozukluklar
2. İnsülin salgılanmasında kalitatif bozukluklar
 - a. Birinci faz insülin salgılanmasının bozulması
 - b. Pulsatil insülin salgılanmasının bozulması
3. Proinsülin salgılanmasındaki anormallikler
4. Düşük doğum ağırlığı
5. Glikoz toksisitesi
6. Amilin (Adacık Amiloid Polipeptid)
7. Kalsitonin-Gen-Related-Peptid (CGRP)
8. İncretinler (GLP-1, GIP, Galanin)

9. Lipotoksisite

10. İnsülin salgılama bozukluğunda genetik defektler

İnsülin direnci, normal konsantrasyonlardaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması, başka bir anlatımla, glikoz kullanımı uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin direnci primer olabileceği gibi başlangıçta azalmış insülin salgısına sekonder olarak gelişen bir hiperinsülinemiye de bağlı olabilir (28). Diyabetik olmayan bir kişide 12 saatlik bir açlıktan sonra sabah kan şekerinin düşük olmamasını sağlayan, karaciğerden % 70 glikogenoliz ile % 30 ise glukoneogenez ile üretilen glukozdur. Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini baskılar. Ayrıca glikozu yağ ve kas gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar (28). İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glikoz sekresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığıyla olan glukoz kullanımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak kadar insülin salgısında artış ile metabolik durum kompanse edilir. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeyi normallere göre 1,5-2,0 kat yüksek bir seviye oluşturur (27). İnsülin direnci tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmeyle birlikte obez olmayan ve normal glikoz tolerans testi olan sağlıklı bireylerin %25'inde ve hipertansif hastaların %25'inde de rastlanılabilir (29).

İnsülin direnci gelişimine göre diyabet gelişimi 4 dönemde incelenir (27):

A. Preklinik Diyabet Dönemi (Normoglisemik Hiperinsülinemik Dönem): Tip 2 diyabetin henüz klinik belirti vermediği bu dönemde beta hücre fonksiyonları nispeten normaldir fakat mevcut olan periferik insülin direnci normale göre daha fazla insülin salınarak aşılmaya çalışılır ve bu şekilde açlık ve post prandiyal şekerleri normal sınırlar içinde tutulur.

B. Glukoz İntoleransı Dönemi (Postprandiyal Hiperglisemik Hiperinsülinemik Dönem): Periferik insülin direncini aşmak için pankreas beta hücrelerinde oluşan aşırı yük zamanla beta hücre bitkinliğine ve insülin salgısında azalmaya neden olunca glikoza intolerans başlar ve bu durumda açlık glisemisi normal olduğu halde postprandiyal glisemi yükselir.

C. Erken Klinik Diyabet Dönemi (Hiperglisemik Hiperinsülinemik Dönem):

İnsülin direncinin giderek artması ile kompensasyon bozulmaya başlar ve bu esnada karaciğerde glukoz yapımı artarak plazma glisemisinin yükselmesine yol açar.

D. Klinik Diyabet Dönemi (Hiperglisemik Hipoinsülinemik Dönem):

Diyabetlilerde karaciğerde glukoz üretimi sürekli olarak yüksek kalır ve kan glukozunun yükselmesine yol açar. Kan şekerinin sürekli olarak yüksek bulunması da periferik glukozu alacak olan dokulardaki insülin reseptörleri üzerinde toksik etki oluşturarak reseptörlerin insülin hassasiyetini azaltmaktadır. Buna “Glukoz toksisitesi” denilmektedir. Aynı toksisite sadece insülin reseptörleri üzerinde değil bizzat pankreas adacık β hücreleri üzerinde de etkili olarak insülin salınımını bozmakta ve tabloyu kötüleştirir (30). İnsülin direncinin zirvede olduğu bu dönemde giderek artan glisemi insülin salgı artışıyla kompanse edilemediği için glukoz toksisitesi nedeniyle beta hücreleri insülini daha az salgılamaya başlarlar. Birinci faz insülin salgısının kaybı ve insülin pulsatilitesinin bozulması gibi insülin salgısında kalitatif anormallikler insülinin dokularda oluşturacağı etkiyi bozarak doğrudan insülin direncine yol açabilir. Ayrıca insülin eksikliği altta yatan insülin direncini şiddetlendirmektedir (27). Moleküler genetikten elde edilen sonuçlarda insülin eksikliği veya insülin direncinden sadece birisinin primer bir neden olabileceği konusunda belirsizlik gözlenmektedir (31,32). Sözgelimi insülin reseptörü ve insülin reseptör substrat-1 gibi genlerdeki mutasyonlar insülin direncine, insülin ve glukokinaz gibi genlerdeki mutasyonlar ise insülin eksikliğine yol açıyor gibi görünmektedir (32).

2.3. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS ve AKCİĞER

Diyabet çoğu organ üzerinde hasarlandırıcı etkisi olan mikro ve makrovasküler bir bozukluktur. Diyabetik durumla ilişki hiperglisemi serum ve bağ dokusu proteinlerinin glikozilasyonuna ve ileri glikozilasyon son ürünlerinin oluşuna yol açar (33-35). Dokular içinde depolanmış glikolize proteinlerin pro-inflamatuar etkileri glomerüler hipertrofi ve nefropati ya da retinal endotelyal hücrelerin proliferasyonu ve retinopati gibi mikroanjiopatik komplikasyonlara yol açar (33-35.) Akciğerin alveolo-kapiller ağı geniş bir mikrovasküler üniteye sahip olup, mikroanjiyopatiden etkilenebilir (36,37). Diyabetin retinal ve glomerüler mikrovaskülerite üzerindeki etkileri göz önüne alındığında akciğeri de etkileyebileceği alışlageldik bir durumdur. Ancak akciğerin geniş rezervinde ötürü mikrovasküler yatağın önemli kaybı nefes darlığı gelişmeden tolere edilebilir. Bu yüzden

diyabetik mikroanjiyopatiye sekonder akciğer subklinik seyredebilir (36,37). Diyabette akciğer fonksiyonlarının bozukluğu subklinik seyretse bile, hipoksi ile ilişkilendirilmiş akut ve kronik akciğer hadiseleri (pnömoni, KOAH, astım vb.) yada kalp yetmezliğine sekonder sıvı yüklenmesiyle pulmoner rezervin kaybı klinik açıdan önemli hale gelebilir (38) ve diyabet, obezite, sigara maruziyeti ve kalp yetmezliğinin görülme sıklığının artışı akciğer fonksiyonlarında kayda değer olumsuz bir katkı sağlayarak, mortalite ve morbiditenin artışına yol açabilir.

Diyabetli hastalarda akciğer fonksiyon bozukluğunun patofizyolojisini değerlendiren çalışmalar çeşitli potansiyel mekanizmalar üzerinde durmaktadır.

1. Pulmoner arterioller ve alveoler kapillerlerin mikroanjiopatisi (39-44,81),
2. Kronik düşük dereceli inflamasyon (45-50),
3. Solunum kaslarını etkileyen diyabetik otonom nöropati (51),
4. Akciğer parankiminin kollajen glikozilasyonuna sekonder gelişen elastik geri çekilmesindeki kayıp (52),
5. Hipoksinin indüklediği insulin direnci (53,54),
6. Düşük doğum ağırlığının insulin direnci ve bozulmuş akciğer fonksiyonunun her ikisiyle olan ilişkisi (55-58).

Bazı epidemiyolojik ve klinik çalışmalar yetişkinlerde diyabeti olanların olmayanlara göre akciğer fonksiyonlarının azaldığını göstermiştir. Diyabetli hastalarda azalmış akciğer fonksiyonlarının kan şekeri düzeyi, diyabetin süresi ve şiddeti ile sigara içme durumundan bağımsız olarak obeziteyle de ilişkilendiğini düşündürmektedir (59-69).

Diyabetin pulmoner fonksiyonlar üzerindeki etyopatogenezinin anlaşılmasında, diyabet komplikasyonlarının gelişme yoluna bakmak gerekir ki en önemli yol, kronik hiperglisemidir (70).

2.3.1. Tip 2 Diyabette Kronik Hiperglisemi ve Endotel Disfonksiyonunun Akciğer Fonksiyonlarına Etkisi

A) Kronik Hiperglisemi: Kronik hiperglisemi birçok doku ve organda komplikasyonların gelişmesine neden olur. Bu nedenle hipergliseminin komplikasyonlar gelişmeden önce tanı konulup tedavi edilmesi gerekir. Diabetes Control an Complications

Trial (DCCT) çalışmasının sonuçları ve deneysel çalışmalar, iyi bir glukoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir.

Plazma glukoz düzeylerinin ölçümünün yanı sıra glikolize HbA_{1C} ölçümü de yapılmalıdır. Hedef değerler tablo de verilmiştir. HbA_{1C} normalde total hemoglobinin %4-6 'sını teşkil eder. Glukolize hemoglobinlerin yarı ömrü, dolaşımdaki eritrositlerin yaşam süresi ile ilişkilidir. Bu nedenle HbA_{1C}, 8-12 haftadaki kan glukoz durumunu yansıtır. Birkaç aylık ortalama kan glukoz düzeyini yansıtmaması (71) ve diyabetle ilişkili komplikasyonlar için kuvvetli prediktivitesinin olması (72,73) nedeniyle tüm diyabetiklerde rutin olarak tanı aşamasında ve takipte kullanılmalıdır. Ortalama 3 aylık periyotlarla bakılması önerilmektedir. Ancak hedef glisemik düzeylerde stabil seyreden hastalar için yılda iki kez yeterli iken, stabil seyretmeyen ve hedefe ulaşamayan hastalar veya diyabetik gebeler gibi daha sık takip edilmesi gerekenlerde 3 aydan daha sık olarak da ölçülebilir. Tablo 1'de A1C değerleri ile ortalama plazma glukozu arasındaki korelasyon görülmektedir (74). Uzun süreli olarak HbA_{1C} düzeylerinin < %7,1 olması sonucu mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nöropati ve nefropati %50-70 oranında azalmıştır. Bu HbA_{1C} düzeyi makrovasküler komplikasyonların gelişimini önlemede de yararlı olmaktadır (75).

Tablo 1: HbA_{1C} Düzeyi ile Ortalama Plazma Glukozu Korelasyonu:

HbA _{1C} (%)	Ortalama plazma glukozu	
	mg/dl	mmol/l
6	135	7,5
7	170	9,5
8	205	11,5
9	240	13,5
10	275	15,5
11	310	17,5
12	345	19,5

Kronik hiperglisemi sonucunda oluşan değişiklikler:

✓ Biyokimyasal değişiklikler

1. Polyol yolunun işletilmesi

2. Glikasyon/oksidasyon
3. Protein kinaz C aktivasyonu
4. Gen ekspresyonunun değişmesi

✓ **Fonksiyonel değişiklikler**

1. Sinir iletiminin bozulması
2. Glomerüler filtrasyonun değişmesi
3. Kapiller sızma
4. Büyüme faktörlerinin artması
5. Lipoprotein metabolizmasında değişiklik

✓ **Organ değişiklikleri**

1. Akson yapısında bozulma
2. Glomerüler yapıda bozulma
3. Matriks değişimi
4. İntimal proliferasyon
5. Endotelde değişiklikler

✓ **Kliniksel yansıma**

1. Anjiyopati, retinopati, nefropati, nöropati
2. Deri değişiklikleri ve enfeksiyona eğilim
3. Aterosklerozis

Kanıtlar, hem tip 1 hem de tip 2 diyabetiklerde endotel disfonksiyonunun; diyabetik retinopati, nefropati ve ateroskleroz gelişimiyle yakından ilgili olduğunu göstermektedir (76,77).

B) Endotel Disfonksiyonu:

Endotel, damar duvarı ve dolaşan kan arasında tek sıra endotel hücrelerinden oluşmuş fonksiyonel bir bariyerdir. Kan ile damar yapısı arasında pasif bir yapı olmayıp, aksine sentezlediği ve salgıladığı mediyatörler ile vasküler hemoastazda çok önemli görevleri olan vücudun her tarafına yayılmış bir organdır.

