

Diabetes Mellitus ve Akciğer

Müjde Aktürk¹, Işıl Olcay², Selma Karahmetoğlu¹, Fatma Berk³

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara

³ Kocaeli Üniversitesi Nükleer Tıp AD, Kocaeli

ÖZET

Diabetes mellitus akciğer elastisitesinde azalmaya, bazal membran kalınlaşmasına ve nöropatiye neden olarak akciğer fonksiyonlarını kısmen etkilemektedir. Diyabetik hastalarda bulunan hücrel ve humoral immünite defektleri nedeniyle akut ve kronik akciğer enfeksiyonları sık görülmektedir.

Anahtar sözcükler: diabetes mellitus, akciğer, bazal membran, nöropati, akciğer enfeksiyonu, kistik fibroz

Toraks Dergisi, 2002;3(2):217-219

ABSTRACT

Diabetes Mellitus and Lung

Diabetes mellitus causes a basal membrane thickness, a decrease in lung elasticity and neuropathy, which in turn partially affects basic lung functions. Because of the cellular and humoral immunity defects in diabetic patients, acute and chronic lung infections are frequently seen in these patients.

Key words: diabetes mellitus, lung, basal membran, neuropathy, lung infection, cystic fibrosis

Diabetes mellitus bir çok organ ve sistemi etkileyen bir sendromdur. Göz, böbrek, sinir sistemi, gastrointestinal, kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ve bunların fizyopatolojisi oldukça iyi aydınlatılmıştır. Ancak diabetes mellitusun solunum sistemi üzerine olan etkileri hakkında bilinenler fazla değildir. Bu makalede, son 20 yılda bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirilerek, diabetes mellitusun solunum sistemi üzerine etkilerinin derlenmesi amaçlanmıştır.

Diabetes mellitusun sebep olduğu düşünülen pulmoner fonksiyon bozukluğu ile diyabetin komplikasyonları ve yaş, süre gibi diğer parametreleri arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Bell ve arkadaşları insüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM) hastalarının pulmoner fonksiyonlarında azalma olduğunu ve bu komplikasyonun diyabetin süresi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [1]. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, IDDM hastalarında hiperkapniye karşı ventilatör yanıtındaki azalmanın diyafragmanın glikozilasyonu ve hiperglisemi ile ilgili olduğu, diyabetik ketoasidozda bulunan hiperventilasyonun leptin bağımlı olduğu gösterilmiştir [2].

Diyabetik hastalarda görülen nöropati ve nonenzimatik glikozilasyonun solunum sistemi üzerinde de etkili olacağı düşü-

nülerek çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların ışığında anormal akciğer elastisitesi [3] ve dinamik kompliansta [4] azalma olduğu ileri sürülmüştür. Akciğer volümlerinde özellikle total akciğer kapasitesi (TLC), rezidüel volüm (RV), vital kapasite (VC), zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyon hacminin 1. saniyedeki değerinde (FEV₁), Karbon Monoksit (CO) transfer faktör değerlerinde düşme olacağı öne sürülmüştür [1,5-7]. Turaçlar ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada, 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) ölçümlerini diyabetik olmayan hastalara göre daha düşük bulmuşlardır [8]. Buna karşın diyabetik hastalarda pulmoner fonksiyon bozukluğu olmadığını iddia eden çalışmalar da vardır [3, 9,10]. Lange ve arkadaşları IDDM ve insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) ayrımı yapmaksızın 11 763 hastada yaptıkları çalışmada, insülin tedavisi kullanan hastaların akciğer fonksiyonlarındaki azalmanın oral antidiyabetik ve diyet kullananlara göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir [11]. NIDDM'li hastalarda diyabete bağlı pulmoner fonksiyon bozukluğunu gösteren az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalardan birinde 10 yıldan uzun süreli erkek NIDDM hastalarında FEV₁ ve FVC'de azalma olduğu saptanmış, kadınlarda ise FEV₁ ve FVC'de değişiklik saptanmamıştır [12]. Fremantle çalışmasında ise NIDDM

Yazışma adresi: Dr. Müjde Aktürk
Bilkent Üniversitesi Lojmanları
10/2 06533 Bilkent, Ankara
e-posta: mujdeakturk@hotmail.com

hastalarında VC, FVC, FEV₁ değerlerinin azaldığı ve bunun diyabetin süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [13].

