

## Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Solunum Fonksiyon Testi ve İnhalasyon Perfüzyon Sintigrafisi Bulguları

Gülsüm Arı<sup>1</sup>, Oya İtil<sup>1</sup>, Abdurrahman Çömlekçi<sup>2</sup>, Özhan Özdoğan<sup>3</sup>, Berna Değirmenci<sup>3</sup>, Sena Yeşil<sup>2</sup>, Atila Akkoçlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları, AD, İzmir

<sup>2</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Endokrinoloji AD, İzmir

<sup>3</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp AD, İzmir

### ÖZET

Tip 2 diabetes mellitusu (DM) olan hastalarda solunum fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla çalışmamıza 25 tip 2 diyabetik hasta [yaş ortalaması 55.6±9.9 (33-68), ortalama diyabet süresi 9.4±7.5 yıl (0-30); 20 kadın, 5 erkek] ile 10 sağlıklı kişi [yaş ortalaması 46.8±10.4 (33-65); 6 kadın, 4 erkek] kontrol grubu olarak alındı. Olgulara solunum fonksiyon testleri (SFT), arter kan gazı analizi (AKGA), alveolo-kapiller membran permeabilitesi ve bölgesel ventilasyon dağılımını değerlendirmek amacıyla Tc-99m DTPA aerosol inhalasyonu ve Tc-99m MAA ile perfüzyon sintigrafisi uygulandı. Diyabetik olguların akciğer volümleri, akım hızları ve AKGA değerleri normal sınırlarda bulundu. Mikroanjyopatisi olan olguların HbA<sub>1c</sub> ve PaCO<sub>2</sub> değerleri, mikroanjyopatisi olmayan gruba göre daha yüksek bulundu (p<0.05). Mikroanjyopatisi olan olguların maksimum inspiratuar basınç (PI max) düzeyinde azalma saptandı (p<0.05). HbA<sub>1c</sub> düzeyi %8'in üzerinde olan kötü glisemik kontrollü olgularda, PaCO<sub>2</sub> düzeyinde hafif artış (p<0.05); CO difüzyon kapasitesi (DLCO) ve DLCO %'de azalma olduğu görüldü (p<0.05). Alveolo-kapiller membran permeabilitesinin Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisi ile değerlendirilmesinde, diyabetik olgularla kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak DM'li hastaların ve komplikasyonları olan grubun, her 2 akciğer üst lobların klirens hızlarının daha yavaş olduğu (T<sub>1/2</sub>>80 dk); komplikasyonları olan olguların her 2 akciğer ve total akciğer klirenslerinde uzama olduğu gözlemlendi. Diyabetik olguların bölgesel ventilasyon ve perfüzyon dağılımının incelenmesinde, mikroanjyopatisi olan beş olguda daha çok alt loblarda küçük subsegmenter ve nonsegmenter perfüzyon defektleri izlendi. Sonuç olarak, SFT'de ve akciğer inhalasyon perfüzyon sintigrafisinde diyabetin süresi, metabolik kontrolün derecesi ve pulmoner mikroanjyopati ile ilişkili hafif düzeyde değişiklikler oluştuğu düşünüldü.

Anahtar sözcükler: diabetes mellitus, solunum fonksiyon testleri, Tc-99m DTPA inhalasyon sintigrafisi, perfüzyon sintigrafisi

*Toraks Dergisi, 2002;3(3):257-265*

### ABSTRACT

#### Pulmonary Function Tests and Inhalation Perfusion Scintigraphy Findings in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

To evaluate changes in pulmonary functions in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM), 25 diabetics [mean age 55.6±9.9 years (33-68 years), mean duration of diabetes 9.4±7.5 years (0-30 years), 20 women and 5 men] were studied. The control group consisted of 10 healthy people mean age 46.8±10.4 years (33-65 years), (6 female, 4 male). Pulmonary function tests (PFT), arterial blood gas analysis (ABGA) were performed. Alveolar-capillary membrane permeability and regional distribution of ventilation were assessed with Tc-99m DTPA aerosol inhalation scintigraphy and perfusion scintigraphy was administered with Tc-99m MAA. PFTs and ABGA were found to be normal in diabetics. Patients with microangiopathy had higher HbA<sub>1c</sub> and PaCO<sub>2</sub> levels than those of patients without (p<0.05). Maximal inspiratory