Tablo 2: Endotel'in Fonksiyonları

Normal Endotel

- ✓ Antikoagülan, fibrinolitik, antitrombotik özelliği vardır.
 - ✓ Lipoprotein, eikozanoidlerin metabolizmasında rol oynar.
 - ✓ Yüksek molekül ağırlıklı protein ve lipoproteinlerin çevre dokuya infiltrasyonuna karşı selektif bariyerdir.
 - ✓ Kan kaynaklı sinyallerin iletiminde rol oynar.
 - ✓ Vasküler büyüme, lökosit adezyonu immünolojik regülasyona katkısı vardır.
 - ✓ Vasküler düz kasların tonüsünü ayarlar.
-

DM'un komplikasyonlarının patolojisinde serbest oksijen radikallerinin ve oksidatif stres'in rolü büyüktür. Hastalarda, oksidatif stres arttıkça, biyokimyasal değişikliklerle beraber endotelial disfonksiyon gelişir. En önemlilerinden biri, damar tonüsünün dengelenmesinde anahtar rolü olan NO'in inaktivasyonudur. Hiperglisemi, ayrıca oksidatif stresin oluşmasında katkıda bulunur. Plazma proteinleri ile glukozun birleşmesi Maillard reaksiyonu olarak bilinir. Glikozilasyonda lateral gruplarla etkileşime girip, unstabil olan bu durum birkaç gün sonra stabil durum alarak Amadori ürünü olarak isimlendirilen ketonamin oluşumuyla neticelenir. Kronik hipergliseminin bu sonuçlara yol açmasında ilk basamak olan glukozillenmiş son ürünlerin (advanced glycation end products-AGEs) artışı önemli rol almaktadır. Oksidasyon ve glikasyon reaksiyonu sürdükçe yüksek derecede reaktif karbonil gruplarının oluşması irreversibl hale gelir. Yani inaktif metabolitler oluşamaz (deoksidifikasyon kaybı). Glukoz alımı insüline bağımlı olan dokularda (lens, nöron, endotel) ise ancak glukoz sorbitole dönüştürülerek enerji için kullanılabilirdiğinden polyol yolunun aktivitesi artar. Protein kinaz C, glukoz fosforilasyonunun anahtar enzimlerinden biridir. Yüksek glukoz konsantrasyonunda retina endotel hücrelerinde ve renal glomerulusta artmış, nöronda azalmış olarak bulunur. Protein kinaz C aktivitesi doku proliferasyonu ve anjiyogeneze yol açar. Kronik hiperglisemi sonucu oluşan AGE proteinleri arter duvarında kalınlaşmaya neden olur. Bu AGE'ler ve lipoproteinler arteriyel duvardan immobilize olur ve köpük hücrelere taşınır. Interlökin-1, TNF, PDGF, IGF-1 gibi birtakım sitokinler de intimal kalınlaşma ve kollagen sentezinde artmaya neden olur. DM'ye bağılı gelişen endotel disfonksiyonu retinopati, nefropati ve nöropatiye neden

olduğu gibi diyabetin neden olduğu akciğer endotel hasarı, akciğerin fonksiyonlarını bozmaktadır.

Diyabetiklerde akciğerlerde oluşan biyokimyasal değişikliklere bağlı olarak glutasyon peroksidaz aktivitesinde azalma, NO kaynaklı endotelial disfonksiyon, vasküler endotelial bazal membranın heparan sülfat düzeyinde artışı yanı sıra akciğer parankiminde yapısal değişiklikler, alveoler alanlarda daralma ve interstisyel tutulum görölmektedir. Pulmoner damarlar, alveol epitel bazal membranı, bronş epiteli ve pulmoner kapillerler de diyabetten etkilenmektedir. Hastalığa her zaman eşlik eden fenomen mikroanjiopatidir **(78)**. Mikroanjiopati, diyabetin multiorgan komplikasyonunun nedenidir. Patogenezinde, serumda yüksek glikoz düzeyi ve ekstraselüler matrikste protein ve peptitlerin nonenzimatik glikolizasyonunda artma ana rol oynar. Tüm organların ekstraselüler alanında meydana gelen nonenzimatik glikolizasyonun sonucunda son ürünler (advanced glycation end products, AGE's) oluşur. İmmünohistokimyasal yöntemler ile bu son ürünler damar dokusunda gösterilebilir. Yapılan çalışmalarda, renal, retinal ve daha birçok organda gelişen mikroanjiopatiler gösterilmiştir **(79)**. Diyabetik fareler ve hamsterler üzerinde yapılan çalışmalarda akciğerin de hedef organ olduğu, alveoler duvarlarda kalınlaşma, bazal laminada kollajen ve elastin artımı geliştiği gösterilmiştir **(80)**. Akciğerde yoğun ve yaygın kapiller sistem olmasına rağmen literatürde diyabetin akciğer üzerine olan etkisini araştıran çalışma sayısı çok azdır. Morfolojik yöntemler ile diyabetin akciğer üzerine olan etkisini araştırmada ki temel zorluk, yaşayan hastada akciğere ulaşılamamasıdır. Çünkü diyabetik hastalarda transbronşial ve ince iğne aspirasyon biyopsisi endikasyonu yoktur. Bu yöntemler ile alınabilen biyopsiler küçüktür ve yeterli olmamaktadır. Bu yüzden insanlar üzerinde genellikle postmortem çalışmalar yapılmıştır. Diyabetik hastaların postmortem alınan biyopsileri ile Weynord ve ark. çalışmalarında, böbrek ve akciğer epitelyal ve kapiller bazal laminasında kalınlaşma olduğunu göstermişlerdir. Böbrek ve akciğer bazal laminası arasında bu kalınlaşmada fark olmadığını da ifade etmişlerdir. Bununla beraber renal bazal laminasındaki kalınlaşma diyabetin süresi ile ilişkili iken akciğer bazal laminasındaki kalınlaşmanın ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir **(81)**. Akciğer intersitisyel alanındaki bu değişikliklerin (kapiller ve epitelyal bazal laminada kalınlaşma, kollajen birikimi) akciğer fonksiyonlarında değişikliklere neden olabileceği sonucunu akla getirmektedir. Buna diyabetin komplikasyonlarından olan otonom nöropatinin de eklenmesi ile pulmoner fonksiyonlardaki bozukluklar daha da belirginleşir.

Tablo 3: Akciğer Fonksiyonlarını Etkileyen Faktörler (82):

Fizyolojik Faktörler:
▪ Yaş, cinsiyet, boy, kilo, BMI, etnik köken, gebelik, postür, egzersiz
▪ Mevsim, iklim, coğrafik konum
▪ Diyet
Çevresel Faktörler:
▪ Mesleksi ve çevresel maruziyete bağlı hava kirliliği
▪ Sigara
Patolojik Faktörler:
▪ Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), interstisyel akciğer hastalığı
▪ Koroner arter hastalığı
▪ DM
▪ Nöromusküler bozukluklar (Gullain Barre, Myastenia Gravis)

2.3.2. Diyabetes Mellitusun Akciğer Komplikasyonları:

Hiperglisemi ve insülin yokluğu DM’li hastalarda çeşitli organ disfonksiyonlarına neden olmaktadır. Diyabetin, diğer organlara olduğu gibi akciğer üzerine de olumsuz etkileri bulunmaktadır. Akciğer komplikasyonları; enfeksiyonlar, pulmoner fonksiyon anormallikleri, plevral efüzyon, obstrüktif sleep apne şeklinde görülebilir.

1-Diyabet ve Akciğer Enfeksiyonları:

Enfeksiyonlara yatkınlık, DM’nin en sık ve en ciddi pulmoner komplikasyonudur. Tip I DM’de özellikle de iyi kontrol edilmeyen Tip I DM’de immün savunma mekanizmaları bozulmaktadır (83). Diyabetik hastalardaki nötrofil kemotaksisinde azalma ve humoral immünite defekti nedeniyle akut ve kronik akciğer enfeksiyonlarına da sık rastlanmaktadır. Bu enfeksiyonlar genellikle stafilokok ve Gram (-) basiller ile oluşan sekonder enfeksiyonlardır (84). Artmış kan glukoz konsantrasyonu ile polimorfonükleer lökositlerin (PNL) fonksiyonlarında bozulma görülür (85-90) .Yapılan bir çalışmada nötrofil fonksiyonlardaki bozulmanın hiperglisemi ile pozitif ilişkili olduğunu

gösterilmiştir (91), PNL fonksiyonlarındaki bozukluklar özellikle fagositik aktivitede azalma, kemotaksiste azalma, adheransta azalma, ekzositoziste defekt şeklinde görülür. Ayrıca hücre içi oksidatif aktivitede azalma meydana gelir (85,86,88-91). Diyabetiklerde, immünglobülin (Ig) ve kompleman düzeyleri normaldir (92). DM'li hastalarda kan total T hücre sayısı normal ya da azalmıştır. Lenfosit subgrupları değerlendirildiğinde CD4+ T lenfositlerin, CD8+ T lenfositlere oranı (CD4/CD8) normal, artmış veya azalmış olarak bulunabilir (85). Ancak immün regülasyonda çok önemli rol oynayan lenfosit subgruplarında belirgin değişiklikler saptanmıştır. Michalkova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Tip I DM'li çocukların periferik kanlarındaki lenfosit subgruplarında belirgin değişiklikler saptamış CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ lenfositlerin sayılarında azalma olduğu bulunmuştur (93). Yine yapılan başka bir çalışmada CD25+ lenfositlerin sayısında azalma, T lenfositlerden salgılanan sitokinler, INF γ ve IL-4'de defektler tespit edilmiştir (94). İyi kontrol edilmeyen DM'de hücrel immünitedeki bozukluklar, gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında, lenfosit transformasyonunda ve granülom oluşumunda anormallikler şeklinde meydana gelir. Diyabetli hastalarda, tüberküloz, aspirasyon pnömonisi ve mukormikozis riski artarken, Lejyonella pnömonisi ve toplum kökenli pnömonilerin prognozları kötüleşmektedir (95,96). Makrofajlar ve lenfositler mikobakteriyel enfeksiyonlarda kritik rol oynarlar. Hücrel immünitedeki bozukluklar DM'li hastalarda mikobakteriyel enfeksiyon görülme riskini artırmaktadır (97). Tüberküloz, diyabetik hastalarda normal insanlara göre 3-16 kez daha sık görülür (83). Diyabetli hastaların immün mekanizmalarındaki bu olumsuz değişiklikler pulmoner enfeksiyonların sık görülmesine neden olmaktadır. Diyabetli hastalarda, mortalite daha çok solunum sistemi hastalıklarına, morbidite ise üriner sistem, deri ve yumuşak doku hastalıklarına bağlıdır.

2-Diyabet ve Pulmoner Fonksiyon Anormallikleri:

Akciğer fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikleri değerlendirmede sık kullanılan, noninvaziv yöntemlerden biri de solunum fonksiyon testleridir. DM'nin solunum fonksiyonlarına etkisini araştıran birçok çalışmada değişik sonuçlar elde edilmiştir. Genel olarak tip 1 ve tip 2 DM'li olgularda akciğer volümlerinde (FEV₁, FVC ve bazı çalışmalarda TLC'de) , karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO), elastik recoilde ve komplansta azalma ve hafif restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu geliştiği bildirilmiştir (80,98). Yapılan bir çalışmada hastalıktan esas sorumlu olan

mekanizmanın intrensek akciğer dokusundaki bozukluk olduğunu veya en azından bu bozukluğun başladığını göstermektedir (99).

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonun geliştiği hastalarda yapılan değişik çalışmalarda SFT'nin dışında DLCO testi yapılarak akciğer fonksiyonlarının etkilendiği de ileri sürülmektedir. Yapılan bir çalışmada diyabetiklerde akciğer CO difüzyon kapasitesindeki azalma ile renal hasar ile ilişkilendirilmektedir (100). Bir başka çalışmada pulmoner fonksiyon bozukluğu ile proteinüri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir ve diğer araştırmacılardan farklı olarak diyabetin uzun dönem kontrolünü gösteren HbA_{1C} ölçümü ile de ilişkilendirilmiştir ve bu çalışmanın sonunda araştırmacılar HbA_{1C} ölçümünün sadece aktüel metabolik kontrolü değil solunum fonksiyon testlerinin etkilenme düzeyini de gösterdiğini düşünmüşlerdir (101). Buna karşın diyabetik hastalarda pulmoner fonksiyon bozukluğu olmadığını iddia eden çalışmalar da vardır (4,102,103). Solunum fonksiyon bozukluğu saptanan farklı çalışmalarda bunun hastalık süresi ile ilişkisi konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda bu durum hastalık süresi ile ilişkili bulunmuşken, Mori ve arkadaşları ile Şaylan ve arkadaşları, insüline bağımlı olmayan diyabetik olgularda hastalık süresi ile solunum fonksiyonlarındaki bozukluk arasında bir korelasyon saptayamamışlardır (104-107). Diyabetes mellitusun akciğer komplikasyonlarının araştırılmasında nükleer tıp yöntemleri de kullanılmaktadır. Diyabetik hastalarda Tc-99m DTPA ile akciğer sintigrafisinde permeabilitede diyabetin komplikasyonlarıyla ilişkili olarak azalma saptanmıştır (108). Tc-99m DTPA diyabetik hastalarda değişik derecelerde akciğer etkilenmesini tayin eden potansiyel duyarlı bir testtir (109).

3-Diyabette Otonom Nöropati ve Akciğer:

Diyabete bağlı otonom nöropati, diyabetik popülasyonun yaklaşık %30'unda görülür. Diyabetik nöropatinin, solunum sistemine yansması kendini fonksiyon bozukluğu şeklinde gösterir. Diyabetik nöropatili hastalarda, bronkomotor tonusta ve çeşitli nonspesifik ajanlara karşı havayolu aşırı duyarlılığında anormallikler gelişir (110,111). Bu hastalarda, birçok kez periferik ve santral kemosensitivite değişiklikleri gösterilmiştir. Diyabetik nöropatinin ciddiyetine göre periferik ve santral kemosensitivite cevabında belirgin farklılıklar izlenmektedir. Otonom nöropatisi olan diyabetik hastalarda hiperkapneik cevap çeşitli çalışmacılar tarafından farklı bulunmuş; artmış, değişmemiş

veya azalmış olduğu ileri sürülmüştür (112-114). Diyabetik hastalarda uyku esnasında olan solunum düzensizlikleri özellikle de uyku apnesi'nin obstrüktif formunun artmasının diyabetik otonom nöropatiye bağlı olabileceği düşünölmektedir. Otonom nöropatiye ek olarak diyabetik hastalarda, obezitenin ve hipertansiyonun birlikteliği uyku-apne hastalığına sebep oluyor olabilir (115).