Ofulue ve Kida diyabetik sıçanlarda yaptıkları çalışmada kollajen ve elastin düzeylerinde artış, total fosfolipid ve disatüre fosfotidil kolin düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu patolojilerin sürfaktan metabolizmasında değişikliğe neden olacağını, ancak bunun akciğer fonksiyonlarını etkilemeyeceğini iddia etmişlerdir. Hava boşlukları genişlemiş, alveol yüzey alanı ve alveol sayısı azalmış olarak bulunmuştur [14].

Diyabetik pnömopati henüz iyi aydınlatılmamıştır [5]. Diyabetik insan ve hayvan çalışmalarında pnömositlerde anormallikler, siliasız bronşiyoler epitelyal hücrelerde, alveol duvarındaki kollajen ve elastinde yapısal değişiklikler, bağ dokusu değişiklikleri gösterilmiştir [15,16]. Diyabetik vakaların otopsi çalışmalarında ise sentrilobüler amfizem [17] bulunmuştur. Kapiller endoteliumda ve alveoler bazal laminada kalınlaşma gösterilmiştir [18]. Aynı zamanda alveoler, plevral arteriyollerde ve alveoler septa kapillerlerinde mikroanjyopatik bulgular saptanmıştır [17]. Mikroanjyopatide bazal membran kalınlaşması ve bazal membranda bir glikoprotein (glikozillenmiş protein, mukopolisakarit) birikmesi söz konusudur.

Mikroanjyopatiye bağlı retinopati gelişen hastalarda, akciğer CO diffüzyonunda azalma olduğu gösterilmiştir [7]. Innocenti ve Fabbri IDDM'li hastalarda, Ljubic ve arkadaşları ise grup ayrımı yapmaksızın tüm diyabetiklerde akciğer CO diffüzyon kapasitesindeki azalma ile renal hasar arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir [5,19]. Schnack ve arkadaşları da pulmoner fonksiyon bozukluğu ile proteinüri arasında ilişki olduğunu göstermişler ve diğer araştırmacılardan farklı olarak diyabetin uzun dönem kontrolünü gösteren HbA_{1C} ölçümü ile de belirgin ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [20]. HbA_{1C} ölçümleri ile akciğer CO diffüzyonunun fonksiyonel rezidüel kapasiteye oranları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. HbA_{1C} arttıkça fonksiyonel rezidüel kapasitede düşüş bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucuna göre araştırmacılar HbA_{1C} ölçümünün sadece aktüel metabolik kontrolü değil solunum fonksiyon testlerinin etkilene düzeyini de gösterdiğini düşünmüşlerdir [20].

Diyabetik hastalarda spirometri ve CO diffüzyon ile yapılan çalışmalarda solunum fonksiyon bozukluğu ile kısıtlı eklem mobilitesi sendromu (kerioartropati) ilişkisi araştırılmıştır. Kısıtlı eklem mobilitesi sendromu diyabetik hastalarda daha çok elin küçük eklemlerinin etkilendiği, deride kalınlaşma, gerginlik, mumsu deri bulgularının eşlik ettiği bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Schnapf bu sendromun görüldüğü IDDM'li hastaların FVC, TLC, FRC, RV, FEV₁'de azalma olduğunu göstermiştir [21]. Kısıtlı eklem mobilitesi sendromunun oluşumunda rolü olduğu bilinen kollajenin enzimatik olmayan glikozilasyonunun akciğer dokusunda da patolojilere neden olabileceği düşünülmüştür. Bell ve arkadaşları ise kısıtlı eklem mobilitesi sendromu ile solunum fonksiyon bozukluğu arasın-

da ilişki saptamamışlardır [1].

CO diffüzyonu sağlıklı insanlarda pozisyonun etkilenir ve yaş ilerledikçe diffüzyon azalır [22]. Dik duruş pozisyonu ile karşılaştırıldığında, sırtüstü pozisyonda üst lob kapiller doluşuna bağlı olarak CO diffüzyonu artmaktadır. Ancak diyabetik hastalarda pozisyonla CO diffüzyonunda değişiklik olmadığı ve bu bulgunun diyabete bağlı pulmoner tutulumun erken tanısında faydalı olacağı ileri sürülmüştür [23]. Diyabetik hastalarda pulmoner küçük damarları da etkileyen mikroanjyopatinin buna neden olabileceği düşünülmüştür [23]. Olasıdır ki göğüs kafesinin kısıtlı genişlemesi nedeniyle, CO transfer faktörü yaşlı diyabetik hastalarda daha düşük bulunmuştur [24]. Pardi ve arkadaşları ise solunumla atılan CO seviyesinin diyabetik hastalarda arttığını göstermişler ve oksidatif stresin bir göstergesi olduğunu ileri sürmüşlerdir [25].