Yazılma adresi: Dr. Oya İtil  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı  
İzmir, İzmir  
Tel: (0232) 278 54 76  
Faks: (0232) 278 33 73  
e-posta: oyaitil@turk.net

pressure was reduced in patients with microangiopathy ( $p<0.05$ ). The patients who had HbA<sub>1c</sub> levels  $>8\%$  with poor glycemic control had higher PaCO<sub>2</sub> levels ( $p<0.05$ ) and showed a mild reduction in diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) and DLCO % ( $p<0.05$ ). Pulmonary epithelial permeability assessed with Tc-99m DTPA aerosol scintigraphy did not show a significant difference in patients with DM and the control group. The clearance rates of the 2 upper lobes were slower in diabetics and in the group with complications. Also the total lung clearance and the clearance of both lungs were longer in patients with complications, which was not statistically significant. Inhalation and perfusion scintigrams showed small, subsegmental or nonsegmental perfusion defects mostly in the lower lung lobes in five patients with diabetic microangiopathy. In conclusion, mild changes were observed in pulmonary functions and inhalation perfusion scintigraphy considering the duration of DM, degree of metabolic control and pulmonary microangiopathy.

**Key words:** Diabetes mellitus, pulmonary function tests, Tc-99m DTPA inhalation scintigraphy, perfusion scintigraphy

## GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), dünyada yaklaşık 120 milyon, ülkemizde ise 1,5-2 milyon kişiyi etkileyen, kronik ve sistemik bir metabolizma hastalığıdır [1]. 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 mikroanjyopati gösterilmiş, elektron mikroskopik incelemelerde alveol duvarlarında kolajen ve elastin miktarında artış saptanmıştır [2-4].

Diyabette solunum fonksiyon testleri (SFT) ile ilgili çalışmaların çoğu tip 1 DM'li genç hastalarda yapılmıştır. Akciğer volümlerinde ve karbon monoksit diffüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma olduğu bildirilmektedir [5].

Tc-99m DTPA aerosol inhalasyon sintigrafisi pulmoner epitelyal permeabilite ve alveolo-kapiller membranın bütünlüğünü gösteren bir tanı yöntemidir. Pnömonyozlar, idiyo-patik pulmoner fibrozis, kolajen doku hastalıkları, sarkoidoz, ARDS ve *Pneumocystis carinii* pnömonisinde Tc-99m DTPA'nın akciğerlerden klirensinde artış olmaktadır [6].

Çalışmamızda tip 2 DM'li olgularda solunum fonksiyonlarını, Tc-99m DTPA aerosol inhalasyon sintigrafisi ile alveolo-kapiller membran permeabilitesi ve bölgesel ventilasyon-perfüzyon dağılımını inceleyerek, DM'de akciğerlerde oluşan fizyolojik değişiklikleri ve bu bulgularla diğer vasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğinde izlenen 25 tip 2 DM'li olgu ve 10 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Sigara içen olgular, solunum sistemi semptomu veya hastalığı, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, obezite, hipotiroidi, atopi öyküsü ve enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek onayları alındı.

Tüm olguların akciğer grafileri, elektrokardiyogram (EKG), hemoglobin ve TSH düzeyleri normal bulundu. DM'li olguların kan üre azotu (BUN)  $<30$  mg/dl, kreatinin  $\leq 1.5$  mg/dl olarak saptandı. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ): vücut ağırlığı (kg)/boy (m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplandı. VKİ  $\geq 30$  olan obez olgular çalışmaya alınmadı.

Son 2-3 aylık glisemik kontrolün derecesini gösteren HbA<sub>1c</sub> (glikolize hemoglobin) düzeyleri immünoturbidimetrik yöntemle (BioRad cihazı kullanılarak) elde edildi. Yüzde 8'in üzerindeki değerler, kötü glisemik kontrol olarak kabul edildi.

Diyabetik retinopati açısından tüm olguların göz dibi muayenesi yapıldı. Diyabetik nefropati, olguların 24 saatlik idrarında protein, kreatinin ve mikroalbumin düzeylerine bakılarak ve kreatinin klirensleri hesaplanarak araştırıldı. Mikroalbumin düzeylerine turbidimetrik yöntemle Beckman nefalometri cihazı ile bakıldı. 30-300 mg/24 s'deki değerler mikroalbuminüri olarak değerlendirildi. Periferik nöropati, fizik muayene bulguları ve vibrasyon algılama eşiği bakılarak, otonom nöropati ise ortostatik hipotansiyonun araştırılması ile değerlendirildi.

