

## Tip 2 Diyabetli Hastalarda Kan Glukoz Düzeyi ile Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi Arasındaki İlişki

### Relationship Between Blood Glucose Level and Carbonmonoxide Diffusion Capacity in Patients with Type 2 Diabetes

Hatice ŞAHİN<sup>1</sup>, Hasan KAHRAMAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Necip Fazıl Şehir Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Kahramanmaraş, Türkiye

#### Özet

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

**Gereç ve Yöntemler:** Tip 2 diyabetli 51 hasta (15'i erkek, 36'sı kadın) ve 49 sağlıklı kontrol (24'ü erkek, 25'i kadın) olmak üzere toplam 100 kişi çalışmaya dâhil edildi. Diyabetli hastalardan 8-12 saatlik açlık kan şekeri, HbA1c, tokluk kan şekeri, kreatinin, alanin Transaminaz (ALT), hemogram, spot albümin, spot kreatinin tahlilleri istendi. Tüm hastaların göz ve nörolojik muayeneleri ilgili branşlarda yaptırıldı ve diyabetik nöropati, nefropati veya retinopati saptanan hastalar kaydedildi. Tüm katılanların solunum fonksiyon testleri yapılarak 1 saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1), zorlu ekspiratuar volüm 1 sn/zorlu vital kapasite (FEV1/FVC), karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO%) değerler ölçüldü ve iki grup arasında karşılaştırmalar yapıldı.

**Bulgular:** Diyabetli hastalarda FEV1 değeri ortalama 92.84±8.94 ml iken, kontrol grubunda 96.95±9.2 ml olarak saptandı. Diyabetli grupta FEV1 daha düşük bulundu ve arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.026). Diyabetli hastalarda DLCO değeri 96.21±10.8 mmol/kPa/dk iken kontrol grubunda bu değer 97.95±10.1 mmol/kPa/dk idi ve tip 2 diyabetlilerde daha düşük olmasına rağmen aralarındaki fark anlamlı değildi (p=0.41). Diyabetli hastalarda FEV1/FVC oranı 82.15±6.77 iken, kontrol grubunda ise 83.73±5.87 olarak saptandı ve aralarındaki fark anlamlı değildi (p=0.21).

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

**Anahtar kelimeler:** Diyabetes mellitus, Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, Solunum fonksiyon testi, Tip 2 Diyabet, Zorlu ekspiratuar volüm, Zorlu vital kapasite

#### Abstract

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

**Material and Methods:** Fifty one diabetic patients (15 male, 36 female) and 49 healthy controls (24 male, 25 female), total 100 participants were involved to our study. Fasting blood glucose, HbA1c, after meal blood glucose, creatinine, hemogram, alanine transaminase (ALT), spot urine albumin and spot urine creatinine samples were taken from diabetic patients. All patients were screened for microvascular complications and data was recorded. Respiratory function tests were performed in all participants and Forced expiratory volume in 1st second (FEV1), Forced expiratory volume in 1st second/forced vital capacity (FEV1/FVC), carbon monoxide diffusing capacity (DLCO%) were measured and compared between two groups.

**Results:** FEV1 values of diabetic group and control group were 92.84±8.94 ml and 96.95±9.2 ml respectively, FEV1 values of diabetic group were statistically significant (p=0.026). DLCO levels in diabetic group and control group were 96.21±10.8 mmol/kPa/min, and 97.95±10.1 mmol/kPa/min respectively, even though diabetic group has lower DLCO levels, this finding was not statistically significant (p=0.41). FEV1/FVC levels of diabetic and control group were 82.15±6.77 and 83.73±5.87 respectively and difference was not statistically different (p=0.21).

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

**Keywords:** Carbon monoxide diffusing capacity, Diabetes mellitus, Forced expiratory volume, Forced vital capacity, Type 2 Diabetes, Respiratory function tests.

**Yazışma Adresi:** Hatice ŞAHİN, Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Yörük Selim Ek Hizmet Binası, Göğüs Hastalıkları Polikliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +05056524691

**Email:** drh.sahin@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-3317-3640, 0000-0002-6196-1521

**Geliş tarihi:** 26.04.2021

**Kabul tarihi:** 02.08.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.928447

## GİRİŞ

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

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

Diyabet birçok organda komplikasyonlarla ilişkilidir ve bu komplikasyonlar esas olarak mikrovasküler veya makrovasküler hasarın bir sonucudur. Bozulmuş glisemik kontrolün hangi mekanizma ile akciğer fonksiyonlarını bozduğu net değildir, fakat önerilen mekanizma diyabetle ilişkili sistemik inflamasyonun, akciğer inflamasyonuna yol açması ve sonuçta havayolu hasarına yol açmasıdır (1). Aynı zamanda diyabette akciğerin antioksidan savunma sisteminde sekonder azalma ve çevresel oksidatif strese yatkınlık artışı akciğer hasarına yol açabileceği belirtilmiştir (2). Diyabetteki akciğer komplikasyonlarının alveolar, alveolerkapiller ve pulmoner arteriyol duvarlarında kalınlaşma sonucu oluştuğunu bildirenler de mevcuttur. Mikroanjiyopatik değişikliklere ek olarak diyabetik hastalarda kollojen ve elastin değişikliklerinin de akciğer disfonksiyonu yapabileceği bildirilmiştir (3).

