

DERLEME

Diabet ve Akciğer

Beril BAHADIR ERDOĞAN, Esra UZASLAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Diabetes Mellitus, toplumda en sık görülen kronik, metabolik hastalıktır. Dünyada yaklaşık 120 milyon diabetli hasta bulunmaktadır. Ülkemizde diabet insidansı %1,6-2, prevalansı ise %3,5-5 olarak bildirilmiştir. Diabetin diğer organ komplikasyonlarının yanı sıra akciğerler üzerine de olumsuz etkileri vardır. Diabetli hastalarda en sık görülen pulmoner komplikasyon enfeksiyonlardır. Ayrıca solunum fonksiyonlarında anormallikler ve uyku apne sendromu da görülebilir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus. Akciğer.

Diabetes Mellitus and Lung

ABSTRACT

Diabetes mellitus is the most prevalent chronic endocrine disease in the community. There is nearly 120 million people with diabetes mellitus worldwide. In our country, the incidence and the prevalence of diabetes mellitus has been reported to be 1,6-2% and 3,5-5 % respectively. Like many complications observed in almost every organ-system, diabetes has some harmful effects on lungs. The most common pulmonary complication observed in diabetic patients is pulmonary infection. In addition to pulmonary infections, diabetes may also cause pulmonary function abnormalities and sleep apne syndrome.

Key Words: Diabetes mellitus. Lung.

Diabetes mellitus (DM), kan glukoz düzeyinde artış ile seyreden kronik bir hastalıktır. Diabet, insülin salınımının olmaması, azlığı, insülinin etkisinin azalması veya insülin reseptör duyarlılığının azalması sonucu ortaya çıkar. Etiyolojide, genetik sebepler, immünolojik faktörler, çevresel faktörler rol almaktadır. Günümüzde DM; Tip I DM, Tip II DM, Gestasyonel DM ve diğer spesifik tipler (Beta hücre fonksiyonel bozukluğu, insülin fonksiyon bozukluğu, egzokrin pankreas hastalığı, ilaçlar, enfeksiyonlar, genetik sendromlar vs.) olmak üzere dört ana başlıkta sınıflandırılmaktadır¹.

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

Diabet ve Akciğer Enfeksiyonları

Enfeksiyonlara yatkınlık, DM'un en sık ve en ciddi pulmoner komplikasyonudur. Tip I DM'da özellikle de iyi kontrol edilmeyen Tip I DM'da immün savunma mekanizmaları bozulmaktadır². Artmış kan glukoz konsantrasyonu ile polimorfonükleer lökositlerin (PNL) fonksiyonlarında bozulma görülür³⁻⁸. McMarus ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada nötrofil fonksiyonlardaki bozulmanın hiperglisemi ile pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir⁹.

PNL fonksiyonlarındaki bozukluklar özellikle fagositik aktivitede azalma, kemotaksiste azalma, adheransta azalma, ekzositoziste defekt şeklinde görülür. Ayrıca hücre içi oksidatif aktivitede azalma meydana gelir^{3,4,6-9}.

Diabetiklerde, immünglobülin (Ig) ve kompleman düzeyleri normaldir¹⁰. DM'lu hastalarda kan total T hücre sayısı normal yada azalmıştır. Lenfosit subgrupları değerlendirildiğinde CD4+ T lenfositlerin, CD8+ T lenfositlere oranı (CD4/CD8) normal, artmış veya azalmış olarak bulunabilir³. Ancak immün regülasyonda çok önemli rol oynayan lenfosit subgruplarında belirgin değişiklikler saptanmıştır. Michalkova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Tip I DM'lu çocukların periferik kanlarındaki lenfosit subgruplarında belirgin değişiklikler saptamış, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ lenfositlerin sayıla-

Geliş Tarihi: 28.04.2004
Kabul Tarihi: 06.06.2005

Dr. Beril BAHADIR ERDOĞAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı,
16059 Görükle/ Bursa
Tel.: 0224 442 84 00 / 1105
Faks: 0224 442 81 49
E-Mail: drberilbahadir@hotmail.com

rında azalma olduğu bulunmuştur¹¹. Yine yapılan başka bir çalışmada CD25+ lenfositlerin sayısında azalma, T lenfositlerden salgılanan sitokinler, INF gama ve IL4’de defektler tespit edilmiştir¹². İyi kontrol edilmeyen DM’da hücrel immüitedeki bozukluklar, gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında, lenfosit transformasyonunda ve granülom oluşumunda anormallikler şeklinde meydana gelir. Diabetli hastaların immün mekanizmalarındaki bu olumsuz değişiklikler pulmoner enfeksiyonların sık görülmesine neden olmaktadır. Diabetli hastalarda, mortalite daha çok solunum sistemi hastalıklarına, morbidite ise üriner sistem, deri ve yumuşak doku hastalıklarına bağlıdır.