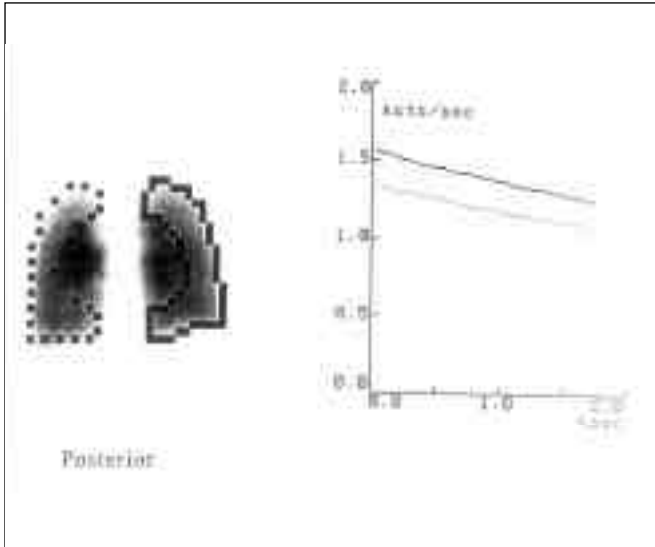
Tüm olgularda arteriyel kan gazı analizi (AKGA) yapıldı. SFT, Sensor Medics V max 22 solunum fonksiyon analiz cihazında gerçekleştirildi. Akım hacim eğrileri ile FEV<sub>1</sub> (1. saniyedeki zorlu ekspirasyon volüm), FVC (zorlu vital kapasite), FEV<sub>1</sub>/FVC oranı, FEF<sub>25-75</sub> (maksimum 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. Akciğer volümleri (VC-vital kapasite, ERV-ekspiratuar rezerv volüm, FRC-fonksiyonel rezidüel kapasite, RV-rezidüel volüm, TLC-total akciğer kapasitesi) nitrojenle arındırma yöntemiyle ölçüldü. Solunum kaslarının gücünü ölçen maksimum inspiratuar (PI max) ve ekspiratuar basınçlar (PE max) elde edildi. Son olarak tek soluk yöntemiyle DLCO ölçüldü, beklenen değerlere göre yüzdesi ve alveoler

**Tablo I. Diyabetik olgular ve kontrol grubunun genel özellikleri**

	Diyabetik olgular (n=25)	Kontrol grubu (n=10)	p değeri
Yaş ortalaması	55.6±9.9	46.8±10.4	0.030*
Boy (cm)	1.59±0.06	1.64±0.1	0.212
Kilo (kg)	66.1±6.3	67.9±12.2	0.728
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25.8±1.8	24.8±2.6	0.274
Diyabet süresi (yıl)	9.4±7.5		
Hb (g/dl)	13.3±1.1	13.3±1.1	0.855
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.5±2.1	4.9±0.5	0.000*
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	93.4±10	95.0±7.4	0.487
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	37.8±2.5	38.4±3.1	0.672
Kreatinin klirensi (ml/dk)	122.4±22.8		
*p<0.05			

**Tablo II. Diyabetik olgular ve kontrol grubunun STF değerleri**

	Diyabetik olgular (n=25)	Kontrol grubu (n=10)	p değeri
FEV <sub>1</sub> (L)	2.4±0.6	3.0±0.9	0.129
FEV <sub>1</sub> (%)	103.0±14.7	103.4±10.1	0.826
FVC (L)	2.9±0.7	3.7±1.1	0.079
FVC (%)	104.8±16.2	105.5±13.5	0.912
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	104.5±6.1	103.0±5.5	0.685
PEF (L/sn)	5.7±1.7	7.0±2.5	0.242
PEF (%)	91.2±19.0	94.6±15.9	0.701
FEF <sub>%25-75</sub> (L/sn)	2.6±0.8	3.35±0.8	0.022*
FEF <sub>%25-75</sub>	83.1±19.5	91.2±13.3	0.148
RV (L)	1.8±0.4	1.8±0.4	0.912
RV (%)	102.1±19.5	108.0±18.2	0.361
FRC (L)	2.6±0.5	3.0±0.8	0.242
FRC (%)	97.0±16.8	103.6±21.5	0.370
TLC (L)	4.8±1.0	5.6±1.5	0.214
TLC (%)	98.4±12.2	102.6±13.4	0.332
RV/TLC	39.6±7.2	34.3±3.6	0.019*
*p<0.05 istatistiksel anlamlılık değeri			



**Resim 1.** Sağ ve sol akciğer periferine çizilen ilgi alanları ve zaman-aktivite eğrileri.

volüme göre düzeltilmiş difüzyon (DLCO/VA)-transfer kat-sayısı ölçümleri alındı.