Diyabet hastalarının akciğerlerde oluşan biyokimyasal değişikliklere bağlı olarak glutatyo nperoksidaz aktivitesinde azalma, Nitrik Oksit (NO) kaynaklı endotelial disfonksiyon, vasküler endotelial bazal membranın heparan sulfat düzeyinde artış izlenmektedir (4). Akciğer parankiminde yapısal değişiklikler, alveolar alanlarda daralma ve interstisyel tutulum görülmektedir. Pulmoner damarlar, alveol epitel bazal membranı, bronş epitel ve pulmoner kapillerler de diyabetten etkilenmektedir

(5). Hastalığa her zaman eşlik eden fenomen mikroanjiyopati (6). Mikroanjiyopati, diyabetin multiorgan komplikasyonunun nedenidir. Patogenezinde, serumda yüksek glikoz düzeyi ve ekstraselüler matrikste protein ve peptitlerin nonenzimatik glikolizasyonunda artış ana rol oynar (7). Tüm organların ekstraselüler alanında meydana gelen nonenzimatik glikolizasyonun sonucunda son ürünler (advanced glycation end products, AGE's) oluşur. Oluşan bu son ürünler yüksek kan basıncı nedeniyle damar duvarında yüksek oranda toplanır. İmmünohistokimyasal yöntemler ile bu son ürünler damar dokusunda gösterilebilir. Yapılan çalışmalarda, renal, retinal ve daha birçok organda gelişen mikroanjiyopatiler gösterilmiştir. Diabetik fareler ve hamsterler üzerinde yapılan çalışmalarda akciğerin de hedef organ olduğu ve diyabetik hastalarda alveolar duvarlarda kalınlaşma (8), bazal laminada kollojen ve elastin artımı geliştiği gösterilmiştir. Akciğerde yoğun ve yaygın kapiller sistem olmasına rağmen literatürde diyabetin akciğer üzerine olan etkisini araştıran çalışma sayısı çok azdır.

Pulmoner fonksiyon testleri birçok merkezde yaygın bir kullanıma sahip testlerdir. Bu testlerde akciğer fonksiyonunda bir resrtriksiyon ya da obstrüksiyonu göstermek üzere akım ve akciğer volümü ölçümleri yapılır. Normal sağlıklı sigara içmeyen bireylerde 35 yaşından sonra akciğer fonksiyonunda (zorlu ekspiratuar volüm-FEV1) beklenen düşüş 25-30 ml/yıldır (9). Bununla birlikte diyabetik hastalarda akciğer fonksiyonunda (FEV1) görülen ortalama düşüşün 71 ml/yıl olduğu gösterilmiştir. McKeeve ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HbA1c'deki artışın FVC ve FEV1'de düşüşle ilişkili olduklarını göstermişlerdir. Makkar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diyabetik hastalarda Zorlu Vital Kapasite (FVC), FEV1 ve Maksimum ekspiratuar akım (MEF) 25-75% değerlerinin kontrollere göre düşük olduğu gösterilmiştir (10). Diyabetik hastalarda alveolar gaz değişim kapasitesinde bozukluk olduğu gösterilmiştir. Karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin diyabetik hastalarda bozulmuş olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

Dolayısıyla bu çalışmada amacımız diyabetik hastalarda olası bir akciğer tutulumu olup olmadığını değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Çalışma Grubu

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Etik Kurulu'nun 24.07.2012 tarihli ve 2012/13-07

no'lu kararı ile onaylanmıştır. Çalışmaya etik inceleme komitesinden onay alınarak Göğüs hastalıkları polikliniği, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniği ve Genel Dahiliye polikliniklerine başvuran, 18 yaş üstünde tip 2 diyabeti bulunan hastalar ve sağlıklı gönüllüler dâhil edildi. Çalışmaya 51 tip 2 diyabetik hasta, 49 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışmaya kabul edilen bütün katılımcılara gönüllü denek bilgilendirme formu okutuldu ve imzaları alındı. Çalışma yapılırken Helsinki Bildirgesine uyulmuştur.

#### **Çalışmaya Kabul Edilme ve Dışlanma Kriterleri**

Çalışmaya 18 ve 70 yaş arasında tip 2 diyabetik hastalar ve sağlıklı gönüllüler alındı. Katılımcılar arasında solunum fonksiyon testlerinde bozukluğa yol açacak sigara içimi, meslek hastalığı, intertisyel akciğer hastalığı olanlar ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) veya astım tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tanı anındaki C-peptit ve insülin seviyeleri düşük olan hastalar tip 1 diyabetes mellitus (DM) olarak kabul edilip bu çalışmadan dışlandı.