Diabetli hastalarda, tüberküloz, aspirasyon pnömonisi ve mukormikozis riski artarken, Lejyonella pnömonisi ve toplum kökenli pnömonilerin prognozları kötüleşmektedir^{13,14}. Toplum kökenli pnömonilerde, hastada diabet olması yatış endikasyonu oluşturmaktadır¹⁵. Akciğer enfeksiyonları, daha sıklıkla, Mycobacterium tuberculosis, mucormucosis, Staph.aureus ve Gr (-) bakteriler ile meydana gelir¹⁴. Pnömonilerde en sık görülen etkenler de stafillokoklar ve Gram negatif (Gr (-)) basillerdir². Pnömonokok pnömonileri de diabetik hastalarda daha fazla görülmekte ve mortalitesi de genel popülasyona göre diabetik hastalarda daha yüksek olmaktadır¹³.

Diabetik hastalarda, aspirasyon pnömonisinin gelişim sebebi olarak otonom nöropatiye bağlı farengal disfonksiyon ve diabetik gastroparezi gösterilmektedir. Ayrıca diabetik hastalarda hipoglisemi ve ketoasidoz komaları esnasında görülen şuur kayıpları da aspirasyon riskini artırmaktadır. Bu hastalarda orofarengal mukozada diabetik olmayanlara göre Gr (-) kolonizasyon fazla olduğundan aspirasyon pnömonilerinde etken olarak öncelikle Gr (-) bakteriler ve anaeroblar düşünülmelidir¹³.

Diabet ve Tüberküloz

Makrofajlar ve lenfositler mikobakteriyel enfeksiyonlarda kritik rol oynarlar. Hücrel immüitedeki bozukluklar DM’lu hastalarda mikobakteriyel enfeksiyon görülme riskini artırmaktadır¹⁶. Tüberküloz, diabetik hastalarda normal insanlara göre 3-16 kez daha sık görülür². Ülkemizde Bacakoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DM ve tüberkülozun birlikte görülme insidansı %12.3 bulunmuştur¹⁷. Tüberkülozlu hastalarda diabet insidansında artış saptanmıştır. Ancak tüberküloz, diabetli hastada kan şekeri regülasyonunu bozarak hiperglisemi ve insülin direncine neden olur. Diabetli hastada, hastanın yaşı, diabetin süresi, şiddeti tüberküloz gelişimi için risk faktörleridir. 10 yıldan fazla süredir diabeti olanlarda, kötü kontrollü diabeti olanlarda, 40 yaşın üstündeki hastalarda, normal kilonun altındaki hastalarda tüberküloz riski daha da artmaktadır².

Diabetik hastalarda, tüberkülozun radyolojik görünümünde de değişiklikler saptanır. Alt lob ve birçok lobun birlikte tutulumu daha fazla görülür. Kavite görülme sıklığı ve plevral efüzyon gelişme riski artar. Morris ve arkadaşları diabetik ve tüberkülozlu hastalarda sağlıklılara göre alt lob tutulumunun daha fazla olduğunu saptamışlardır¹⁸. Bacakoğlu ve arkadaşları ise diabetik hastalarda, alt lob tutulumu ve kavite gelişme sıklığının daha fazla olduğunu saptamışlardır¹⁷. Günümüzde diabetik hastalarda tüberkülozun tedavisi, 2 ay süreyle Isoniyazid, rifampisin, morfazinamid, etambutol veya streptomisinden oluşan 4’lü, ardından 4 ay süreyle isoniyazid ve rifampisinden oluşan 2’li ilaç tedavisi ile sağlanmaktadır. Diabetli ve tüberkülozlu olan hastalarda tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar ve tedavi süresi açısından bir fark yoktur. Ancak diabetik hastalarda tüberküloz tedavisi uygularken rifampisinin, sülfanülüre grubu oral antidiabetikleri inaktive eden karaciğer enzimlerini etkilemesi nedeni ile hipoglisemi ataklarına yol açabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca İNH kullanımının periferik nöropatiyi diabetiklerde daha da artıracığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Günümüzde tüberkülozda görülen en önemli sorun çok ilaca dirençli (ÇİD) tüberkülozdur. Bashar ve arkadaşlarının çalışmasında, DM ve ÇİD tüberküloz arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptamışlar ve diabet varlığının hem tüberküloz hem de ÇİD tüberküloz gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir¹⁹. Kötü kontrollü diabetik hastalarda özellikle Tip I DM’da tüberkülozun reaktivasyon riski yüksektir. Bu sebeple PPD pozitif olan hastalara İNH ile profilaksi (300mg/gün) önerilmekte ve PPD (-) olan hastalara periyodik tüberkülin testi önerilmektedir.