Diyabetik hastalarda kardiyovasköler otonom reflekslerin etkilendiği, hipoksiye duyarlılığın azaldığı bildirilmiştir. Uyku apnesi sendromu görölme sıklığı artar (116). Otonom nöropatisi olan diyabetik hastalarda kardiyorespiratuar bozukluklar, pnömoni, respiratuar deprese edici ilaç kullanımı veya anestezi nedeniyle kardiyorespiratuar arrest, ani ölüm sık görölür.

2.4. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ:

Solunum sisteminin normal konumunu değerlendirmede ve hastalıklarındaki sapmalarda solunum mekaniğinin göstergeleri olan, akciğer fonksiyon testleri yardımcı olur (117).

Solunum fonksiyon testleri (SFT) solunum hastalıklarının klinik değerlendirmelerinde yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar yöntemidir. Solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ise en yaygın kullanılan yöntem spirometridir. Spirometri, bir bireyin inhale ya da ekshale ettiği hava volümünün zamanın bir fonksiyonu olarak değerlendirildiği fizyolojik bir testtir (ATS /ERS standardizasyon raporu 2005). Genellikle akciğer hacmini ölçüp akım eğrileriyle akciğer fonksiyonlarının ne derece etkilendiğini, oluşan etkinin obstrüktif mi yoksa restriktif patolojiden mi kaynaklandığını yol göstermede kullanılan basit bir tanı aracıdır (118). Spirometri solunumsal hastalıkların teşhisinde, şiddetini belirlemede ve hastaların tedaviye verdikleri yanıtı izlemede oldukça gereklidir (119). Halen kullanımda, volüme duyarlı ve akıma duyarlı olmak üzere 2 tip spirometre bulunmaktadır.

- **Volüme duyarlı;** İlk geliştirilen spirometrelerdir. Sulu, kuru, köröklü, diyaframlı tipleri vardır. Bunlar içinde sulu spirometreler altın standart olarak kabul edilmektedir.

- **Akıma duyarlı;** Bu cihazlar direkt olarak akımı ölçerler. Volüm, akımın zaman ile çarpımından hesaplanır. Pnömotakograf, termistor veya sıcak tel anemometresi, türbin cihazı ve vorteks cihazı gibi tipleri vardı.

HASTANIN TESTLERE HAZIRLANMASI

- Yaş, boy ve kilo ölçümü
- Hastanın kullandığı ilaçların tipi, dozu ve son kullanma saati
- a) Testten önce 24 saat süreyle sigara içmemesi
- b) Testten önce 4 saat süreyle alkol almaması
- c) Testten 30 dakika önce ağır egzersiz yapmaması
- d) Göğüs ve karın hareketlerini kısıtlayıcı giysiler giymemesi
- e) Testten 2 saat önce ağır yemek yememesi
- f) Testten önce 6 saat süreyle kısa etkili bronkodilatör almaması
- Testten önce (5-10 dk.) ve test sırasında (özellikle zorlu manevralarda) oturmalıdır.

BAŞLICA SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ:

- **Havayolu fonksiyonlarını gösteren testler**

1)Basit spirometri:

Vital kapasite (VC): Derin bir inspirasyondan sonra derin ekspirasyonla atılan hava volümü olarak tanımlanır, ml veya lt cinsinden ifade edilir.

Ekspiratuar Rezerv Volüm (ERV): Normal ekspirasyondan sonra derin ekspirasyonla atılan hava volümüdür. (%25 VC)

İnspiratuar kapasite (IC): Normal ekspirasyondan sonra derin inspirasyonla alınan maksimum volümdür. (%75 VC)

İnspiratuar Rezerv Volüm (IRV): Normal inspirasyondan sonra derin inspirasyonla alınan hava volümüdür.

2) Zorlu vital kapasite manevrası: Ventilatuvar kapasitenin değerlendirilmesinde önemli bir testtir. Ventilatuvar kapasitede bozulma santral sinir sistemi, iskelet-kas sistemi, akciğere ilişkin patolojiler bağlı olabilir. Ancak en önemli nedeni havayolları obstrüksiyonudur. Volüm-zaman, akım-volüm eğrileri ile değerlendirilir.

Zorlu vital kapasite (FVC): Derin bir inspirasyondan sonra zorlu, hızlı ve derin ekspirasyonla atılan hava volümüdür. VC'den farkı manevranın çok hızlı yapılmasıdır.

<u>Restriksiyon</u>	<u>FVC(%)</u>
Normal	> 81
Hafif	66-80
Orta	51-65
İleri	< 50

Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV₁): Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan hava volümüdür. Genellikle büyük havayollarını yansıtır. Restriktif patolojilerde ise FVC'deki azalmaya bağlı olarak azalır.

FEV₁/FVC (Tiffeneau oranı): Havayolu obstrüksiyonu ve restriktif hastalıkları ayırt etmede oldukça kullanışlıdır. Obstrüksiyonlarda FEV₁, FVC den daha fazla azalma gösterdiğinden dolayı oran genellikle < %70 iken, restriksiyonlarda her iki parametrede aynı oranlarda azaldığından oran ya normal kalır ya da FEV₁, FVC'ye göre daha fazla azaldığında oran artmış olarak gözükülebilir.

Obstrüksiyonun derecelendirilmesinde kullanılmaktadır;

<u>Obstrüksiyon</u>	<u>FEV₁/FVC (%)</u>
Normal	> 70
Hafif	61 - 69
Orta	45 - 60
İleri	< 45

Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı (MMFR, % FEF₂₅₋₇₅): Zorlu ekspirasyon ile volümlerin % 25 ila %75'inin atıldığı periyottaki akım hızıdır. Orta ve küçük havayollarından gelen akımı yansıtır.

Tepe akım hızı (PEF): Maksimal inspirasyon sonrası hızlı yapılan ekspirasyonda (güç uygulanmaksızın) değerlendirilir. 1-2 sn' lik bir efor yeterlidir. Büyük havayolları fonksiyonunu gösterir. Havayolları hastalıklarında zirve akım hızının periyodik takibinde kullanılır. Özellikle astmalı olguların evde takibinde önemlidir: Gri zonda (PEF:%80-100)

tedaviye aynen devam önerilirken, sarı zon (PEF:%50-80) atak başlangıcı olabilir; kırmızı zonda ise (PEF < %50) acil tedavi gerekebilir.

3) Maksimum solunum kapasitesi (MVV): Amplitüdü ve frekansı yüksek solunumla bir dakikada atılan volümdür. Sürekli, düzenli ve ritmik efor ile en az 12 sn kadar düzenli soluk alınır ve verilir. En az iki manevra, %10' luk değişim sınırları içinde kabul edilebilir.

• **Akciğer volümleri ve ventilasyon** Akciğer volümleri şu yöntemlerle ölçülebilir: Gazlı testler (Nitrojen washout, He dilüsyon), Pletismografik, X-Ray.

1) Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC): Normal ekspirasyon bitiminde akciğerlerde kalan hava volümüdür.

2) Rezidüel volüm (RV): Derin ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava volümüdür. (RV=FRC-ERV)

3) Total akciğer kapasitesi (TLC): Derin inspirasyonda akciğerlerde bulunan hava volümüdür. (TLC=FRC+IC)

- **Diffüzyon testi**
- **Kan gazları**
- **Kardiyopulmoner egzersiz testleri**
- **Metabolik ölçümler**

2.4.1. Solunum Fonksiyon Testlerinin Yorumlanması:

Solunum fonksiyon testlerinin sonuçları, kadın ve erkek için ayrı olarak hazırlanmış, yaş ve boya uygun normogramlara göre beklenen değerler üzerinden yorumlanır. Test sonucunu beklenen değere göre yüzdesi, fonksiyonel bozukluğun var olup olmadığını ve varsa derecesini gösterir. Solunum fonksiyon testlerinin yorumlanmasında bireyin elde edilen sonuçları o spirometreye yüklenmiş yaş, cinsiyet, boy ve etnik kökene göre belirlenmiş referans yani beklenen değerlerle karşılaştırılır.

Cinsiyet: Verilen aynı boy ve yaş için erkek cinsiyette FEV1, FVC, %FEF25-75 ve PEF değerleri kadınlardakine göre daha yüksek, %FEV1/FVC ise hafif düşüktür.

Yaş: Kadınlarda 20 erkeklerde ise 25 yaşına kadar FEV1, FVC, %FEF 25-75, ve PEF değerleri yükselirken, %FEV1/FVC değeri düşer. Bu yaş sınırlarından sonra ise bütün

değerlerde yıllar ilerledikçe düşme meydana gelir. Erişkinlerde %FEV1/FVC değerindeki düşüşün esas nedeni FVC'dekinden çok FEV1 değerindeki azalmaya bağlıdır.

Boy: %FEV1/FVC dışındaki tüm parametreler boy ile artış gösterir.

Etnik köken: Kafkas ırkı, tüm etnik gruplar içinde en yüksek FEV1 ve FVC değerlerine sahiptir. Aynı yaş, cinsiyet ve boydaki zencilerde Kafkas ırkına göre bu değerler %10-15 düşüktür.

Ventilasyon testlerinin yorumlanmasında obstrüktif, restriktif ve kombine olmak üzere üç klinik patern vardır.

Obstrüktif patern: Hava yollarının herhangi bir bölümünde hava akımı kısıtlanması olduğunda görülür. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, kistik fibrozis, küçük hava yolu hastalıkları ve yukarı hava yolları obstrüksiyonu bu paterne neden olur. Obstrüktif paternin en iyi göstergesi FEV1/FVC değerindeki azalmadır. Genellikle VC değeri normaldir. Akciğer volümleri ise artmış olarak bulunur.

Restriktif patern: Akciğer parankim hastalıkları (pnömoni, atelektazi, fibrozis), cerrahi rezeksiyon (lobektomi), plevra ve göğüs duvarı hastalıkları (plevral sıvı, kifoskolyoz, obesite) ve nöromusküler hastalıklar (spinal kord, nöromusküler kavşak ve kas hastalıkları) restriktif tipte SFT bozukluğuna neden olur.

Restriktif tipte bozuklukların en önemli özelliği VC değerinin azalmasıdır. Vital kapasitenin azalmasına paralel olarak FEV1 değeri de azalabilir fakat FEV1/FVC değeri normal olarak kalır. Rezidüel volüm, FRC ve TLC değerleri azalmış olarak bulunur.

Kombine obstrüktif ve restriktif patern: Hem obstrüktif hem de restriktif paternin özelliklerini taşıyan SFT, sarkoidozis, idiopatik akciğer fibrozisi gibi hastalıklarda görülür (120-123).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA GRUBU VE ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmamız 15.04.2010-10.11.2010 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. İç hastalıkları polikliniğine başvuranlar arasından 40-60 yaş aralığında toplamda 206 kadın hastayı kapsamaktadır. 206 hastanın 105'i hiçbir kronik hastalık öyküsü olmayan normal sağlıklı bireylerden oluşmuş kontrol grubunu, diğer 101'i Tip2 DM'si olan hasta grubunu içermektedir.

Tip 2 diyabetik hasta grubunu da kendi arasında diyabetin süreleriyle ilişkili olarak dört gruba ayırdık. 101 DM 'tik hastanın 22'si (%21,8) 0-11 aylık, 42'si (%41,6) 1-5 senelik, 18'i (%17,8) 6-10 senelik, 19'u (%18,8) 10 sene üzeri DM tanısı olan hastalardır. Tablo 4'de diyabet sürelerine ilişkin hasta sayıları ve yüzdeleri gösterilmiştir. Her iki grup yazılı ve sözlü onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

Tablo 4: Diyabet Sürelerine İlişkin Hasta Sayıları ve Yüzdeleri

	n	%	
Tip2 DM süreleri	0-11 ay	22	21,8
	1-5 sene	42	41,6
	6-10 sene	18	17,8
	10 sene üzeri	19	18,8
TOPLAM	101	100.0	

Çalışmaya alınmama kriterleri olarak:

- 40 yaş altında, 60 yaş üzerindeki kişiler,
- Sigara içenler,
- Akut enfeksiyonu olanlar,
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım vb. solunumsal patolojisi olanlar,
- Akciğerin solunum fonksiyonlarını ve antropometrik ölçümleri etkileyebilecek morfolojik değişikliklere sahip olanlar (ortopedik kusur vb)
- Romatolojik açıdan kollajen bağ dokusu hastalıkları tanısı olan hastalar.

▪ Diyabetik otonom nöropatisi olanlar, (Periferik nöropati, fizik muayene bulguları ve vibrasyon algılama eşiği bakılarak, otonom nöropati ise ortostatik hipotansiyonun araştırılması ile değerlendirildi.)

3.2. YÖNTEM VE ÖLÇÜMLER

Çalışmaya alınan toplam 206 bayan hastada;

▪ Boy, ayakkabı çıkartılarak hasta dik durumda, karşıya bakarken ve kollar sarkıkken cm olarak ölçüldü.

▪ Kilo, hastanın tek kat iç çamaşırı ve bunu örten tek kat dış giysisi ile kg cinsinden ölçüldü.