Diyabetik hastalarda nöropatinin de solunum sistemi üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Otonom nöropatisi olan diyabetik hastalarda hiperkapneik cevap çeşitli çalışmacılar tarafından farklı bulunmuş; artmış, değişmemiş veya azalmış olduğu ileri sürülmüştür [26-28]. Diyabetik hastalarda kardiovasküler otonom reflekslerin etkilendiği, hipoksiye duyarlılığın azaldığı bildirilmiştir. Uyku apnesi sendromu görülme sıklığı artar [29]. Otonom nöropatisi olan diyabetik hastalarda kardiorespiratuar bozukluklar, pnömoni, respiratuar deprese edici ilaç kullanımı veya anestezi nedeniyle kardiorespiratuar arrest, ani ölüm sık görülür.

Diyabetik hastalardaki nötrofil kemotaksisinde azalma ve humoral immünite defekti nedeniyle akut ve kronik akciğer infeksiyonlarına da sık rastlanmaktadır. Bu infeksiyonlar genellikle stafilokok ve Gram (-) basiller ile oluşan sekonder infeksiyonlardır [30]. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan diyabetik hastalarda %51,6 sıklıkta Gram (-) bakteri infeksiyonlarına rastlanmıştır [31]. *Mycobacterium avium* mukormikoz, *Coccidiomyogibi* nadir infeksiyonlar da diyabetik hastalarda sık görülmektedir [32-34].

Diabetes mellitus hastalarında tüberküloz sık görülmektedir. Bu hastalarda alt loblardaki alveolar O₂ basıncının artışı, alt lob lezyonlarında artış ve kavitasyona neden olur [35].

Kistik fibrozlu hastaların sağkalım oranlarında artış nedeniyle kistik fibrozlu ilişkili diabetes mellitus hastalarının sayısında artış olmaktadır [36,37]. Glukoz intoleransının derecesi kistik fibrozla hastaların gelecekteki akciğer fonksiyonlarındaki azalmanın güçlü bir belirleyicisidir [37]. OGTT erken tanı konulmasında duyarlı bir testtir [36].

Bunlara ek olarak, diyabetik hastalarda %6 sıklıkta görülen diyabetik xantogranuloma adı verilen tablodan da bahsetmek gerekir. Diyabetik xantogranuloma, akciğerlerde lipoid madde birikimidir. Lipoid madde içeren makrofajlar aglutine olur ve küçük arterlerde media tabakasında hyalinizasyon ortaya çıkar. Hastalığa özgü klinik ve radyolojik bulgu bulunmamaktadır.

Ayrıncı tanının akciğer parankiminde obstruktif değişiklikler yaratan lipid depo hastalıkları ile yapılması önerilmiştir [38].

Diabetes mellitusun akciğer komplikasyonlarının araştırılmasında nükleer tıp yöntemleri de kullanılmaktadır. Diyabetik hastalarda Tc-99m DTPA ile akciğer sintigrafisinde permeabilitede diyabetin komplikasyonlarıyla ilişkili olarak azalma saptanmıştır [39]. Tc-99m DTPA diyabetik hastalarda değişik derecelerde akciğer etkilenmesini tayin eden potansiyel duyarlı bir testtir [40]. Diyabetik hastalarda anormal pulmoner I-123 MIBG "uptake"i olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak diabetes mellitus akciğer elastisitesinde azalma ve bazal membran kalınlaşmasına neden olarak kısmen akciğer fonksiyonlarını etkilemekte, hücre ve humoral immüni- te defektleri nedeniyle akut ve kronik akciğer infeksiyonlarının artışına neden olmaktadır.