#### **Çalışma Grubuna Yapılan Tetkik ve Testler**

Çalışmaya alınan bütün katılımcıların anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Diyabetik hastalardan 8-12 saatlik açlığı takiben açlık kan şekeri, HbA1c, tokluk kan şekeri, kreatinin, alanin transaminaz (ALT), hemogram, spot albumin, spot kreatinin istendi. Tüm hastaların göz ve nörolojik muayeneleri yaptırıldı ve diyabetik nöropati veya retinopati saptanan hastalar kaydedildi. Spot idrarda albumin/kreatinin ölçümüne göre 30-300 mg/gr üzeri proteinüri olması mikroalbuminüri, 300 mg/gr üzeri proteinüri olması ise makroalbuminüri olarak kabul edildi. Sağlıklı gönüllü gruptan 3 günlük en az 150 gr karbonhidrat alımını takiben 8-12 saat açlık sonrası 75 gram glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. OGTT 0.saat kan şekeri 126 mg/dl ve üzeri ya da 2.saat 200 mg/dl veya üzeri diyabet tanısı olarak kabul edildi. Sıfırıncı saat 100-125 mg/dl arası veya 2.saat 140-199 mg/dl arası ise prediyabet olarak kabul edildi.

#### **Solunum Fonksiyon Testinin Yapılışı**

Solunum Fonksiyon testleri, kliniğimiz Solunum Fonksiyon Testi laboratuvarında Amerikan Toraks Derneği (ATS) kriterlerine uygun olarak ZAN 500 marka (nSpire Health GmbH, Oberthulba, Germany 2007) spirometri cihazı kullanılarak aynı teknisyen tarafından yaptırıldı. Spirometrik inceleme yapılırken hastalardan 3 defa normal nefes alıp vermeleri istendi. Daha sonra alabilecekleri kadar derin bir soluk almaları ve bir-

kaç saniye bekledikten sonra verebilecekleri hızda nefes vermeleri söylenerek, expiryumun en az 6 saniyeden uzun süre devam etmesine veya volüm zaman eğrisinde düz plato oluşmasına dikkat edilerek test tamamlandı. Test teknik açıdan kabul edilebilir en az üç manevra ile gerçekleştirildi ve elde edilen üç ayrı eğriden en yüksek FVC ve FEV1 değerleri seçilerek, FEV1/FVC oranı hesaplandı. DLCO, Sensor Medics V max 22 solunum fonksiyon analiz cihazında gerçekleştirildi. Beklenen değerlere göre yüzdesi alınarak ölçüldü. Çalışma için seçilen hastalara DLCO ölçümü için tek nefes testi yapıldı. Test yapılan kişi önce rezidüel volüm düzeyine kadar nefesini boşalttıktan sonra, sistemde bulunan gaz karışımından total akciğer kapasitesine kadar nefes aldı ve bu durumda nefesini 10 saniye tuttu. Daha sonra maksimum ekspirasyon yaptı.

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

#### **İstatistiksel Analiz**

Çalışma verileri SPSS programı 25.versiyon (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanılarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıklarını test etmek için Kolmogorov-Smirnov kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler yapılırken kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak verildi. Çoklu bağımsız gruplar karşılaştırılırken eğer veriler normal dağılım gösteriyorsa tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapıldı ve post-hoc test olarak Fisher-LSD testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Önem derecesi  $p < 0.05$  olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### **BULGULAR**

Çalışmaya tip 2 diyabeti bulunan 51 hasta (%51) ve 49 (%49) sağlıklı kontrol grubu alındı. Diyabetik hastaların 15'i erkek (%29), 36 (%71)'i kadın, kontrol grubunun ise 24'ü (%48) erkek, 25'i (%51) kadındı. Diyabetik hastaların yaş ortalaması  $54 \pm 8.41$  iken, kontrol grubunun yaş ortalaması  $52.6 \pm 7.88$  yıl olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.38$ ). Diyabetik hastaların %23.5'inde ( $n=12$ ) retinopati, %25.5'inde ( $n=13$ ) nöropati ve %5.9'unda ( $n=3$ ) ise nefropati saptandı. Diyabetik hastaların HbA1c ortalaması  $8.5 \pm 1.6$  iken, aç-