▪ Beden kütle indeksi (VKİ) kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmek suretiyle (kg/m^2) hesaplandı. VKİ'lerine göre bütün hastalar WHO'nun sınıflaması göz önüne alınarak, normalden zayıf, normal, pre-obez kilolu, obez sınıf 1, obez sınıf 2, obez sınıf 3 şeklinde gruplandırıldı. Tablo:5'de kontrol ve hasta grupları arasında VKİ'leri sayı ve yüzdeleri olarak gösterilmiştir.

Tablo 5: Kontrol ve Hasta Grupları Arasında VKİ'nin Sınıflaması

	Kontrol		Hasta		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<18,50=NORMALDEN ZAYIF	1	1	0	0	1	0
18,5-24,99=NORMAL	5	5	4	4	9	4
25-29,99=PRE-OBEZ(KİLOLU)	36	34	34	34	70	34
30-34,99=OBEZ SINIF 1	48	46	43	43	91	44
35-39,99=OBEZ SINIF 2	15	14	15	15	30	15
40 VE ÜSTÜ=OBEZ SINIF 3	0	0	5	5	5	2
Toplam	105	100	101	100	206	100

▪ Bel çevresi, hasta ayakta, ayakları bitişik, kolları iki yanda ve beli giysisizken, sağ-sol aksiller hatta en alt kosta yayıyla ilyak üst sınırın ortasından geçen çizgiden yere paralel olarak, sıkmadan ve boşluk bırakmadan, rahat nefes verimi sonrası ölçüldü.

▪ Kalça çevresi, kollar yanda, ayaklar bitişik, dik duruyorken, kalçanın en geniş yerinden (büyük trokanter düzeyinden), yere paralel olarak, bastırılmadan ama tümüyle değdirerek ölçüldü. Bel çevresi/kalça çevresi oranı her hasta için hesaplandı.

▪ Kan basıncı ölçümleri, civalı sfingomanometre ile hasta oturur, arkaya yaslanarak; kol desteklenmiş ve kalp hizasında, giysiden iyi sıyrılmış ve ölçüm öncesi en az 20 dakika istirahat sonrası ölçüldü.

Çalışmaya alınan tüm hastaların, akşam yemeğini takiben bir gecelik (10-12 saatlik) açlık sonrası sabah kan örnekleri alındı. Tokluk kan şekeri ölçümü için kan postprandiyal 2. saatte alındı. Ölçümler, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Glukoz, kan üre azotu, kreatinin, ürik asit, transaminazlar (ALT, AST), total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri Olympus_AU_2700 model cihazla Roche Modüler DP Analizöründe orijinal Roche Diagnostics kitleri ile ölçüldü. LDL-kolesterol Friedewald ($LDL = \text{total kolesterol} - \text{trigliserid} / 5 - HDL$); VLDL-K, $VLDL-K = \text{Trigliserid değeri} / 5$ formülü ile hesaplandı. Açlık insülin düzeyleri Advia-1 cihazı DRG Diagnostics (DRG instruments GmbH, Germany) Eliza kitleri ile ölçüldü. İnsülin direncini değerlendirmek için Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi kullanıldı. Bunun için, açlık glikozu mg/dl'den 18'e bölünerek mmol/L'ye çevrildikten sonra, açlık insülini ile çarpılıp, 22.5'e bölündü. HbA_{1C}, Tosoh G7 Beta Metin cihazında HPLC yöntemiyle, hs-CRP ölçümü Image marka cihaz ile nefelometrik yöntemler kullanılarak, fibrinojen Instrumentation Laboratory'e ait olan ACL Advance cihazında optik okuma prensibi ile çalışılmıştır.

Çalışmaya alınan tüm olguların solunum fonksiyon testleri (SFT), Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ulucanlar Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde, Teknikel firmasına ait MIR marka SpirolabIII S/N 300239 model kullanılarak ölçüldü. Akım hacim eğrileri ile FEV₁ (1. saniyedeki zorlu ekspirasyon volüm), FVC (zorlu vital kapasite), FEV₁/FVC oranı, % FEF₂₅₋₇₅ (maksimum ekspirasyon ortası akım hızı), PEF'in (maksimum tepe akım hızı) ölçülen değerleri ve beklenene göre bu değerlerin yüzdeleri alındı. Her kişi için üçer ölçüm yapılarak en iyi sonuç değerlendirmeye alındı. Akım-volüm eğrileri de göz önünde bulundurularak, bütün gruplarda FEV₁/FVC oranınının 0,70'in üzerinde olması sonucu FVC yüzdelerine bakıldı. Ölçülen FVC değerlerinin yüzdesine göre saptanan

restriksiyon tüm hasta gruplarında FVC>81%=Normal akciğer fonksiyonu, %66-80=hafif ,%51-65=orta ve %50 ve altı=ileri restriksiyon şeklinde sınıflandırıldı.

3.3. İSTATİSTİK

İstatistiksel analizler, Windows ile uyumlu 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Değişkenlerle ilgili sonuçlar ortalama \pm standart sapma şeklinde tanımlandı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotlarının (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında "Student t" testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında "Ki kare" testi, iki değişken arasındaki ilişkinin büyüklüğünü, yönünü ve önemliliğini araştırmak için Pearson Korelasyon testi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçların anlamlılık düzeyi "p" değeri ile yorumlanmış ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma 40-60 yaş aralığında toplam 206 kadın hasta üzerinde yapılmıştır. Herhangi bir kronik hastalık öyküsü olmayan 105 kişilik sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 51,85±5,05 ‘tir. Hasta grubu 101 diyabetik hastadan oluşmuştur ve yaş ortalaması 51,76±6,44 ‘dür. İki grubun yaşları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur (p: 0.916)

Hasta ve kontrol gruplarına ait antropometrik ölçümler (VKİ ve bel/kalça oranı) tablo 6’da gösterilmiştir. VKİ ve bel/kalça oranı açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmektedir.

Tablo 6: Tip 2 DM Hastaları ve Kontrol Grubuna ait Demografik Özellikleri

	Kontrol Grubu (n=105) (ortalama±SD)	Tip 2 DM (n=101) (ortalama±SD)	p
Yaş (yıl)	51,85±5,05	51,76±6,44	0,916
VKİ(kg/m²)	30,74±3,94	31,31±4,26	0,315
Bel/kalça oranı	0,86±0,05	0,85±0,05	0,375

Dünya Sağlık Örgütü’nün VKİ sınıflamasına göre grupların durumu Tablo 7’de gösterilmiştir. Bu tabloda 101 tip 2 diyabetik hastanın, 4’ü normal, 34’ü pre-obeze, 43’ü obez sınıf 1, 15’i obez sınıf 2 ve 5’i obez sınıf 3 idi. Gruplar arasında VKİ sınıflaması yönünden kıyaslandığında anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 7: VKİ ‘ine Göre Kontrol ve Hasta Gruplarının Sayı ve Yüzdelerinin Dağılımı ve Karşılaştırılması

	kontrol		hasta		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<18,50=NORMALDEN ZAYIF	1	1	0	0	1	0
18,5-24,99=NORMAL	5	5	4	4	9	4
25-29,99=PRE-OBEZ(KİLOLU)	36	34	34	34	70	34
30-34,99=OBEZ SINIF 1	48	46	43	43	91	44
35-39,99=OBEZ SINIF 2	15	14	15	15	30	15
40 VE ÜSTÜ=OBEZ SINIF 3	0	0	5	5	5	2
Toplam	105	100	101	100	206	100

p=0,272

Açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, Hs-CRP, HbA_{1C} ve fibrinojen ölçümlerinin hasta ve kontrol grubundaki karşılaştırmada açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA_{1C} ve

fibrinojen hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Hs-CRP ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı. (Bkz Tablo 8)

Tablo 8: Kontrol ve Hasta Gruplarının Laboratuvar Ölçümleri

	Kontrol Grup (n=105) (ortalama±SD)	Tip 2 DM (n=101) (ortalama±SD)	p
AKŞ (mg/dl)	94,97±10,83	147,17±61,94	0,000*
TKŞ (mg/dl)	110,80±26,69	204,35±97,00	0,000*
HsCRP (mg/L)	4,42±6,43	6,21±8,80	0,096
Fibrinojen	346,81±52,96	370,66±74,85	0,009*
HbA _{1c}	5,66±0,34	7,29±1,69	0,000*

Her iki grubun spirometrik yöntemle bakılan SFT'si akım-volüm eğrileri de göz önünde bulundurularak değerlendirildi. Elde edilen FEV₁ yüzdesi, FVC yüzdesi, FEV₁/FVC oranı, PEF ve % FEF₂₅₋₇₅ parametreleri arasından öncelikle FEV₁/FVC oranına bakıldı.

Gold 2006 önerilerine göre kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'da FEV₁/FVC<0,70 değeri tüm evrelerinde aranan bir şarttır. Bu koşulun varlığında, postbronkodilatör uygulama sonrası elde edilen beklenen % FEV₁ değerine göre hastalık şiddeti evrelenir (**124**). Ancak çalışmamızda 206 olgunun tümünün FEV₁/FVC oranı %80'in üzerinde olduğu için KOAH düşünülmedi. Restriktif akciğer patolojisini saptamak açısından rehberlerin eşliğinde FVC yüzdesine göre olguları gruplara ayırdık. Buna göre FVC %'si ≥ 81 olanlar normal akciğer fonksiyonuna sahip, FVC %'si 66-80 olanlar hafif dereceli akciğer restriksiyonuna sahip bireyleri, FVC %'si %51-65 olanlar orta dereceli akciğer restriksiyonuna sahip bireyleri ve FVC%'si ≤50 olanlar da şiddetli restriksiyona sahip bireyleri göstermektedir (**125,126**). FVC % 'sinin sınıflamasına göre hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırması tablo 9'da gösterilmiştir. Bu tabloya göre kontrol grubunda 99, diyabetik grupta ise 60 kişinin FVC %'si normal olarak bulundu. Restriksiyon sınıflamasına göre hafif dereceli restriksiyon, diyabetik grupta 31, kontrol grubunda 4; orta dereceli restriksiyon diyabetik grupta 10, kontrol grubunda

2 kişiydi. Restriksiyon açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0.000). Her iki grupta ileri restriksiyonu olan hasta yoktu.

Tablo 9: Gruplarının Restriksiyonun Şiddetine Göre Sınıflaması, Sayı ve Yüzde Değerleri Yönünden Karşılaştırılması.

	Kontrol n (%)	Hasta n (%)	Toplam
FVC>%81=NORMAL	99 (62,3)	60 (37,7)	159 (100,0)
FVC=%66-80=HAFİF RESTRİKSİYON	4 (11,4)	31 (88,6)	35 (100,0)
FVC=%51-65=ORTA RESTRİKSİYON	2 (16,7)	10 (83,3)	12 (100,0)
FVC=%50 ve altı=İLERİ RESTRİKSİYON	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Toplam	105 (51,0)	101 (49,0)	206 (100,0)

p=0,000*

Solunum fonksiyon testinde baktığımız diğer parametrelerden biri de % FEF₂₅₋₇₅ idi. Bu parametreyi küçük hava yolu obstrüksiyonunun varlığı açısından değerlendirdik. SFT’de FEF₂₅₋₇₅ <%65 ‘i küçük hava yolu obstrüksiyonu vardır ve FEF₂₅₋₇₅ >%65 ‘i küçük hava yolu obstrüksiyonu yoktur şeklinde ayırdık (**127,128**). Tablo 10’dan da görülebileceği gibi, küçük hava yolu obstrüksiyonu yönünden yapılan karşılaştırmada, kontrol grubuyla, diyabetik grup arasında ki-kare testi kullanılarak yapılan istatistiksel analizde anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 10: Küçük Hava Yolları Obstrüksiyonu Varlığı ve Yokluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması.

		Grup		Toplam
		Kontrol n (%)	Hasta n (%)	
KÜÇÜK HAVA YOLLARI OBSTRÜKSİYONU	YOK	102 (%51,0)	98 (%49,0)	200 (%100,0)
	VAR	3 (%50,0)	3 (%50,0)	6 (%100,0)
Toplam		105 (%51,0)	101 (%49,0)	206 (%100,0)

p=0,961

Spirometrik yöntemle bakılan solunum fonksiyon testlerinde kontrol ve hasta gruplarından elde edilen FEV₁%, FVC%, FEV₁/FVC oranı, PEF% ve % FEF₂₅₋₇₅ ölçümleri, t testi kullanılarak gruplar arasında karşılaştırıldı (Bkz Tablo 11). Buna göre,

- Tip 2 diyabetik grupta ortalama FEV₁ %'si 91,29±14,25 olup, kontrol grubununkine (96,47±11,36) kıyasla düşük saptandı ve istatistiksel açıdan fark anlamlıydı (p<0,05).
- Aynı şekilde ortalama FVC % 'si diyabetik grupta (85,21±14,17), kontrol grubuna (93,96±11,56) göre düşük olup, istatistiksel açıdan fark yine anlamlıydı (p<0,05).
- Keza FEV₁/FVC oranı da diyabetik grupta (90,45±5,35), kontrol grubuna (88,26±5,69) göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (p<0,05).
- % PEF değeri kontrol grubunda (89,85±14,56), diyabetik gruba (86,06±18,29) göre yüksekti fakat istatistiksel açıdan anlamlı değildi.
- % FEF₂₅₋₇₅ değeri diyabetik hasta grubunda (102,27±24,32), kontrol grubuna (96,96±19,15) göre yüksek olmakla birlikte fark yine istatistiksel anlamlı değildi.