KAYNAKLAR

- 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.
- Polotsky VY, Wilson JA, Haines AS, et al. The impact of insulin-dependent diabetes on ventilatory control in the mouse. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:624-32.
- Schuyler MR, Niewoehner DE, Inkley SR, Kohn R. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:37-41.
- Strojek K, Ziara D, Sroczyński JW, Oklek K. Pulmonary complications of type1 (insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1992;35:1173-6.
- 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.
- Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Cross-sectional study of pulmonary function in patients with IDDM. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:223-9.
- Asanuma Y, Fujiya S, Ide H, Agishi Y. Characteristics of pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1985;1:95-101.
- Turaçlar U, Candan F, Sümer H. Tip II diyabetik hastalarda solunum fonksiyon testleri. *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 1999;47:54-7.
- 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.
- Maccioni FJ, Colebatch HJ. Lung volume and distensibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1253-6.
- 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.
- Barrett-Connor E, Frette C. NIDDM, impaired glucose tolerance and pulmonary function in older adults. *Diabetes Care* 1996;19:1441-4.
- Davis TME, Knuiman M, Kendall P, et al. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:153-9.
- Ofulue F, Kida K, Thurlbeck WM. Experimental diabetes and the lung. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:162-6.
- Plopper CJ, Morishige WK. Alteration in granular (type2) pneumocyte ultrastructure by streptozotocin-induced diabetes in the rats. *Lab Invest* 1978;38:143-48.
- Kida K, Utsuyoma M, Takizawa T, Thurlbeck WM. Changes in lung morphologic features and elasticity caused by streptozotocin - induced diabetes mellitus in growing rats. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:125-31.
- Kodolova IM, Lysenko IV, Saltykov BB. Changes in the lungs in diabetes mellitus. *Arkh Patol* 1982;44:35-40.
- Weynand B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration* 1999;66:14-9.
- Ljubic S, Metelko Z, Car N, et al. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest* 1998;114:1033-5.
- Schnack C, Festa A, Schwarzmaier-D'Assie A, et al. Pulmonary dysfunction in type1 diabetes in relation to metabolic long term control and to incipient diabetic nephropathy. *Nephron* 1996;74:395-400.
- 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.
- Chang SC, Chang HI, Liu SY et al. Effects of body position and age on membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume. *Chest* 1992;102:139-42.
- Fuso L, Cotroneo P, Basso S, et al. Postural variations of pulmonary diffusing capacity in IDDM. *Chest* 1996;110:1009-13.
- Cooper BG, Taylor R, Alberti KGMM, Gibson GJ. Lung function in patients with diabetes mellitus. *Respir Med* 1990;84:235-9.
- Paredi P, Biernacki W, Invernizzi G, et al. Exhaled carbon monoxide levels elevated in diabetes and correlated with glucose concentration in blood: a new test for monitoring the disease? *Chest* 1999;116:1007-11.
- Soler NG, Eagleton LE. Autonomic neuropathy and the ventilatory responses of diabetics to progressive hypoksemia and hypercarpnia. *Diabetes* 1982;31:609-14.
- Williams JG, Morris AL, Hayter RC, et al. Respiratory responses of diabetics to hypoxia, hypercapnia and exercise. *Thorax* 1984;39:529-34.
- 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.
- Rees PJ, Prior JG, Cochrane GM, et al. Sleep apnea in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J R Soc Med* 1981;74:192-5.
- Cooxon R. Infection and diabetes. *Diabetes mellitus*. Philadelphia, Lea&Febiger. 1985, p737.
- Loukides S, Polyzogopoulos D. The effect of diabetes mellitus on the outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbated due to respiratory infections. *Respiration* 1996;63:170-3.
- Nagaia T, Akiyama M, Mita Y, et al. Mycobacterium avium complex pleuritis accompanied by diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;48-2:99-104.
- Vincent L, Biron F, Piens MA, et al. Pulmonary mucormycosis in diabetic patient. *Annales de Medecine Interne* 2000;151:669-72.
- Rosenstein NE, Emery KW, Werner SB, et al. Risk factors for severe pulmonary and disseminated coccidiomycosis: Kern County, California, 1995-1996. *Clin Infect Dis* 2001;32:708-15.
- Perez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, et al. Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: A comparative study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:455-61.
- Garagorri JM, Rodriguez G, Ros L, Sanchez A. Early detection of impaired glucose tolerance in patients with cystic fibrosis and predisposition factors. *J Ped Endocrinol Metab* 2001;14:53-60.
- Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:891-5.
- Kayser K. Analytical lung pathology. Springer-Verlag, Berlin, 1992, p136
- Caner B, Ugur O, Bayraktar M, et al. Impaired lung epithelial permeability in diabetics detected by Technetium-99m-DTPA aerosol scintigraphy. *J Nucl Med* 1994;35:204-6.
- Mousa K, Onadoko BO, Mustafa HT, et al. Technetium-99m-DTPA clearance in the evaluation of pulmonary involvement in patients with diabetes mellitus. *Res Med* 2000;94:1053-6.