lık kan şekeri ortalaması  $171 \pm 71.3$  mg/dl ve 2.saat tokluk kan şekeri ortalaması ise  $259 \pm 98$  mg/dl idi. HbA1c hedef değeri %7 olarak alındığında diyabet hastalarının %25.5'inin (n=13) HbA1c değeri hedefte, %74.5'inde (n=38) HbA1c değeri ise hedefte değildi. Diyabet hastalarının %46'sı (n=23) insülin kullanırken, %54'ü (n=27) sadece oral antidiyabetik ilaçlar kullanıyorlardı. Oral antidiyabetik kullanan hastaların %72'sinde (n=36) metformin, %9.8'inde (n=5) sulfonilüre, %3.9'ında (n=2) pioglitazon, %15.7'sinde (n=8) meglitinid grubu, %14.3'ünde (n=7) ise dipeptidilpeptidaz-4inhibitörü grubu ilaç kullanımı mevcuttu. Hastaların verileri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Diyabetik hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda FEV1 değeri ortalama  $92.84 \pm 8.94$  ml iken, diyabetik olmayan kontrol grubunda  $96.95 \pm 9.2$  ml olarak saptandı ve arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.026). Diyabetik hastalarda DLCO değeri  $96.21 \pm 10.8$  mmol/kPa/dk iken, diyabetik olmayan kontrol grubunda  $97.95 \pm 10.1$  mmol/kPa/dk bulundu (p=0.41). Diyabetik hastalarda FEV1/FVC oranı  $82.15 \pm 6.77$  iken, diyabetik olmayan kontrol grubunda ise  $83.73 \pm 5.87$  olarak bulundu (p=0.21). Diyabetik hastalarda Pik ekspiratuvar akım (PEF) değeri  $74.25 \pm 18.3$  iken, diyabetik olmayanlarda  $80.7 \pm 17.7$  idi (p=0.78). Diyabetik hastalarda MEF75 ve MEF50 değerleri bakıldığında sırasıyla  $78.6 \pm 20$  ve  $83.8 \pm 26$  olarak bulundu, kontrol grubunda ise MEF75 için ve MEF50 için değerleri sırasıyla  $85.4 \pm 17$  ve  $89.4 \pm 20$  olarak bulundu

(MEF75 p=0.084, MEF50 p=0.286). Diyabetik hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MEF25-75 değeri diyabetik hastalarda  $81.5 \pm 25.7$ , kontrol grubunda ise  $86.4 \pm 24.9$  olarak saptandı (p=0.347). Bu bulgular **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Katılımcıların solunum fonksiyon testi ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi sonuçları**

	Diyabet	Kontrol	p
FEV1 %	$92.84 \pm 8.94$	$96.95 \pm 9.2$	0.026
DLCO	$96.21 \pm 10.8$	$97.95 \pm 10.1$	0.41
FEV1/FVC	$82.15 \pm 6.77$	$83.73 \pm 5.87$	0.21
PEF%	$74.25 \pm 18.3$	$80.7 \pm 17.7$	0.78
MEF75%	$78.6 \pm 20$	$85.4 \pm 17$	0.084
MEF50%	$3.8 \pm 26$	$89.4 \pm 20$	0.286
MEF25-75%	$81.5 \pm 25.7$	$86.4 \pm 24.9$	0.347

FEV1: Zorlu ekspiratuvar volüm, DLCO: Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi

PEF: Pik ekspiratuvar akım, MEF:maksimum ekspiratuvar akım

Diyabetik hastalar kendi arasında değerlendirildiğinde diyabetik retinopatisi olan hastalarda DLCO değeri  $94.5 \pm 14.06$  iken, retinopati olmayanlarda  $96.74 \pm 9.8$  bulundu (p=0.53). Retinopatisi olanlarda FEV1/FVC değeri  $81.08 \pm 7.76$  iken retinopatisi olmayanlarda  $82.48 \pm 6.51$  (p=0.53); retinopatisi olanlarda FEV1 değeri  $92.41 \pm 12.06$  iken, retinopatisi olmayanlarda ise  $92.97 \pm 7.94$  olarak saptandı (p=0.85). Diyabetik nöropa-

**Tablo 1. Demografik veriler, kullanılan ilaçlar ve komplikasyonlar**

		Diyabet		Kontrol	
Katılımcı		51	%51	49	%49
Yaş		$54 \pm 8.41$		$52.6 \pm 7.88$	
Cinsiyet	Erkek	15	%29	24	%48
	Kadın	36	%71	25	%51
Komplikasyon	Nöropati	13	%25.5		
	Retinopati	12	%23.5		
	Nefropati	3	%5.9		
İlaçlar	Metformin	36	%72		
	İnsülin	23	%46		
	Meglitinid	8	%15.7		
	DPP-4 İNH	7	%14.3		
	Sülfonilüre	5	%9.8		
	Pioglitazon	2	%3.9		
HbA1c istenilen	Hedefte	13	%25.5		
	Hedefte değil	38	%74.5		

DPP-4 İNH: Dipeptidil peptidaz enzim inhibitörü, HbA1c: Glikolize hemoglobin

tisi olan hastalarda DLCO değeri  $95.23 \pm 9.99$  iken, nöropatisi olmayanlarda  $96.55 \pm 11.23$  ( $p=0.69$ ); nöropatisi olanlarda FEV1/FVC oranı  $81.2 \pm 6.48$  iken, nöropatisi olmayanlarda  $82.47 \pm 6.92$  ( $p=0.56$ ); nöropatisi olanlarda FEV1 değeri  $94.6 \pm 6.52$  iken, nöropatisi olmayanlarda ise  $92.2 \pm 9.63$  olarak saptandı ( $p=0.32$ ). Diyabetik nefropatisi olan hastalarda DLCO değeri  $99.33 \pm 6.5$  iken, nefropatisi olmayanlarda  $96 \pm 11$  ( $p=0.48$ ), nefropatisi olan hastalarda FEV1/FVC değeri  $82 \pm 7.54$  iken, nefropatisi olmayanlarda  $82.16 \pm 6.81$  ( $p=0.96$ ), nefropatisi olan hastalarda FEV1 değeri  $90.66 \pm 7.09$  iken, nefropatisi olmayanlarda  $92.9 \pm 9.09$  olarak geldi ( $p=0.63$ ).