Bilindiği gibi, restriktif tipte akciğer fonksiyon bozukluğunda SFT'de bakılan % FEV₁ normal ya da azalmış, %FVC azalmış, FEV₁/FVC oranı normal ya da artmış olarak saptanır (**129**). Bizim saptadığımız % FEV₁, %FVC ve FEV₁/FVC oranı değerleri, diyabetik grupta restriktif akciğer patolojisi varlığını desteklemektedir (Bkz Tablo 11).

Tablo 11: SFT Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	Kontrol Grup (n=105) (ortalama±SD)	Tip 2 DM (n=101) (ortalama±SD)	p
% FEV ₁	96,47±11,36	91,29±14,25	0,004*
% FVC	93,96±11,56	85,21±14,17	0,000*
FEV ₁ /FVC	88,26±5,69	90,45±5,35	0,005*
% PEF	89,85±14,56	86,06±18,29	0,101
% FEF ₂₅₋₇₅	96,96±19,15	102,27±24,32	0,083

Tip 2 DM hastalarında Hs-CRP, Fibrinojen, HbA_{1c}, AKŞ ve TKŞ parametrelerinin, diyabet süreleriyle olan ilişkisini inceledik (Bkz Tablo 12). Buna göre, hs-CRP ile akut faz

reaktanı ve pro-trombotik faktör olan fibrinojen, diyabet süresinin artışıyla paralel artmaktaysa da bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna karşılık HbA_{1C}, AKŞ ve TKŞ değerleri, DM'nin süresiyle orantılı olarak anlamlı şekilde artmaktaydı (p<0.01).

Tablo 12: Tip 2 DM'li Hastalarda Diyabet Süresi İle Serumda Bakılan Parametrelerin Karşılaştırılması

	0-11 ay (n=22)	1-5 sene (n=42)	6-10 sene (n=18)	10 sene üzeri (n=19)	P
Hs-CRP	5,00±3,24	4,89±5,16	5,73±4,13	10,95±17,64	0,072
Fibrinojen	377,00±66,04	351,00±88,33	382,61±44,02	395,47±68,48	0,132
HbA_{1C}	6,50±0,64	6,75±1,37	7,89±1,80	8,82±1,95	0,000*
AKŞ	118,45±19,20	128,43±48,34	171,72±59,44	198,58±83,69	0,000*
TKŞ	175,18±53,35	172,40±93,05	236,89±106,8	277,89±90,91	0,000*

Tablo 13'te 101 diyabetik hastanın, akciğer fonksiyonlarını etkilemesi muhtemel bazı serum değerleriyle, solunum fonksiyon testi parametreleri olan % FEV₁, %FVC, FEV₁/FVC oranı, PEF yüzdesi, % FEF₂₅₋₇₅ ile restriksiyon varlığı ve küçük hava yolları obstrüksiyonuyla olan ilişkisi gösterilmiştir.

Tablodan da görülebileceği gibi, tip 2 diyabetik grupta,

- Serum açlık insulini, FEV₁/FVC oranı ile (+) yönde çok anlamlı (r=0,262, p=0,008) ilişkiliyken , % FEV₁ (r= -0,020, p=0,844), % FVC (r= -0,090, p= 0,372), % PEF (r=0,059 p=0,558), restriksiyon varlığı (r=0,059, p=0,558) ve küçük hava yolu obstrüksiyonu ile istatistiksel anlamlı olmayan şekilde ilişkiliydi.

- HOMA-IR, % FVC ile (-) yönde (r= -,198, p=0,047) anlamlı; FEV₁/FVC oranı ile (+) yönde (r=0,293, p=0,003) çok anlamlı ilişkili bulundu. HOMA-IR'ın diğer parametrelerle olan ilişkisinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu.

- HsCRP, % FVC ile (-) yönde (r= -0,262, p=0,008); FV1/FVC oranı ve restriksiyonun varlığı ile de (+) yönde istatistiksel açıdan çok anlamlı korele idi (p<0.01). HsCRP'nin diğer SFT parametreleri ve küçük hava yolu obstrüksiyonu ile korelasyonu istatistiksel anlamlı değildi.

- Serum fibrinojen düzeylerinin SFT parametreleri, küçük hava yolu obstrüksiyonu ve restriksiyon ile karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

- HbA_{1C}, FEV₁/FVC oranı ile (+) yönde (r=0,214, p=0,032); % FVC oranı ile (-) yönde (r= -0,247, p=0,013) anlamlı; restriksiyon varlığı ile (+) yönde (r=0,258, p=0,009) çok anlamlı korele bulundu.

- Serum açlık kan şekeri de HbA_{1C} 'dekine benzer şekilde, FVC yüzdesi ile (-) yönde, FEV₁/FVC oranı ile (+) yönde ve restriksiyonun varlığıyla da yine (+) yönde anlamlı korele bulunmuştur. HbA_{1C} ve serum açlık kan şekerinin % FEV₁, PEF yüzdesi, % FEF₂₅₋₇₅ ve küçük hava yolu obstrüksiyonu ile yapılan karşılaştırmasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık saptanmamıştır.

- Tokluk kan şekeri, % FVC ile (-) yönde ve restriksiyon varlığı ile de (+) yönde, istatistiksel anlamlı korele saptanmıştır. Tokluk kan şekerinin diğer SFT parametreleri ve küçük hava yolu obstrüksiyonu varlığı ile olan karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan fark anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 13: Tip 2 DM'li Hasta Grubunda Serumda Bakılan Kan Parametrelerin, SFT Ölçümleriyle Karşılaştırılması.

		% FEV ₁	% FVC	FEV ₁ /FVC	% PEF	% FEF ₂₅₋₇₅	RESTRİK-SİYON	KÜÇÜK HAVA YOLLARI
Açlık insulin	p	0,844	0,372	0,008	0,558	0,146	0,558	0,447
	r	-0,020	-0,090	,262(**)	0,059	0,146	0,059	-0,076
HOMA-IR	p	0,275	0,047	0,003	0,994	0,161	0,112	0,237
	r	-0,110	-,198(*)	,293(**)	0,001	0,141	0,159	-0,119
Hs-CRP	p	0,077	0,008	0,006	0,379	0,861	0,004	0,701
	r	-0,177	-,262(**)	,274(**)	-0,088	0,018	,281(**)	-0,039
Fibrinojen	p	0,370	0,129	0,080	0,501	0,821	0,128	0,560
	r	-0,090	-0,152	0,175	-0,068	-0,023	0,153	0,059
HbA_{1C}	p	0,114	0,013	0,032	0,600	0,641	0,009	0,246
	r	-0,158	-,247(*)	,214(*)	-0,053	0,047	,258(**)	-0,116
Açlık Kan şekeri	p	0,147	0,024	0,039	0,927	0,386	0,029	0,226
	r	-0,145	-,225(*)	,206(*)	0,009	0,087	,218(*)	-0,122
Tokluk kan şekeri	p	0,133	0,024	0,088	0,790	0,951	0,037	0,273
	r	-0,150	-,224(*)	0,171	-0,027	-0,006	,208(*)	-0,110

*p<0.05 **p<0.01 (Korelasyona ilişkin bu tabloda önemli bulunan korelasyon katsayılarının yanında tek yıldız veya çift yıldız bulunmaktadır. ** 0.01 düzeyinde * 0.05 düzeyinde önemli bulunmuş demektir.) r = korelasyon katsayısı (Korelasyon katsayısı -1.00≤ r_{xy}≤1.00 arasında değerler alır. Korelasyon katsayısının, mutlak değer olarak, 0.70-1.00 arasında olması yüksek; 0.70-0.30 arasında olması orta; 0.30-0.00 arasında olması ise düşük düzeyde bir ilişkinin olduğu yorumu yapılabilir).

Tip 2 DM ‘u 0-11 ay, 1-5 sene, 6-10 sene ve 10 sene üzerinde tanı almış olanlar şeklinde sürelerine göre dört gruba ayırarak DM sürelerinin SFT değerleri üstüne anlamlı bir etkisinin olup olmadığını araştırdık. Diyabet sürelerinin % FEV₁, % FVC, FEV₁/FVC oranı, % PEF ve % FEF₂₅₋₇₅ ‘e herhangi bir anlamlı etkisi olmadığını gördük (Bkz Tablo 14).

Tablo 14: Tip 2 DM’li Hastalarda Diyabet Süresinin SFT Parametreleriyle İlişkisi

	Tip 2 DM SÜRESİ	N	Ortalama ± Std. Sapma	p
% FEV₁	0-11 ay	22	93,77 ±12,15	0,779
	1-5 sene	42	91,21 ±14,40	
	6-10 sene	18	90,61±14,54	
	10 sene üzeri	19	89,21±16,47	
% FVC	0-11 ay	22	88,91±12,17	0,339
	1-5 sene	42	85,93±14,35	
	6-10 sene	18	82,94±14,28	
	10 sene üzeri	19	81,47±15,61	
FEV₁ /FVC	0-11 ay	22	89,36±5,43	0,262
	1-5 sene	42	89,80±5,49	
	6-10 sene	18	91,81±5,32	
	10 sene üzeri	19	91,86±4,78	
% PEF	0-11 ay	22	89,27±19,31	0,315
	1-5 sene	42	87,10±17,27	
	6-10 sene	18	87,00±17,04	
	10 sene üzeri	19	79,16±20,08	
% FEF₂₅₋₇₅	0-11 ay	22	102,09±19,46	0,944
	1-5 sene	42	101,52±27,69	
	6-10 sene	18	105,44±23,26	
	10 sene üzeri	19	101,11±23,94	

Diyabetik grupta yaşın solunum fonksiyon testi parametreleri üzerine istatistiksel anlamlı her hangi bir etkisini saptamadık (Bkz tablo 15). VKİ ‘ninse yalnız FEV₁/FVC oranı ile (+) yönde istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonu vardı (r=0,239, p= 0,016); %

FEV₁, % FVC, % PEF, % FEF₂₅₋₇₅, restriksiyon varlığı ve küçük hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Bkz tablo 15).

Tablo 15: Tip 2 DM’li Hastaların Yaş ve VKİ’nin SFT Parametreleriyle İlişkisi

		% FEV ₁	% FVC	FEV ₁ / FVC	% PEF	% FEF 25-75	REST- RİKSİYON	KÜÇÜK HAVA YOLLARI
YAŞ (n=101)	p	0,948	0,599	0,860	0,464	0,765	0,357	0,544
	R	-0,007	-0,053	-0,018	-0,074	0,030	0,093	0,061
VKİ (n=101)	p	0,417	0,929	0,016	0,496	0,473	0,517	0,802
	r	0,082	-0,009	,239(*)	0,069	0,072	0,065	-0,025

*p<0.05

Tip 2 DM’li 101 hastanın 56’sında hipertansiyon da mevcuttu. Hipertansiyonun her hangi bir etkisinin olup olmadığını saptamak amacıyla hipertansiyonu olan 56, olmayan 45 hastanın SFT’lerinin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptamadık (p>0.05). (Bkz tablo 16).

Tablo 16: Tip 2 DM ‘li Hastalarda Eşlik Eden /Etmeyen Hipertansiyonun SFT Parametreleriyle İlişkisi

Tip 2 DM (n=101)	Hiper-tansiyon	N	Orta- lama	Std. Deviasyon	p
% FEV ₁	YOK	45	91,62	12,58	0,833
	VAR	56	91,02	15,57	
% FVC	YOK	45	85,33	12,54	0,937
	VAR	56	85,11	15,47	
FEV ₁ /FVC	YOK	45	90,55	5,32	0,875
	VAR	56	90,38	5,42	
% PEF	YOK	45	84,27	17,39	0,380
	VAR	56	87,50	19,01	
% FEF ₂₅₋₇₅	YOK	45	104,09	23,03	0,503
	VAR	56	100,80	25,42	

5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus birçok organı ve sistemi etkileyerek çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olan bir sendromdur. Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda diyabete özgü komplikasyonların temelinde vasküler hasarlanma, vasküler hasarlanmanın temelinde ise insülin direnci ile sıkı birliktelik gösteren endotel disfonksiyonu yatmaktadır (76). Doku ve plazma proteinlerinin non-enzimatik glikolizasyonu vasküler hasarlanmanın oluşumuna katkıda bulunur (130).

DM'de mikrovasküler hasarın bilinen en sık bulgusu retinopati ve nefropatidir (131). DM'nin göz, böbrek, sinir sistemi, gastrointestinal, kardiovasküler sistem üzerine etkileri ve bunların fizyopatolojisi oldukça iyi aydınlatılmıştır. Ancak diyabetik pnömopati henüz iyi aydınlatılmamıştır (132). Diyabetes mellitusun solunum sistemi üzerine olan etkileri hakkında bilinenler fazla değildir.