### Sintigrafik Yöntem

1. Tc-99m DTPA (diethylenetriaminepentaaceticacid) Aerosol İnhalasyon Sintigrafisi:

Tüm olgulara 4 cc, 40mCi Tc-99m DTPA, bir nebulizör aracılığıyla (Ventiscan Biodex III nebulizör) sırtüstü pozis-yonda 10 L/dk hava akım hızıyla 5 dakika süreyle inhale et-tirildi. İnhalasyon sonrası dinamik görüntüleme başladı. Gö-rüntülemde GE XRT (General Electric) gama kamera, pa-ralel delikli LEAP kolimatör (düşük enerjili genel amaçlı ko-limatör) kullanıldı. Aerosol inhalasyonu sonrası önce 60 sa-

niyelik 30 dinamik görüntü alındı. Daha sonra 6 statik gö-rüntü (posterior, anterior, sağ ve sol lateral, sağ ve sol poste-rior oblik) elde edildi. Penetrasyon endeksleri (PE) 1. dakika dinamik görüntülerinden hesaplandı. Her iki akciğer perife-rine ve santraline çizilen ilgi alanlarındaki toplam sayımlar elde edildi, periferik sayımlar toplam sayıma (perifer+mer-kez) bölündü ve elde edilen oranlar 100 ile çarpılarak perife-rik penetrasyon yüzdeleri bulundu.

Her iki akciğer total, üst, orta ve alt zon klirenslerinin he-saplanması için birinci dakika görüntüsünde her iki akciğer periferine (Resim 1); üst, orta ve alt zonlara küçük, kare şek-linde (Resim 2) ilgi alanları çizildi. Tüm ilgi alanlarındaki toplam sayımlar her bir dinamik görüntüden hesaplanarak zaman-aktivite eğrileri oluşturuldu (Resim 1 ve 2). Bu eğri-lerde X ekseninde zamanı ve Y ekseninde sayımı göstermektedir. El-de edilen bu eğriler Tc-99m radyoaktif bozunma eğrisi ile çarpılarak radyoaktif bozunmanın zaman-aktivite eğrileri üzerindeki etkisi sıfırlandı. Eğriler monoeksponansiyel fit ko-nularak doğrusal hale getirildikten sonra alveolo-kapiller membran klirensini yansıtan aktivitenin yarılanma ömrü (T<sub>1/2</sub>) dakika cinsinden hesaplandı. Sağlıklı kişilerde Tc-99m DTPA'nın alveoler klirensi bireysel farklılıklar gös-termektedir. Ancak genellikle yarılanma ömrü (T<sub>1/2</sub>) 50 ile 80 dakika arasında değişir. Bu şekilde sağ ve sol akciğer, her iki akciğerin üst, orta, alt zon ve total akciğer (sağ akciğer T<sub>1/2</sub>+sol akciğer T<sub>1/2</sub>) klirens yarılanma ömürleri hesaplan-dı.

Klirens çalışması sonrası alınan statik görüntüler aerosol

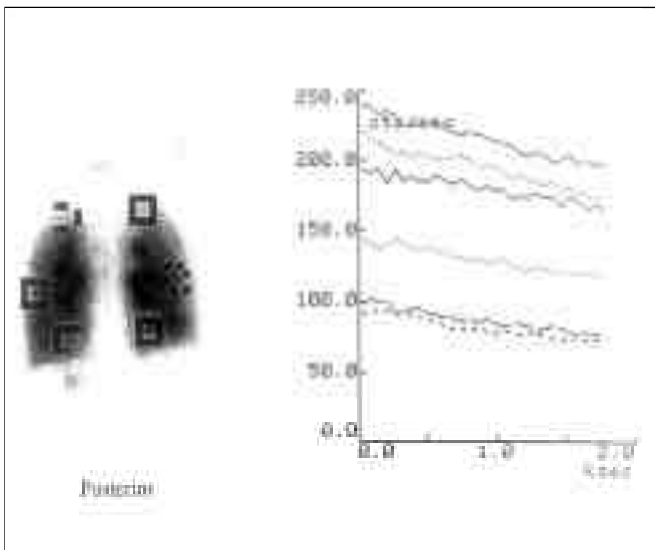
**Tablo III. Diyabetik olgular ve kontrol grubunun difüzyon kapasitesi ve PI max, PE max değerleri**