Diyabetik hastalarda HbA1c ölçümü hedefte olan hastalar, olmayanlarla solunum fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldığında, HbA1c değeri hedefte olanlarda DLCO değeri  $97.15 \pm 9.34$  iken, hedefte olmayanlarda  $95.8 \pm 11.4$  ( $p=0.69$ ); HbA1c değeri hedefte olanlarda FEV1/FVC değerinin  $83.3 \pm 7.85$  iken, hedefte olmayanlarda  $81.76 \pm 6.43$  ( $p=0.48$ ), HbA1c değeri hedefte olanlarda FEV1 değeri  $93.53 \pm 8.42$  iken, hedefte olmayanlarda  $92.6 \pm 9.21$  olarak bulundu ( $p=0.74$ ). Diyabet süresi ile solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişki incelendiğinde, diyabet süresi 5 yıldan kısa olanlarda DLCO değeri  $96.4 \pm 12.7$  iken, 5 yıldan uzun olanlarda  $95.8 \pm 9.37$  ( $p=0.059$ ), diyabet süresi 5 yıldan kısa olanlarda FEV1/FVC oranı  $83.5 \pm 7.88$  iken, 5 yıldan uzun olanlarda  $80.85 \pm 5.62$  ( $p=0.085$ ) olarak saptandı. Bu bulgular **Tablo 3**'te özetlenmiştir.

Metformin kullanımı ile solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişki incelendiğinde metformin kullananlarda FEV1 değeri  $93.3 \pm 8.2$  iken, kullanmayanlarda  $91.5 \pm 11.1$  ( $p=0.531$ ), metformin kullananlarda DLCO

değeri  $97.5 \pm 10.06$  iken, kullanmayanlarda  $91.7 \pm 11.6$  ( $p=0.085$ ); metformin kullananlarda FEV1/FVC değeri  $82.3 \pm 6.13$  iken kullanmayanlarda  $80.9 \pm 8.02$  olarak bulundu ( $p=0.509$ ).

## TARTIŞMA

Diyabetes mellitus insülin eksikliği veya etkisizliği sonucunda meydana gelen akut ve kronik komplikasyonlarla seyreden karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Diyabet sıklığı giderek artan bir problemdir. Nüfus sayısının ve obezitenin artışı, kentleşme, fiziksel inaktivite bu artışa katkıda bulunmaktadır. 2000 yılında diyabetle ilgili yapılan öngörülerde 2030 yılında dünya çapında 366 milyon kişinin hastalıktan etkileneceği belirtilmiş, 2002 yılında hastalıktan etkilenen kişi sayısı 200 milyonu aşmış ve 2010 yılında 285 milyon kişi, yani dünyadaki erişkin nüfusun %6.4'ü bu hastalıktan etkilenir hale gelmiştir. Ülkemizde diyabetli hasta sayısı 2000 yılında 3 milyon civarında iken 2010 yılında 3.679.000'e ulaşmıştır (11). Diyabette cinsiyet dağılımına bakılırsa 55 yaş altında; özellikle erkek nüfus için %12.5-14.5 ile prediyabet sıklığı daha fazlayken; 55 yaş ve üstü prediyabetik kadın popülasyon daha yüksek oranlardadır. İlerleyen yaşla beraber diyabet sıklığı hem kadın popülasyon hem de erkek popülasyonda artış göstermektedir. Elli beş yaş ve altı grup da ise erkek nüfusta hastalık sıklığı kadın nüfusa göre daha fazla görülmektedir (12). Bizim çalışmamızda diyabetik hastaların 15'i erkek (%29), 36 tanesi kadın (%71) idi.