DM'de bağ dokusu proteinlerinin (kollajen ve elastinin) nonenzimatik glikozilasyonu ve lizil oksidaz aktivitesindeki artış ile çapraz bağ oluşumunun artması sonucu akciğer parankiminde aşırı birikerek, akciğer elastisitesi ve kompliyansının azaldığı ve hafif interstisyel fibrozise benzer değişikliklerin olduğu belirtilmekle birlikte yapılan çalışmalar henüz bu fizyopatolojiyi aydınlatmak için yeterli değildir (37). Biz bu düşünceden hareket ederek diyabetes mellitusun pulmoner fonksiyonlar üzerine olan etkisini ve bu etkiyle ilgili olabilecek diyabetin süresi ve bazı kan parametrelerini (HsCRP, Fibrinojen, HbA_{1C} vb.) araştırarak bu konuya açıklık getirmeye çalıştık.

DM'nin solunum fonksiyonlarına etkisini araştıran birçok çalışmada değişik sonuçlar elde edilmiştir. Genel olarak tip 1 ve tip 2 DM'li olgularda akciğer volümlerinde (FEV₁, FVC ve bazı çalışmalarda TLC'de), karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO), elastik recoilde ve kompliansta azalma ve hafif restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu geliştiği bildirilmektedir (6,80,98,108).

Restriktif tipte akciğer fonksiyon bozukluğunun SFT'ye yansması % FEV₁ 'in normal ya da azalması, % FVC 'nin azalması, FEV₁/FVC oranının normal ya da artması şeklindedir (129). Diyabetiklerde, spirometrik ölçümlerdeki değişikliklerin hangi fizyopatolojik değişiklikler sonucu ortaya çıktığı açıklığa kavuşmamış bir konudur. Diyabetik hastaların akciğerindeki bazal laminanın kalınlaştığı ve buna fibrozisin eşlik ettiği bildirilmektedir (81). Diğer taraftan bunun göğüs duvarı ya da bronşiyal yapıya ait

proteinlerin glikozilasyonu ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar da vardır **(4,133)**. Ayrıca bazı çalışmalarda otonom ve /veya frenik sinir nöropatisinin bronşiyal reaktivite ve solunum kası fonksiyonlarında değişikliğe yol açarak solunum fonksiyonlarını bozabileceği iddia edilmektedir **(134)**.

Devis Timothy ME ve ark.'ları DM'nin azalmış akciğer fonksiyonu ile ilişkisini belirttiler. Diyabetik grupta, yaş, boy ve cinsiyet açısından eşleşmiş diyabetik olmayan gruba göre, FEV₁, FVC ve PEF değerlerinin, tahmin edilen değerlerinden % 9,5 oranında düşük olduğunu buldular **(63)**. Çalışmalarında diyabetin süresi, bozulmuş akciğer fonksiyonlarının bağımsız bir göstergesi iken, HbA_{1c} değildi. Araştırmacılar bunu HbA_{1c}'nin yalnızca kısa bir zaman aralığındaki kötü glisemik kontrolü göstermesine bağlayıp glisemik maruziyetin süresinin, glisemik maruziyet derecesinden daha önemli olduğunu savunmaktalar. Onlara göre diyabette bozulmuş akciğer fonksiyonunun mekanizması, göğüs duvarı ve pulmoner yapıda yer alan kollajen gibi glikozile olmuş proteinlerin oluşması sonucu ortaya çıkmaktadır.

Lange P. ve ark. Copenhagen City Heart çalışmasında, diyabetik 266 bireyde, sağlıklı bireylere göre FEV₁ ve FVC değerlerinin beklenen ölçümlerden %8 daha düşük olduğunu saptadılar **(61)**. Yine Turaçlar ve ark. diyabetik hastalardaki VC, FEV₁, FEV₁/FVC, ekspirasyon zirve akım hızı (PEF) ve zorlu ekspirasyon akımının ilk %25 ve %75'i arasındaki akım hızı (PEF₂₅₋₇₅) ölçümlerinin diyabetik olmayanlara göre daha düşük olduğunu saptadılar **(6)**. Biz çalışmamızda, FEV₁ ve FVC yüzdelerini diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla azalmış, FEV₁/FVC oranının ise arttığını saptadık. Ancak Turaçlar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın aksine çalışmamızda ekspirasyon zirve akım hızı (PEF) ve zorlu ekspirasyon akımının ilk %25 ve %75'i arasındaki akım hızı (PEF₂₅₋₇₅) ölçümleri yönünden her iki grup arasında anlamlı fark saptamadık. Bu sonuç bize diyabetik grupta saptadığımız restriksiyona küçük hava yolları obstrüksiyonunun eşlik etmediğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda sıkı glisemik kontrole rağmen Tip 2 DM'li hastalarda pulmoner fonksiyonların azalmasının, diyabetin süresiyle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir **(63)**. Kumari K ve ark. Tip 2 DM tanılı hiç sigara içmemiş 90 hastayı diyabet sürelerine göre (5 seneye kadar, 6-10 sene, 11-15 sene) 3 gruba ayırarak yaptıkları değerlendirmede, FVC'nin diyabetin süresi ile orantılı olarak düşük olduğunu saptamışlardır. Aynı şekilde

FEF₂₅₋₇₅ ve FEV₁ değerleri de düşük, FEV₁/FVC oranı artmış olarak bulunmuş; PEF değerlerinde diğer çalışmaların aksine anlamlı bir değişiklik saptamamışlar ve bulguların restriktif tipte akciğer fonksiyon bozukluğunu desteklediğini savunmuşlardır (**135**).

ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) alışmasında diyabetin şiddeti (diyabetin süresi ve alınan antidiyabetik tedavinin tipi) ve hiperglisemi ile FEV₁ ve FVC'deki düşüşün arasında ters bir ilişki olduğu savunulmaktadır. Araştırmacılar, yoğun antidiyabetik tedavi alımı ile değerlendirilen diyabet şiddetinin FVC hızındaki düşüşünde kademeli bir ilişkisi olduğunu gözlemlediler (**60**).

Davis A. Wendy ve ark.'ları 125 hastadan oluşan prospektif bir çalışmada FEV₁ ve FVC 'deki düşüşün %10'dan fazla olduğunu göstermişler ve bu düşüşü diyabetin süresi ile ilişkilendirmişlerdir. Diyabet süresine bağlı olarak, her yıl, FVC'nin 68 ml, FEV₁'in 71 ml azaldığını belirlemişler ve bu dşşde kötü glisemik kontrolün de etkisi olabileceğini ileri sürmüşlerdir (**136**).

Yapılan başka bir çalışmada ise aşıkr tip 2 diyabeti veya glukoz tolerans bozukluğu olan 139 olguda solunum fonksiyonları ile DM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak 10 yıl ve daha uzun sureli DM'si olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan FEV₁ ve FVC düşüşü olduğu ifade edilmiştir (**98**).

Biz de alışmamızda Tip 2 DM'li hastaları diyabetin sürelerine göre dört grupta (0-11 ay, 1-5 sene, 6-10 sene ve 10 sene üzeri) inceledik. Ancak, diyabet süresinin solunum fonksiyon testi parametreleri üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisini saptamadık. Bunun nedeni belki diyabetin pulmoner fonksiyonlar üzerine olan olumsuz etkisinin hastalığın erken döneminde ortaya çıkmasına bağlı olabilir. İnsülin bağımlı çocuklarda hastalığın erken döneminde pulmoner fonksiyonların bozulduğu gösterilmiştir (**137**).

Lange ve arkadaşları, 20 yaşın üzerinde (yaş ortalaması 55-60) olan 11 763 kişinin tarandığı geniş kapsamlı kesitsel çalışmalarında, insulin tedavisi gören olgularda daha belirgin solunum fonksiyon bozukluğu saptamışlar ve bilinen DM'si olmayan olgularda bile, kan şekeri yksekligi ile FEV₁ ve FVC' deki azalma arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (**137**). McKeever arkadaşları da diyabetik hastalarda azalmış akciğer fonksiyonlarını kontrolsüz kan şekeri regülasyonu ile ilişkilendirdiler (**138**). Fremantle Diyabet alışmasında FEV₁, FVC, PEF ve VC 'de gözlenen düşüşün ölçümü ile yansıtılan kötü glisemik kontrolden kaynaklandığı ifade edilmiştir. Buna göre HbA_{1C}'nin %1'lik

artışı (11 mmol /mol) , FEV₁'de %4'lük; FVC'de %6'lık düşüşe yol açtığı gösterilmiştir **(63)**.

Dennis ve ark. yaptıkları kesitsel bir çalışmada 495 tip 2 diyabetik hastayı HbA_{1C} 'ye göre, %7'den büyük (yetersiz kan şekeri regülasyonu; n: 352) ve %7'den küçük (kan şekeri regülasyonu stabil; n:143) olarak 2 grupta sınıflamışlar ve SFT (%FEV₁, %FVC, FEV₁/FVC oranı) parametreleri ve serum inflamatuvar markırlarını (CRP, fibrinojen, TNF- α , IL-6, ferritin) karşılaştırmışlardır. Kan şekeri regülasyonu bozuk olan grupta, regülasyonu stabil kabul edilen gruba kıyasla FEV₁ (-75.4 mL, IC95%: -92, -59; P < 0.0001) ve FVC (-121 mL, IC95%: -134, -108; P< 0,0001)'yi düşük, FEV₁/FVC oranını (0.013%, IC95%: 0.009, 0.018, P < 0.0001) yüksek olduğunu saptamışlardır. Serum inflamatuvar markırları da, IL-6 hariç kan şekeri regülasyonu bozuk olan grupta daha yüksek olduğunu bulmuşlar **(139)**.

Biz çalışmamızda diyabetik grupta bakılan AKŞ, TKŞ ve HbA_{1C} ile % FEV₁ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmadık. Bu bulgu gerek Fremantle Diyabet çalışması gerekse Dennis ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla bağdaşmamaktadır. Ancak AKŞ, TKŞ ve HbA_{1C}'nin %FVC ile negatif yönde anlamlı korelasyonu ve yine AKŞ ile HbA_{1C}'nin FEV₁/FVC oranıyla pozitif yönlü anlamlı korelasyon bulgularımız, bu çalışmalardaki bulgularla uyumludur. Başta HbA_{1C} olmak üzere disglisemi parametreleri (AKŞ, TKŞ, açlık insülini, HOMA) ile solunum fonksiyon testleri bozukluğu arasındaki anlamlı ilişki bulmamız, diyabetin süresinden çok glisemik maruziyetin derecesinin restriktif akciğer patolojisinde daha önemli olabileceğini düşündürmektedir.

HsCRP, CRP'nin yüksek duyarlılığı ile elde edilmiş bir markırdır **(140)**. HsCRP'nin serum seviyelerinin ölçülebilmesi özellikle kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi pek çok hastalıkta düşük dereceli sistemik inflamasyonun araştırılmasına olanak sağlamıştır **(141)**. Sağlıklı bireylerde normal sınırlar içinde kabul edilebilen CRP değerlerinin bile aterosklerotik vasküler hastalığın bağımsız bir belirleyicisi olabileceğinin gösterilmesi üzerine, subklinik inflamasyonu belirlemek için CRP tayininde yüksek duyarlılıklı yöntemler (high sensitivity CRP-hsCRP) uygulanmaya başlamıştır **(142)**.

Birkaç çalışmada FEV₁ ya da FVC ölçümleri ile gösterilen bozulmuş akciğer fonksiyonunun ölümcül olmayan iskemik kalp hastalığı ve ölümlerle sonlanan kardiyovasküler hastalıkların güçlü bir tahminicisi olduğu yayınlanmıştır **(143-146)**. Çoğu

çalışmada solunum fonksiyon testleri ile inflamasyona duyarlı plazma proteinlerinin (fibrinojen, α 1 antitripsin, haptoglobulin, seruloplasmin vb.) düzeyi arasında ters ilişki olduğu açıklanmıştır **(147,148)**.

Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması (National Health and Nutrition Examination Survey)' ndan edinilen iki çalışmanın verilerine göre yüksek CRP düzeylerinin pulmoner fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi olduğu yayınlanmıştır. Mannino ve ark. CRP düzeyinin ≥ 3 yüksek seviyelerinin orta ve şiddetli derece KOAH ve restriktif akciğer patolojisi olan hastalarda ortaya çıktığı ileri sürmektedirler **(113)**.

Biz de çalışmamızda diyabetik grupta bakılan Hs-CRP'nin solunum fonksiyon testi parametreleriyle arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. Araştırma sonunda % FVC ile negatif, FEV₁/FVC oranı ile pozitif yönlü anlamlı korelasyon olduğunu tespit ettik. Ayrıca restriktif akciğer hastalığının varlığı ile CRP düzeyi arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişkisi olduğunu bulduk.

Diyabetik hastalarda koagülasyona yatkınlığın arttığı ve fibrinolizin azalmış olduğu bilinmektedir. Koagülasyon anormallikleri ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasında ilişki olduğu ileri sürülmektedir **(139)**. Hiperglisemi diyabetik hastalarda koagülasyon kaskadını aktive ederek hiperfibrinojenemiye yol açar ve böylece artmış trombin ve fibrin yıkım ürünleri karaciğerde fibrinojen sentezini aktive eder **(131,149,150)**. Yüksek fibrinojen düzeyleri kan viskozitesini arttırarak DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişmesine neden olabilir **(151)**.