	Diyabetik olgular (n=25)	Kontrol grubu (n=10)	p değeri
DLCO (ml/dk/mmHg)	20.7±5.4	24.5±7.5	0.297
DLCO (%)	90.6±19.2	92.3±13.3	0.941
DLCO/VA (l/dk/mm Hg)	4.8±0.6	5.0±0.6	0.421
DLCO/VA (%)	81.3±11.1	84.0±9.3	0.661
PI max (cm H <sub>2</sub> O)	59.4±18.5	73.3±29.7	0.233
PI max (%)	71.1±16.9	75.7±20.5	0.394
PE max (cm H <sub>2</sub> O)	97.2±29.5	98.5±40.9	0.954
PE max (%)	62.7±14.5	55.4±17.1	0.240

**Tablo IV. Diyabetik olguların komplikasyonlarına göre değerlendirilmesi**

	Mikroanjiyopatisi var (n=10)	Mikroanjiyopatisi yok (n=15)	p değeri
Yaş ortalaması	57.6±8.3	54.3±10.9	0.522
Boy (cm)	1.50±0.04	1.60±0.06	0.468
Kilo (kg)	63.6±6.4	67.8±5.9	0.172
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25.2±2.2	26.2±1.4	0.322
DM süresi	11.3±6.5	8.2±8.1	0.156
HbA <sub>1c</sub> (%)	8.8±2.6	6.7±1.3	0.013*
Hb (g/dl)	12.8±1.1	13.7±0.9	0.040*
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	91.7±8.5	94.6±11.0	0.436
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	39.3±1.8	36.8±2.4	0.015*
Kreatinin klirensi (ml/dk)	117.3±15.2	125.9±26.7	0.211

\*p<0.05

**Resim 2.** Sağ ve sol akciğer üst, orta ve alt zonlara çizilen ilgi alanları ve zaman aktivite eğrileri.**Tablo V. Solunum fonksiyon parametrelerinin mikroanjiyopatiye göre değerlendirilmesi**

	Mikroanjiyopatisi var (n=10)	Mikroanjiyopatisi yok (n=15)	p değeri
FEV <sub>1</sub> (L)	2.2±0.6	2.5±0.6	0.345
FEV <sub>1</sub> (%)	100.4±17.8	104.8±12.5	0.331
FVC (L)	2.7±0.8	3.1±0.7	0.165
FVC (%)	99.7±16.3	108.3±15.7	0.232
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	107.1±5.3	102.8±6.1	0.061
FEF <sub>25-75</sub>	84.2± 22.7	82.4±17.9	0.889
PEF (L)	5.3±1.5	6.0±1.9	0.470
PEF (%)	87.2±18	93.9±19.8	0.345
RV (%)	98.9±24.8	104.3±15.7	0.579
FRC (L)	2.5±0.6	2.7±0.5	0.222
TLC (L)	4.5±1.0	4.9±1.0	0.183
TLC (%)	95.0±11.7	100.8±12.4	0.191
RV/TLC	40.0±9.7	39.4±5.3	0.977
DLCO (ml/dk/mmHg)	20.5±5.7	20.9±5.5	0.578
DLCO (%)	92.3±19.4	89.6±19.6	0.977
DLCO/VA	4.8±0.4	4.7±0.7	0.802
PI max (cm H <sub>2</sub> O)	52.4±20.2	64.5±16.1	0.037*
PI max (%)	62.3±10.9	77.5±17.8	0.040*
PE max (cm H <sub>2</sub> O)	90.2±25.8	102.3±31.8	0.291

\*p<0.05

dağılımının homojenitesi, santral depozisyon, perifere giden radyoaktivite miktarının görsel yorumu ve segmenter, subsegmenter ve nonsegmenter ventilasyon defekt alanları olguların veya kontrol grubunun klinik durumundan habersiz iki ayrı nükleer tıp hekimi tarafından değerlendirildi.