Diyabetes mellitus mortalite, morbidite ve sakatlığa sebep olan önemli hastalıklardan birisidir. Retinopati,

**Tablo 3: Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar ile HbA1c, Solunum fonksiyon testi ve difüzyon testi arasındaki ilişki**

		FEV1	DLCO	FEV1/FVC
Retinopati	Var	$92.41 \pm 12.06$	$94.5 \pm 14.06$	$81.08 \pm 7.76$
	Yok	$92.97 \pm 7.94$	$96.74 \pm 9.8$	$82.48 \pm 6.92$
	p	0.85	0.53	0.53
Nöropati	Var	$94.6 \pm 6.52$	$95.23 \pm 9.99$	$81.2 \pm 6.48$
	Yok	$92.2 \pm 9.63$	$96.55 \pm 11.23$	$82.47 \pm 6.92$
	p	0.32	0.69	0.56
Nefropati	Var	$90.66 \pm 7.09$	$99.33 \pm 6.5$	$82 \pm 7.54$
	Yok	$92.9 \pm 9.09$	$96 \pm 11$	$82.16 \pm 6.81$
	p	0.63	0.48	0.96
HbA1c hedef	Hedef	$93.53 \pm 8.42$	$97.15 \pm 9.34$	$83.3 \pm 7.85$
	Değil	$92.6 \pm 9.21$	$95.8 \pm 11.4$	$81.76 \pm 6.43$
	p	0.74	0.69	0.48

FEV1: Zorlu ekspiratuvar volüm, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, FVC: Zorlu vital kapasite

nöropati, nefropati ve iskemik kalp hastalığı gibi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar diyabete bağlı morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindedir. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar arasında retinopati, nefropati ve nöropati bulunmaktadır ve bu komplikasyonlar tip 2 diyabette tanı anında dahi bulunabilmektedir. Kronik hiperglisemi ileri glikolizasyon ürünleri oluşumu, protein kinaz C aktivasyonu, oksidatif stres gibi birçok yolağı tetikleyerek mikrovasküler komplikasyonlara yol açmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda diyabetik nöropati en sık mikrovasküler komplikasyon olarak gözlenmiştir (13). Bir çalışmada diyabetik nöropati sıklığı %17.8 olarak en sık saptanırken, diyabetik retinopati %14.8 ile ikinci sıklıkta ve yine nefropati %10.7 ile üçüncü sıklıkta saptanmıştır (14). Çalışmamızda diyabetik hastaların %25.5'inde nöropati (n=13), %23.5'inde retinopati (n=12), %5.9'unda ise nefropati bulunmaktaydı (n=3). Bizim hastalarımız arasında en sık mikrovasküler komplikasyon nöropati olarak izlendi ve bu veri literatür ile uyumluydu.

Diyabetes mellitus ve azalmış akciğer fonksiyonları arasındaki ilişki uzun dönemden bu yana tanımlanmıştır (15). Her ne kadar bu ilişkinin klinik anlamı tam olarak bilinmese de akciğerin diyabetin bir hedef organı olabileceği konusunda düşünceler artmıştır (16). Diyabetes mellitus ve akciğer fonksiyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada diyabetik hastaların bazal ve 7 yıl sonra spirometre ölçümleri yapıldığında akciğer fonksiyonundaki ortalama düşme FEV1 ile ölçülmüştür ve sigara içmeyen sağlıklı gönüllülerde yılda 25-30 ml düşme beklenirken, sigara içmeyen diyabetik hastalarda FEV1 azalması 71 ml/yıl olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada lineer regresyon analizi yapıldığında azalmış akciğer fonksiyonunun en iyi göstergesi glisemik kontrolün derecesi olarak gösterilmiştir (9). Turaçlar ve arkadaşlarının yaptıkları diyabet ve akciğer tutulumu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir başka çalışmada 75 tip 2 diyabetik hasta ve 50 kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada diyabetik hastalardaki FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF ve MEF25-75 ölçümlerini kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır (17). Weir DC ve arkadaşları tip 2 diyabeti olan 139 olguda solunum fonksiyonları ile DM arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır ve 10 yıl ve daha uzun süreli DM'si olan hastalarda FEV1 ve FVC'yi daha düşük gözlemişlerdir (18). Yine 20 Tip 2 diyabetik olguda yapılan başka çalışmada FEV1, Vital Kapasite (VC), FEV1/FVC, PEF ve MEF %25-75 değerleri sağlıklı kişilere göre daha düşük gözlenirken, FVC ve FEV1/VC değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiş

ve olgularda restriktif solunum paterni geliştiği belirtilmiştir (19). Bizim çalışmamızda FEV1 değeri kontrol grubuna göre düşük saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.026). Yine çalışmamızda diyabetik hastalarda FEV1/FVC oranı kontrol grubundaki değerden daha düşük olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun sebebini ise diyabet hastalarının çoğunluğunun kadın olması, kontrol grubunun ise eşit olmasına bağlayabiliriz.

Yine çalışmamızda mikrovasküler komplikasyonlar ile solunum fonksiyonları arasındaki ilişkiye bakıldığında diyabetik nöropati, retinopati ve nefropati olanlarda FEV1, FEV1/FVC, değerleri mikrovasküler komplikasyonu olmayanlara göre daha düşük saptandı. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diyabetik nöropati, retinopati ve nefropati bulunan diyabet hastalarda DLCO, FEV1 ve FEV1/FVC değerleri bu komplikasyonları bulunmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da daha düşük bulunmuştur. Literatürde anlamlı bulunmasına rağmen bizim anlamlı bulunmamasının sebebi vaka sayısının az olması ile çalışma grubunun çoğunluğunun kadın olması olabilir. Kadınlarda DLCO, FEV1/FVC değerlerinin daha düşük olduğu bilinmektedir (20).