Akciğerin İntertisyel Alanındaki Değişiklikler

Diabetiklerde akciğerlerde oluşan biyokimyasal değişikliklere bağlı olarak glutatyon peroksidaz aktivitesinde azalma, NO kaynaklı endotelial disfonksiyon, vasküler endotelial bazal membranın heparan sulfat düzeyinde artış yanı sıra akciğer parankiminde yapısal değişiklikler, alveolar alanlarda daralma, ve interstisyel tutulum görülmektedir. Pulmoner damarlar, alveol epitel bazal membranı, bronş epitel ve pulmoner kapillerlerde diabetten etkilenmektedir. Hastalığa her zaman eşlik eden fenomen mikroanjiopatidir^{20,21}. Mikroanjiopati, diabetin multi-organ 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.

Diabet ve Akciğer

Oluşan bu son ürünler yüksek kan basıncı nedeniyle damar duvarında yüksek oranda toplanır. İmmünohistokimyasal yöntemler ile bu son ürünler damar dokusunda gösterilebilir. Yapılan çalışmalarda, renal, retinal ve daha bir çok organda gelişen mikroanjiopatiler gösterilmiştir²¹. Diabetik fareler ve hamsterler üzerinde yapılan çalışmalarda akciğerinde hedef organ olduğu, alveolar duvarlarda kalınlaşma, bazal laminada kollojen ve elastin artımı geliştiği gösterilmiştir²². Akciğerde yoğun ve yaygın kapiller sistem olmasına rağmen literatürde diabetin akciğer üzerine olan etkisini araştırmada ki temel zorluk, yaşayan hastada akciğere ulaşılabilmesidir. Çünkü diabetik 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. Diabetik hastaların postmortem alınan biyopsileri ile Weynord ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 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 diabetin süresi ile ilişkili iken akciğer bazal laminasındaki kalınlaşmanın ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir²³. Akciğer intersitisyel alanındaki bu değişikliklerin (kapiller ve epitelyal bazal laminada kalınlaşma, kollejen birikimi) akciğer fonksiyonlarında değişikliklere neden olabileceği sonucunu akla getirmektedir. Buna diabetin komplikasyonlarından olan otonom nöropatinde eklenmesi ile pulmoner fonksiyonlardaki bozukluklar daha da belirginleşir.

Diabetin Solunum Fonksiyonları Üzerine Etkileri

Diabetik hastalarda solunum fonksiyonları üzerine yapılan çalışmalar sonucunda, total akciğer kapasitesinde, vital kapasitede, karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO), elastik recoilde ve komplansta azalma tespit edilmiştir^{22,24-26}. Diabetin solunum fonksiyonlarına etkisi erken yaşlarda başlamakta hatta insülin bağımlı çocuklarda dahi gösterilebilmektedir²⁷. Diabete bağlı otonom nöropati, diabetik popülasyonun yaklaşık %30'unda görülür. Diabetik nöropatinin, solunum sistemine yansması kendini fonksiyon bozukluğu şeklinde gösterir. Diabetik nöropatili hastalarda, bronkomotor tonusta ve çeşitli nonspesifik ajanlara karşı havayolu aşırı duyarlılığında anormallikler gelişir^{28,29}. Bu hastalarda, bir çok kez periferik ve santral kemosensitivite değişiklikleri gösterilmiştir. Diabetik nöropatinin ciddiyetine göre periferik ve santral kemosensitivite cevabında belirgin farklılıklar izlenmektedir. Bu farklılıkların

ların CO₂'e nöromusküler ve ventilatuvar cevapla ilgili olduğunu düşündürmektedir. Hayvan deneylerinde diabetiklerde, insülinin mast hücre degranülasyonunu etkilediği de gösterilmiştir³⁰. Diabetik hastalarda uyku esnasında olan solunum düzensizlikleri özellikle de uyku apne'nin obstrüktif formunun artmasının diabetik otonom nöropatiye bağlı olabileceği düşünülmektedir. Otonom nöropatiye ek olarak diabetik hastalarda, obezitenin ve hipertansiyonun birlikteliği uyku-apne hastalığına sebep oluyor olabilir³¹. Bütün bunların yanı sıra diabetik hastalarda akciğerler hastalığın her ne kadar otonom nöropatik, fonksiyonel, mikroanjiopatik ve yapısal değişikliklerden etkilenseler bile, aynı zamanda çok iyi kanlanan organlar olması nedeni ile günümüzde diabetiklerde insülinin inhaller tedavi formatında verilmesini amaçlayan araştırmaların da konusudur^{21,32}.