Dennis ve ark. artan serum inflamatuvar markırlarının KOAH ve DM'de görülen inflamasyon sürecine işaret ettiğini savunmaktadırlar. Kontrolsüz diyabetli hastalarda bazı serum inflamatuvar markırlarındaki artışı ve akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı, kronik hiperglisemi ile ilişkilendirmektedirler. Kronik hiperglisemi oksijen radikallerinin oluşumuna yol açar ve primer olarak pulmoner damarlar ve alveoler kapiller membran üzerinde ya da sekonder olarak diyabetik hastalarda görülen sistemik inflamasyonun etkileriyle kendini gösterir **(36,65)**. Kronik düşük dereceli doku inflamasyonu diyabette pulmoner restriktif patolojiye yol açabilir **(45)**. Son yayınlar akciğer volümlerinin sistemik inflamasyonun düzeyi ile korele olduğunu belirtmektedir **(46,47)**.

Thyagarajan ve ark. yaptıkları çalışmada en yüksek fibrinojen diliminde FEV₁'e kıyasla FVC'de büyük bir düşüşün olduğunu gösterdiler. Buradan hareketle fibrinojeni obstruktif patolojiden daha ziyade restriktif patolojiyle ilişkilendirdiler (46).

Bizim bulgularımız bu görüşü desteklememektedir. Bizim çalışmamızda, diyabetiklerde, kontrol grubuna göre fibrinojen daha yüksektir. Fakat fibrinojen yüksekliğinin restriktif akciğer patolojisi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisini saptayamadık.



6. SONUÇ

Çalışmamız 15.04.2010- 10.11.2010 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. İç hastalıkları polikliniğine başvuran, 40-60 yaş aralığında tümü bayanlardan oluşmuş toplamda 206 hastayı kapsamaktadır. Bu hastaların 101'i Tip 2 DM'li,105'i de hiçbir kronik hastalığı olmayan gönüllü bireylerden oluşmuştur.

Çalışmamızda her iki gruba spirometri ile SFT ölçümü yapıldı. SFT parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırmasında diyabetik grupta kontrol grubuna göre FEV₁ ve FVC yüzdesi düşük; FEV₁/FVC oranı artmış olarak bulunmuştur. Bu da bize restriktif akciğer fonksiyon bozukluğunu göstermektedir.

FEV₁/FVC oranı tüm olgularda >0,80 idi ve hiçbir hastada obstruktif akciğer fonksiyon bozukluğu düşünülmedi. FEF₂₅₋₇₅ <%65 kriterini kullanarak yaptığımız küçük havayollarının obstrüksiyonu değerlendirmesinde, iki grupta toplam 6 hastada pozitif bulduysak da, diyabetik ve hasta gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklı değildi. Yine kontrol ve hasta gruplarında PEF ve FEF₂₅₋₇₅ yüzdeleri yönünden karşılaştırıldığında da anlamlı fark bulunmamıştır.

Tip 2 DM'li hastaları diyabet tanı sürelerine göre dört gruba ayırarak yaptığımız değerlendirmede, bu konuda anlamlı ilişki bulan bazı çalışmaların aksine, diyabet süresinin SFT parametreleri ve restriksiyon varlığı üzerine anlamlı etkisi olmadığını saptadık.

Diyabetin restriktif değişikliklere yol açtığı saptaması üzerine, glisemik kontrolün payını değerlendirebilmek için kan şekeri regülasyonu göstergeleriyle (HbA_{1C}, AKŞ, TKŞ) SFT parametrelerinin ilişkisini araştırdık. HbA_{1C} başta olmak üzere AKŞ ve TKŞ ile restriksiyon varlığı ve FVC yüzdesi arasında anlamlı negatif yönlü korelasyonu saptamamız ve AKŞ ile HbA_{1C}'nin FEV₁/FVC oranıyla pozitif yönlü anlamlı korelasyonunun varlığı, diyabetin süresinden çok glisemik maruziyetin akciğerin restriktif patolojisinde rol alabileceğini düşündürmektedir.

DM, kronik sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğu; kronik hipergliseminin yol açtığı vasküler hasar mekanizmalarıyla dolaylı olarak pulmoner fonksiyonları da etkileyebileceği düşüncesiyle, serum inflamatuvar belirteçlerinin (fibrinojen, hs-CRP) de SFT parametreleri üzerine olan etkilerini araştırdık. Hs-CRP düzeyi ile restriktif akciğer

patolojisi arasında anlamlı ilişki saptamamıza karşılık, fibrinojen düzeyi ile anlamlı ilişki bulamadık.

Özetle, başka bazı çalışmalarla da desteklendiği gibi, diyabetin restriktif tipte pulmoner fonksiyon bozukluğuna yol açtığını; bunda diyabetin süresinden çok glisemik maruziyetin derecesinin daha fazla pay sahibi olduğunu belirledik. Buradan sıkı glisemik kontrol gerekçelerine bir maddenin daha eklendiğini söyleyebiliriz.



7. KAYNAKLAR

1. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Pulmonary function in young insulin-dependent diabetic subjects. *Chest* 1986; 90:670-75.
2. Kida K, Utsuyama M, Takizawa T, Thurlbeck WM. Changes in lungmorphologic features and elasticity caused by streptozotocin-induced diabetes mellitus in growing rats. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:125-31
3. Bell D, Collier A, Matthews DM, et al. Are reduced lung volumes in IDDM due to defect in connective tissue? *Diabetes* 1988;37:829-31.
4. Schuyler MR, Niewoehner DE, Inkley SR, Kohn R. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:37-41.
5. Strojek K, Ziora D, Sroczynski JW, Oklek K. Pulmonary complications of type I (insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1992;35:1173-6.
6. Turaçlar U, Candan F, S.mer H. Tip II diyabetik hastalarda solunum fonksiyon testleri. *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 1999;47:54-7
7. David M.Manino, MD Earl S.Ford, MD, Stephen C.Redd, MD. *Am J Med* 2003;114:758-62
8. Aronson D, Roterman I,Yıgla M, et al.:Pulmonary function and CRP.*Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:626-32
9. DePlo VA, McCool D. Pulmonary Anatomy & Phsiology. In: Hanley M, Welsh C (eds). *Diagnosis & Treatment in Pulmonary Medicine*, Lange Medical Books/McGraw-Hill,2003:1-16.
10. Osma E. Embriyoloji ve Morfoloji. *Solunum Sistemi Radyolojisi*. 1-17. Nobel Tıp Kitabevleri, İzmir 2004
11. King TE., Approach to the Patient with Interstitial Lung Disease. In: Baum's Textbook of PulmonaryDiseases. Editors: Crapo JD, Glassroth J., Karlinsky J., King TE. 7th edition. LippincottWilliams&Wilkins, Philadelphia. 2004: 455-468.
12. Raghu G., Brown KK. Intertitial lung disease: clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. *Clin Chest Med* 2004;25:409-419.

13. Green F.H.Y. Overview of pulmonary fibrosis. *Chest* 2002; 122:334S-339S.
14. Glaspole I., Conron M., du Bois RM. Clinical features of diffuse paranchymal lung disease. *Eur RespirMon* 2000;14:1-14.
15. Reynolds HY. Diagnostic and management strategies for diffuse interstitial lung disease. *Chest*1998; 113: 192-202.
16. De Paso WJ, Winterbauer RH. Interstitial Lung Diseases. *Dis Mon* 1991;37(2):61-133.
17. Cusley MJ, et al. The diagnosis, assesment and treatment of diffuse paranchymal lung disease inadults. *British Thoracic Society Recommendations. Thorax* 1999;54(Suppl 1):s1-s30.
18. Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji, Temel ve Klinik, 2nd ed. Ankara, MN Medikal & Nobel, 2005, s:335-521.
19. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* January 2008 31:S55-S60; doi:10.2337/dc08-S0559
20. Eschwege E, Simon D, Balkau B. The growing burden of diabetes in the world population. *International diabetes federation Bulletin* 1997;42:149.
21. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*.3rd ed. Brussels: International Diyabetes Federation Publ.;2006
22. Kenny SJ, Aubert RE, Geiss LS. Prevalence and incidence of non-insulin independent diabetes. In: National Diabetes Group, ed. *Diabetes in America*, Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995:47-68.
23. Greger N, Edwin CM. Obesity: a pediatric epidemic. *Pediatr Ann* 2001;30:694-700.
24. Satman İ, DM tanı ve izleminde yeni kriterler, *Turkiye klinikleri Journal of internal Medical Sciences* 2007, 3(3):1-15
25. Standarts of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(suppl 1):S33-S50
26. *Cecil Textbook of Medicine* 21st edition. W.B.Saunders Company;2000, ISBN:0-7216-7995-1;p:1263-1283

27. Efendis S, Ostensen C. Hormonal response and future treatment of NIDDM. *J Inter Med* 1993; 243:127-38.
28. De Fronza RA, Ferraini E, Simonsen DC. Fasting hyperglycemia in NIDDM: Contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989; 38:387-95.
29. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1169-73.61
30. Damcı T. Tip 2 Diabette Oral Antidiabetik Tedavisi. In Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 1B. İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2005. s.1096-99.
31. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993; 42:1642-63.
32. Ludwig DS, Vidalpuig A, O'Brien RM, et al. Examination of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene promoter in patients with NIDDM. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:503-6.
33. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: S35-42.
34. Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. *Adv Cardiol* 2008; 45: 1-16.
35. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Int Med* 1984; 101: 527-537.
36. Hsia CC, Raskin P. Lung involvement in diabetes. Does it matter? *Diabetes Care* 2008; 31: 828-829.
37. Sandler M. Is the lung a target organ in diabetes mellitus? *Arch Intern Med* 1990; 150: 1385-1388.
38. Hsia CC, Raskin P. Lung function changes related to diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: S73-S82.

39. Ofulue AF, Thurlbeck WM. Experimental diabetes and the lung. In vivo connective tissue metabolism. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:284–289.
40. Popov D, Hasu M, Costache G, Stern D, Simionescu M. Capillary and aortic endothelia interact in situ with non-enzymatically glycated albumin and develop specific alterations in early experimental diabetes. *Acta Diabetol* 1997; 34: 285–293.
41. Sugahara K, Ushijima K, Morioka T, Usuku G. Studies of the lung in diabetes mellitus. Ultrastructural studies of the lungs in alloxan-induced diabetic rats. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1981; 390: 313–324.
42. Farina J, Furio V, Fernandez-Acenero MJ, Muzas MA. Nodular fibrosis of the lung in diabetes mellitus. *Virchows Arch* 1995; 427:61–63.
43. Kodolova IM, Lysenko LV, Saltykov BB. Changes in the lungs in diabetes mellitus. *Arkh Patol* 1982; 44: 35–40.
44. Vracko R, Thorning D, Huang TW. Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries: quantitative changes with aging and in diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 973–983.
45. Fogarty AW, Jones S, Britton JR, Lewis SA, McKeever TM. Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. *Thorax* 2007; 62: 515–520.
46. Thyagarajan B, Jacobs DR, Apostol GG, Smith LJ, Lewis CE, Williams OD. Plasma fibrinogen and lung function: the CARDIA Study. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 1001–1008.
47. Hancox RJ, Poulton R, Greene JM, Filsell S, McLachlan CR, Rasmussen F et al. Systemic inflammation and lung function in young adults. *Thorax* 2007; 62: 1064–1068.
48. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among US adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 1971–1977.
49. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *J Am Med Assoc* 2001; 286: 327–334.

50. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1649–1652.
51. Williams JG, Morris AI, Hayter RC, Ogilvie CM. Respiratory responses of diabetics to hypoxia, hypercapnea and exercise. *Thorax* 1984; 39: 529–534.
52. Hamlin CR, Kohn RR, Luschin JH. Apparent accelerated aging of human collagen in diabetes mellitus. *Diabetes* 1975; 24: 902–904
53. Cheng N, Cai W, Jiang M. Effect of hypoxia on blood glucose, hormones, and insulin receptor functions in newborn calves. *Pediatr Res* 1997; 41: 852–856.
54. Raff H, Bruder ED, Jankowski BM. The effect of hypoxia on plasma leptin and insulin in newborn and juvenile rats. *Endocrine* 1999; 11: 37–39
55. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birthweight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *Br Med J* 1991; 303: 671–675.
56. Cook JT, Levy JC, Page RC, Shaw JA, Hattersley AT, Turner RC. Association of low birthweight with beta cell function in the adult first degree relatives of non-insulin dependent diabetic subjects. *Br Med J* 1993; 306: 302–306.
57. Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, Hirst S, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* 1994; 37:150–154.
58. Forsén T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000; 133: 176–182.
59. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 911– 916.
60. Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY, Pankow JS, Duncan BB, Cox CE et al. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 741–746.