Akciğerin difüzyon kapasitesini alveollerden pulmoner kapiller damarlara geçen gaz belirler ve her ne kadar klinik öneme sahip olan oksijen difüzyonu olsa da akciğer difüzyon kapasitesini ölçmek için karbonmonoksit kullanılır. Çünkü karbonmonoksidin ölçümü kolaydır ve difüzyon özellikleri oksijene benzemektedir. Karbondioksitin difüzyon katsayısı oksijeninkinden 1.23 kat fazladır. Dolayısıyla DLCO değeri alveoler kapiller yüzey alanı ve pulmoner kapiller kan akımına bağlıdır. Diyabetik hastaların alındığı bir çalışmada diyabetik hastalarda DLCO değerinin düştüğünü göstermişlerdir. Bu çalışmada araştırmacılar DLCO değerindeki düşmenin etiopatogenetik mekanizması olarak diğer mikrovasküler komplikasyonlarda da görüldüğü gibi mikroanjyopatik değişikliklerin neden olduğunu düşünmüşlerdir. Yine aynı çalışmada postural varyasyon ile DLCO ve pulmoner kapiller kan basıncı ölçümü yapılmış, diyabetik hastalarda sağlıklı gönüllülerin aksine supin pozisyonda DLCO ve pulmoner kapiller kan akımında anlamlı bir artış olmadığını ifade etmişler ve otonomik sinir sistemi disfonksiyonunun da DLCO azalmasında bir mekanizma olabileceğini bildirmişler. Aynı çalışmada diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonlarla DLCO düşüşü arasında ilişki olduğunu gösterilmiştir ve bunun nedenini ortak patogenetik mekanizma olan mikroanji-

yopatiye bağlamışlardır (21). Bizim çalışmamızda diyabetik hastalarda DLCO değeri 96.21 mmol/kPa/dk iken, diyabetik olmayan kontrol grubunda 97.95 mmol/kPa/dk olarak bulundu ve diyabetik hastalarda daha düşük bulunmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.41$ ).

Kan şekerinin son 3 aylık ortalamasını gösteren HbA1c ölçümü ile pulmoner fonksiyonlar arasında ilişki gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada HbA1c ölçümleri ile akciğer karbonmonoksit difüzyonunun fonksiyonel rezidüel kapasiteye oranları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yani HbA1c arttıkça fonksiyonel rezidüel kapasitede düşme bulunmuştur. Aynı çalışmada HbA1c ölçümünün sadece aktüel metabolik kontrolü değil solunum fonksiyon testlerinin etkilenme düzeyini de gösterdiğini düşünmüşlerdir (16). Bizim çalışmamızda diyabetik hastalarda HbA1c ölçümü hedefte olan hastalar, olmayanlarla solunum fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldığında, HbA1c değeri hedefte olanlarda DLCO değeri, FEV1, FEV1/FVC hedefte olmayanlara göre daha yüksek olmasına göre istatistiksel olarak anlamlı değildi. Vaka sayımızın az olması bundan sorumlu olabilir.

Davis ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada DM süresinin artışıyla FVC düşüşü arasında ilişki gösterilmiştir (22). Bizim çalışmamızda diyabet süresi ile solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişki incelendiğinde, diyabet süresi 5 yıldan uzun olanlarda olmayanlara göre DLCO, FEV1/FVC değerleri daha düşüktü, fakat sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonucun sebebi vaka sayısının az ve vakaların çoğunun kadın olması olabilir.

Diabetes mellitus birçok organı etkileyen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla giden bir hastalıktır. Akciğerin geniş bir alveolar kapiller ağının bulunmasından dolayı akciğerinde diyabetes mellitus için bir hedef organ olduğu düşünülmüştür. Diyabet hastalarında sağlıklı kontrollere göre akciğer fonksiyonlarının etkilendiği gösterilmiştir, çalışmamızda diyabetik hastalarda FEV1 değerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir. Diyabet süresi arttıkça mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların arttığı gösterilmiştir ve yine çalışmalarda diyabet süresi ile doğru orantılı olarak akciğer tutulumunun daha fazla olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda diyabet süresi beş yıldan uzun olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da DLCO, FEV1, FEV1/FVC değerleri daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda aynı zamanda diyabetik hastalarda

DLCO değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük bulunmuştur.