Sonuç olarak, toplumda yaygın olarak görülen kronik hastalıklardan biri olan diabet akciğerde gerek yapısal, gerekse fonksiyonel bozukluklara neden olmaktadır. Diabetik hastaları takip eden hekimler özellikle atipik yerleşimli ve atipik kliniği olan tüberküloz ve pnömoni gelişim riski olduğunu göz önünde bulundurmaldırlar.

Kaynaklar

1. Bennet PH. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. In: Pickup J, Williams G (eds). Textbook of Diabetes. London: Blackwell Scientific Publications; 1991. 37-44.
2. Şengöz G. Diabetes mellitus ve enfeksiyon hastalıkları. In: Yenigün M (ed). Her Yönüyle Diabetes Mellitus. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. 533-43.
3. Nazlıcan Ö, Alan S. Diabetes mellitusta enfeksiyon immunolojisi. In: Yenigün M (ed). Her Yönüyle Diabetes Mellitus. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. 569-77.
4. Marhoffer W, Stain M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. Diabetes Care 1992;15:256-60.
5. Debczynski W, Pietruska Z. Chemotaxis and spontaneous migration of neutrophil leukocytes from patients with diabetes. Pol Tyg Lek 1994; 49:11-3.
6. Marhoffer 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.
7. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B. Impaired leukocyte functions in diabetic patients. Diabet Med 1997;14:29-34.
8. 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.
9. 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.
10. Alfonso C, Han JO, Williams GS, Karlsson L. The impact of H2-DM on humoral immune responses. J Immunol 2001;167:6348-55.

11. 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.
12. 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.
13. Matthay MA. The Lungs and Endocrine Disease. In: Murray JF, Nadel JA. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994;2463-74.
14. Koziel H, Koziel MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus. Pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:65-96.
15. Erişkin ve Çocuklarda Toplum Kökenli Pnömoniler ve Akut Bronşiolit Tanı Ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi Cilt 3, Ek 3*, 2002.
16. 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.
17. Bacakoglu F, Basoglu OK, Cok G, Sayiner A, Ates M. Pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. *Respiration* 2001; 68: 595-600.
18. Morris JT, Seaworth BJ, McAllister CK. Pulmonary tuberculosis in diabetics. *Chest* 1992;102:539-41.
19. Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest* 2001;120:1435-7.
20. Nicolaie T, Zavoianu C, Nuta P. Pulmonary involvement in diabetes mellitus. *Rom J Intern Med*. 2003;41:365-74.
21. Hsia CC, Raskin P. The diabetic lung: relevance of alveolar microangiopathy for the use of inhaled insulin. *Am J Med* 2005;118:205-11.
22. Dalquen P. The lung in diabetes mellitus. *Respiration* 1999;66:12-3.
23. Weynand B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration* 1999; 66: 14-9.
24. Scano G, Filippelli M, Romagnoli I, Mancini M, Misuri G, Duranti R, Rosi E. Hypoxic and hypercapnic breathlessness in patients with type 1 diabetes mellitus. *Chest* 2000;117:960-7.
25. Mancini M, Filippelli M, Seghieri G, Iandelli I, Innocenti F, Duranti R, Scano G. Respiratory muscle function and hypoxic ventilatory control in patients with type 1 diabetes. *Chest* 1999;115:1553-62.
26. Ljubic S, Metelko Z, Car N, Roglic G, Drazic Z. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest* 1998;114:1033-5.
27. Cazzato S, Bernardi F, Salardi S, Tassinari D, Corsini I, Ragni L, Cicognani A, Cacciari E. Lung function in children with diabetes mellitus. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:17-23.
28. Boulbou MS, Gourgoulis KI, Klisiaris VK, Tsirikas TS, Stathakis NE, Molyvdas PA. Diabetes mellitus and lung function. *Med Princ Pract* 2003;12:87-91.
29. 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.
30. Cavalher-Machado SC, de Lima WT, Damazo AS, de Frias Carvalho V, Martins MA, e Silva PM, Sannomiya P. Down-regulation of mast cell activation and airway reactivity in diabetic rats: role of insulin. *Eur Respir J* 2004;24:552-8.
31. Bottini P, Tantucci C. Sleep apnea syndrome in endocrine diseases. *Respiration*. 2003; 70:320-7
32. Royle P, Waugh N, McAuley L, McIntyre L, Thomas S. Inhaled insulin in diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD003890.