61. Lange P, Parner J, Schnohr P, Jensen G. Copenhagen City Heart Study: longitudinal analysis of ventilator capacity in diabetic and non-diabetic adults. *Eur Respir J* 2002; 20: 1406–1412
62. Litonjua AA, Lazarus R, Sparrow D, Demolles D, Weiss ST. Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study. *Respir Med* 2005; 99: 1583–1590.
63. Davis TME, Knuiiman M, Kendall P, Vu H, Davis WA. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50: 153–159.
64. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. Associations of measures of lung function with insulin resistance and type 2 diabetes: findings from the British Women’s Heart and Health Study. *Diabetologia* 2004; 47: 195–203.
65. Chance WW, Rhee C, Yilmaz C, Dane DM, Pruneda ML, Raskin P et al. Diminished alveolar microvascular reserves in type 2 diabetes reflect systemic microangiopathy. *Diabetes Care* 2008; 31: 1596–1601.
66. Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY, Pankow JS, Duncan BB, Brancati FL. Vital capacity as a predictor of incident type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005;28: 1472–1479.
67. Ford ES, Mannino DM. Prospective association between lung function and the incidence of diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Followup Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2966–2970.
68. Engström G, Hedblad B, Nilsson P, Wollmer P, Berglund G, Janzon L. Lung function, insulin resistance and incidence of cardiovascular disease: a longitudinal cohort study. *J Intern Med* 2003; 253: 574–581.
69. Eriksson KF, Lindgärde F. Poor physical fitness, and impaired early insulin response but late hyperinsulinaemia, as predictors of NIDDM in middle-aged Swedish men. *Diabetologia* 1996; 39:573–579
70. Kesavulu MM, Giri R, Kameswara Rao B, Apparao C. Lipid peroxydation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetics with microvascular complications. *Diabetes Metab.* 2000;26:387-392.

71. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 48:436–472, 2002
72. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405–412, 2000
73. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393–403, 2002
74. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE: Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 25:275–278, 2002
75. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. *Diabetes*. 1986 May;35(5):530-45.
76. Stehouwer, C. D., Lambert, J., Donker, A. J. and van Hinsbergh, V. W. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc. Res.* 34, 55–68, 1997
77. Flyvbjerg, A. (2000) Putative pathophysiological role of growth factors and cytokines in experimental diabetic kidney disease. *Diabetologia* 43, 1205–1223
78. Nicolaie T, Zavoianu C, Nuta P. Pulmonary involvement in diabetes mellitus. *Rom J Intern Med.* 2003;41:365-74.
79. Hsia CC, Raskin P. The diabetic lung: relevance of alveolar microangiopathy for the use of inhaled insulin. *Am J Med* 2005;118:205-11.
80. Dalquen P. The lung in diabetes mellitus. *Respiration* 1999;66:12-3
81. Weynand B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration* 1999; 66: 14-9.

82. S.A. Meo / International Journal of Diabetes Mellitus 2 (2010) 47–50.
83. Şengöz G. Diabetes mellitus ve enfeksiyon hastalıkları. In: Yenigün M (ed). Her Yönüyle Diabetes Mellitus. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2001. 533-43.
84. Coopon R. Infection and diabetes. Diabetes mellitus. Philadelphia, Lea&Febiger. 1985, p737.
85. Nazlıcan Ö, Alan S. Diabetes mellitusta enfeksiyon immunolojisi. In: Yenigün M (ed). Her Yönüyle Diabetes Mellitus. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. 569-77.
86. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. Diabetes Care 1992;15:256-60.
87. Debczynski W, Pietruska Z. Chemotaxis and spontaneous migration of neutrophil leukocytes from patients with diabetes. Pol Tyg Lek 1994; 49:11-3.
88. Marfoffer W Stein M, Schleinkofer L, Federlin K. Monitoring of polymorphonuclear leukocyte functions in diabetes mellitus. A comparative study of conventional radiometric function tests and low-light imaging systems. J Biolumin Chemilumin 1994;9:165-70.
89. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. Diabet Med 1997;14:29-34.
90. Senior PA, Marshall SM, Thomas TH. Dysregulation of PMN antigen expression in Type 2 diabetes may reflect a generalized defect of exocytosis: influence of hypertension and microalbuminuria. J Leukoc Biol 1999; 65: 800-7
91. McManus LM, Bloodworth RC, Prihoda TJ, Blodgett JL, Pinckard RN. Agonist-dependent failure of neutrophil function in diabetes correlates with extent of hyperglycemia. J Leukoc Biol 2001;70:395-404.
92. Alfonso C, Han JO, Williams GS, Karlsson L. The impact of H2-DM on humoral immune responses. J Immunol 2001;167:6348-55.
93. Michalkova D, Mikulecky M, Tibenska E. Alterations in lymphocyte subpopulations in peripheral blood at manifestation of type 1 diabetes mellitus in childhood. Bratisl Lek Listy 2000; 101: 365-70.

94. Kukreja A, Cost G, Marker J, Zhang C, Sun Z, Lin-Su K, Ten S, et al. Multiple immuno-regulatory defects in type-1 diabetes. *J Clin Invest* 2002;109:131-40.
95. Matthay MA. The Lungs and Endocrine Disease. In: Murray JF, Nadel JA. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994;2463-74.
96. Koziel H, Koziel MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus. *Pneumonia. Infect Dis Clin North Am* 1995;9:65-96
97. Wang Ch, Yu CT, Lin HC, Liu CY, Kuo HP. Hypodense alveolar macrophages in patients with diabetes mellitus and active pulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1999; 79: 235- 42
98. Connor EB, Frette C. NIDDM, impaired glucose tolerance, and pulmonary function in older adults. *Diabetes Care* 1996;19(12):1441-4
99. Ramirez LC, Dal Nogare A, Hsia C, et al. Relationship between diabetes control and pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1991; 91:371-6.
100. Ljubic S, Metelko Z, Car N, et al. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest* 1998;114:1033-5.
101. Schnack C, Festa A, Schwarzmaier-D'assie A, et al. Pulmonary dysfunction in type 1 diabetes in relation to metabolic long term control and to incipient diabetic nephropathy. *Nephron* 1996;74:395-400.
102. Britton J. Is the carbon monoxide transfer factor diminished in the presence of diabetic retinopathy in patients with IDDM? *Eur Respir J* 1988;1:403-6.
103. Maccioni FJ, Colebatch HJ. Lung volume and distensibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1253-6.
104. Bell D, Collier A, Matthews DM, et al. Are reduced lung volumes in IDDM due to defect in connective tissue? *Diabetes* 1988; 37: 829-31.
105. Schnapf BM, Banks RA, Silverstein JH, et al. Pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus with limited joint mobility. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 930-2.

106. Mori H, Okubo M, Okamura M, et al. Abnormalities of pulmonary function in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Internal Medicine* 1992; 31: 189-93.
107. Şaylan B, Yılmaz T, Karaağaç G ve ark. Diabetes mellitusta difüzyon kapasitesi mikrovasküler komplikasyonların göstergesi olabilir mi? Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi. 9-13 Nisan 2000, Belek, Antalya. Bildiri Özet Kitabı P-88
108. Caner B, Ugur O, Bayraktar M, et all. Impaired lung epithelial permeability in diabetics detected by Technetium-99m-DTPA aerosol scintigraphy. *J Nucl Med* 1994;35:204-6.
109. Mousa K, Onadeko BO, Mustafa HT, et al. Technetium-99m-Tc-DTPA clearance in the evaluation of pulmonary involvement in patients with diabetes mellitus. *Res Med* 2000;94:1053-6.
110. Boulbou MS, Gourgoulis KI, Klisiaris VK, Tsirikas TS, Stathakis NE, Molyvdas PA. Diabetes mellitus and lung function. *Med Princ Pract* 2003;12:87-91.
111. Bottini P, Scionti L, Santeusano F, Casucci G, Tantucci C. Impairment of the respiratory system in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Nutr Metab* 2000;13:165-72.
112. Soler NG, Eagleton LE. Autonomic neuropathy and the ventilatory responses of diabetics to progressive hypoksemia and hypercapnia. *Diabetes* 1982;31:609-14.
113. Williams JG, Morris AL, Hayter RC, et al. Respiratory responses of diabetics to hypoxia, hypercapnia and exercise. *Thorax* 1984;39:529-34.
114. Tantucci C, Scionti L, Bottini P, et al. Influence of autonomic neuropathy of different severities on the hypercapnic drive to breathing in diabetic patients. *Chest* 1997;112:145-53
115. Bottini P, Tantucci C. Sleep apnea syndrome in endocrine diseases. *Respiration*. 2003; 70:320-7
116. Rees PJ, Prior JG, Cochrane GM, et al. Sleep apnea in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J R Soc Med* 1981;74:192-5

117. Yıldırım N. Spirometrik inceleme. Yıldırım N, Umut S, Yenel F (editörler). Akciğer Fonksiyon Testleri. İstanbul: Dilek Matbaası, 1996: 23-37
118. Ruppel GL. Pulmonary function testing. Trends and techniques. Respir Care Clinics North America 1997;3:155–81
119. Christine Jenkinsa. Spirometry performance in primary care: the problem, and possible solutions. Primary Care Respir J 2009;18(3):128–9.
120. Aydil S. Osteoporozda egzersiz programının slunm fonksiyonlarına ve yaşam kalitesine etkisi. İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim Araştırma Hastanesi Uzmanlık Tezi, istanbul 2005.
121. Yıldız F. Spirometrik testler ve dinamik akciğer volümleri. Mirici NA, Yıldız F (edi) Göğüs hastalıklarında tanı yöntemleri. 2003;59-72
122. Özdemir F. Statik akciğer volümleri. Editör Mirici NA, Yıldız F Göğüs hastalıklarında tanı yöntemleri. 2003;73-78
123. Başyigit İ. Spirometrik inceleme. Editör: Ilgazlı A, Çağlar T. Solunum fonksiyon testleri ve klinik kullanımı. Nobel tıp 2004; 31-51
124. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention chronic obstructive pulmonary disease 2006. MRC Vision Inc 2006: 1-88.
125. Morris AH, Kanner RE, Crapo RO, Gardner RM (eds): Clinical Pulmonary Function Testing: A Manual of Uniform Laboratory Procedures, 2d ed. Salt Lake City, Intermountain Thoracic Society, 1984
126. Alfred P. Fishman, Jack A. Elias, Jay A. Fishman, Michael A. Grippi, Larry R. Kaiser, Robert M. Senior: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Third Edition Volume One, 1998; 571-72. Table 36-23
127. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, World Health Organisation, National Heart, Lung and Blood Institute; 2004:1.
128. Warren MG. Pulmonary function testing. In: Murray DJ, Nadel J; eds. Textbook of respiratory medicine. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000:781-871.

129. Spirometry for Health Care Providers; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD),2010;8-9
130. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end product in tissue and biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med.* 1988;318:1315–1321.
131. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications.* 2001;15:44 –54.
132. Innocenti A, Fabbri A, Anichini R, et al. Indications of reduced pulmonary function in type 1 (Insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;25:161-8.
133. Soulis T, Thallas V, Youssef S, Gilbert RE, Me William BG, Murray-McIntosh RP, Cooper. Advanced glycation end products & their receptors co-localise in rat organ susceptible to diabetic microvascular injury. *Diabetologia* 1997; 40: 619–628.
134. Villa MP, Bernardi F, Cicognani A, Salardi S, Zapulla F. Bronchial Reactivity in diabetic patients: Relationship to duration of diabetes & degree of glycemic control. *Am J Dis Child* 1988;142: 726–729.
135. Kanya Kumari et. al / *Int J Biol Med Res.* 2011; 2(4): 1168 -1170
136. Davis WA, Matthew Knuiemann, Peter Kendall et.al., Glycemic exposure is associated with reduced Pulmonary Function in Type2 Diabetes. *The Fremantle Diabetes Study Diabetes Care,* 2004 ;(27) : 752-757
137. Lange P, Groth S, Kastrup J, et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur Respir J* 1989;2:14-9.
138. McKeever TM, Weston PJ, Hubbard R, Fogarty A: Lung function and glucose metabolism: an analysis of data from from the third national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol* 2005, 161:546-556.
139. Asakawa H, Tokunaga K, Kawakami F. Elevation of fibrinogen and thrombin-antithrombin III complex levels of type 2 diabetes mellitus patients with retinopathy and nephropathy. *J Diabetes Complications.* 2000;4:121–126
140. Wilkins J, Gallimore JR, Moore EG, et al. Rapid automated high sensitivity enzyme immunoassay of C-reactive protein. *Clin Chem* 1998; 44:1358-61.

141. Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse or both? *Circulation* 1998;97:2000-2002
142. Khuseyinova N, Imhof A, Trischler G, Rothenbacher D, Hutchinson WL, Pepys MB, et al. Determination of C-reactive protein: comparison of three high-sensitivity immunoassays. *Clin Chem* 2003;49:1691-5.
143. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996;313:711–715.
144. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005;127:1952–1959.
145. Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein W Jr, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118:656–664.
146. Schroeder EB, Welch VL, Couper D, Nieto FJ, Liao D, Rosamond WD, Heiss G. Lung function and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 2003; 158:1171–1181.
147. Engstrom G, Lind P, Hedblad B, Wollmer P, Stavenow L, Janzon L, Lindgarde F. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation* 2002;106:2555–2560.
148. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1008–1011.
149. Schafer AI (1985) The hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 102: 814-28.
150. Barazzoni R, Zanetti M, Davanzo G, Kiwanuka E, Carraro P, et al. (2000) Increased fibrinogen production in type 2 diabetic patients without detectable vascular complications: correlation with plasma glucagon concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3121–3125.
151. Jones RL, Peterson CM. Reduced fibrinogen survival in diabetes mellitus: a reversible phenomenon. *J Clin Invest.* 1979;63:485– 493.