Diyabetik hastalarda akciğer tutulumunda en önemli mekanizmanın mikrovasküler tutulum olduğu düşünülmekte ve çalışmalarda akciğer tutulumunun mikrovasküler komplikasyonu olanlarda sık görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda diyabetik nöropati, retinopati ve nefropati olanlarda FEV1, FEV1/FVC, değerleri mikrovasküler komplikasyonu olmayanlara göre daha düşük saptandı. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diyabetik nöropati, retinopati ve nefropati bulunan diyabet hastalarda DLCO, FEV1 ve FEV1/FVC değerleri bulunmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da daha düşük bulunmuştur. Çalışmalarda son 3 aylık ortalama kan şekeri göstergesi olan HbA1c yükseldikçe solunum fonksiyon testlerinde bozulma gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda diyabetik hastalarda HbA1c ölçümü hedefte olan hastalar, olmayanlarla solunum fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldığında, HbA1c değeri hedefte olanlarda DLCO değeri, FEV1, FEV1/FVC olmayanlara göre daha yüksek olmasına göre istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak diyabet birçok organı etkilemekle birlikte akciğerler klasik olarak bu organlar arasında sayılmamaktadır ancak çalışmamız akciğerlerin de etkilenen organlardan birisi olabileceğini göstermiştir. Dolayısıyla diyabet hastalarında akciğer tutulumu açısından dikkatli olunması gereklidir.

**Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı:** Yazarlar aralarında çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. Bu makale için hiçbir yazar tarafından finansal destek alınmamıştır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar çalışmaya eşit katkı sunmuş olduklarını beyan ederler.

**Etik Onam:** Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Etik Kurulu'nun 24.07.2012 tarihli ve 2012/13-07 no'lu kararı ile onaylanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Khateeb J, Fuchs E, Khamaisi M. Diabetes and lung disease: An underestimated relationship. *Rev Diabet Stud.* 2019;15:1-15.
2. Malte Rasmussen S, Brok J, Backer V, Francis Thomsen S, Metteran H. Association between chronic obstructive pulmonary disease and Type 2 Diabetes: A systematic review and meta-analysis. *COPD* 2018;15(5):526-535.
3. Ljubić S, Metelko Ž, Car N, Roglić G, Dražić Z. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest* 1998;114(4):1033-1035.
4. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414(6865):813-820.

5. Weynand B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration*. 1999;66(1):14–19.
6. Isotani H, Nakamura Y, Kameoka K, Tanaka K, Furukawa K, Kitaoka H et al. Pulmonary diffusing capacity, serum angiotensin-converting enzyme activity and the angiotensin-converting enzyme gene in Japanese non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;43(3):173–177.
7. Mauricio D, Alonso N, Gratacòs M. Chronic diabetes complications: The need to move beyond classical concepts. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(4):287–295.
8. Watanabe K, Senju S, Toyoshima H, Yoshida M. Thickness of the basement membrane of bronchial epithelial cells in lung diseases as determined by transbronchial biopsy. *Respir Med*. 1997;91(7):406–410.
9. Davis WA, Knudman M, Kendall P, Grange V, Davis TME. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2004;27(3):752–757.
10. McKeever TM, Weston PJ, Hubbard R, Fogarty A. Lung function and glucose metabolism: An analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2005;161:546–556.
11. International Diabetes Federation (IDF) 2009. *Diabetes Atlas*, 4th Edition. [Internet]. Available from: <https://www.coffeeandhealth.org/abstract/international-diabetes-federation-idf-2009-diabetes-atlas-4th-edition/>
12. Keleş İ, Onat A, Sansoy V, Aksu H, Çetinkaya A, Yıldırım B ve ark. TEKHARF 1997/98 Taraması Yeni Kohortunda Risk Faktörleri ve Kalp Hastalıkları Prevalansı. *Türk Kardiyol Dem Arş* 1999;27:104–109.
13. Perkins BA, Bril V. Diagnosis and management of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2002;2:495–500.
14. Liu Z, Fu C, Wang W, Xu B. Prevalence of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in outpatients- a cross-sectional hospital based survey in urban China. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:62.
15. Schuyler MR, Niewoehner DE, Inkley SR, Kohn R. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis*. 1976;113(1):37–41.
16. Schnack C, Festa A, Schwarzmaier-D-Assie A, Haber P, Schlierthaler G. Pulmonary dysfunction in type 1 diabetes in relation to metabolic long-term control and to incipient diabetic nephropathy? *Nephron* 1996;74(2):395–400.
17. Turaçlar UT, Candan F, Sümer H. Tip II diyabetik hastalarda solunum fonksiyon testleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;47:54–57.
18. Gardner RM, Hankinson JL. Standardization of spirometry—1987 ATS update. *Am Rev Respir Dis*. 1988;30:272–273.
19. Özmen B, Çelik P, Yorgancıoğlu A, Özmen B, Özmen D, Çok G. Pulmonary function parameters in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;57:209–211.
20. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique-1995 update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:2185–2198.
21. Asanuma Y, Fujiya S, Ide H, Agishi Y. Characteristics of pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1985;1(2):95–101.
22. Kumari K, Nataraj S, Devaraj H S. Correlation of duration of diabetes and pulmonary function tests in type 2 diabetes mellitus patients. (2011).