## 2. Tc-99m MAA Akciğer Perfüzyon Sintigrafisi:

Tüm olgulara 0.7 ml, 5mCi, 200 000 partikül içeren Tc-99m MAA (macroaggregated albumin) sırtüstü pozisyonunda enjekte edildi. Görüntülemelerde GE XRT (General Electric) gama kamera kullanıldı. 6 statik görüntü (posterior, anterior, sağ ve sol lateral, sağ ve sol posterior oblik) elde edildi. Tc-99m MAA akciğer perfüzyon sintigrafisi, Tc-99m DTPA inhalasyon sintigrafisinden 2 gün sonra uygulandı. Görüntüler vizüel olarak değerlendirilerek perfüzyon homojenitesi, segmenter ve subsegmenter perfüzyon defekt alanları rapor edildi. İnhalasyon ve perfüzyon sintigrafisinde aynı alanlara uyan defektler uyumlu (match) defektler, farklı alanlara gelen defektler ya da perfüzyon veya inhalasyon sintigrafisinde karşılığı olmayan defektler uyumsuz (mismatch) defektler olarak yorumlandı.

İstatistiksel analizler; Windows için SPSS paket programda yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında nonparametrik testler ile Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Solunum fonksiyon

Tablo VI. Diyabetik olguların spirometrik değerlerinin HbA<sub>1c</sub>'ye göre değerlendirilmesi

	HbA <sub>1c</sub> <%8 İyi glisemik kontrollü DM (n=19)	HbA <sub>1c</sub> >%8 Kötü glisemik kontrollü DM (n=6)	p değeri
Diyabet süresi	8.9±7.3	11.0±8.6	0.632
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	93.0±9.7	94.8±11.9	0.749
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	37.1±2.3	39.8±2.1	0.026*
FEV <sub>1</sub> (L)	2.5±0.6	2.2±0.8	0.252
FVC (L)	3.0±0.7	2.5±0.9	0.085
DLCO (ml/dk/mmHg)	22.0±5.3	16.9±4.3	0.032*
DLCO (%)	95.2±18.0	76.1±16.15	0.017*
DLCO/VA	4.9±0.6	4.4±0.5	0.056
PI max (cm H <sub>2</sub> O)	59.3±18.0	59.8±21.9	0.841
PE max(cmH <sub>2</sub> O)	97.7±30.0	95.8±30.6	1.000

\* p<0.05

parametreleri üzerinde yaş faktörünün etkisi nedeniyle gruplar arasındaki karşılaştırmalar çok değişkenli varyans analizi ile yapıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 25 diyabetik hastanın yaş ortalaması 55.6±9.9 (33-68) olup, 20'si kadın, 5'i erkekti. On sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması 46.8±10.4 (33-65), 6'sı kadın, 4'ü erkekti. Olguların ortalama diyabet süresi 9.4±7.5 yıldır (0-30). Beş hasta (%20) diyet tedavisi, 15 hasta (%60) oral antidiyabetik, 5 hasta ise (%20) insülin tedavisi görmekteydi.

Olguların 4'ünde (%16) retinopati- 2'sinde background, 1'inde proliferatif retinopati, 1'inde makulopati saptandı. Üç (%12) olguda diyabetik nefropati (2'sinde mikroalbuminüri, 1 hastada proteinüri [4 g/gün]) mevcuttu. Olguların 5'inde (%25) nöropati (3'ünde periferik nöropati, 2'sinde periferik ve otonom nöropati) saptandı. HbA<sub>1c</sub> düzeyleri diyabetik olgularda anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo I).

Diyabetik hastalarda FEF<sub>25-75</sub> ve RV/TLC değerleri daha düşük bulundu. Solunum fonksiyon parametrelerinin yaş faktöründen etkilenmesi nedeniyle gruplar arasındaki karşılaştırmalar varyans analizi ile yapıldı. Kovaryant olarak yaş alındı ve sonuçlar yaşa göre standartlaştırılarak yapılan karşılaştırmada, gruplar arasında FEF<sub>25-75</sub> ve RV/TLC değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.324, 0.225) (Tablo II).

DM'li olgular ve kontrol grubu arasında DLCO, DLCO % ve DLCO/VA, maksimum inspiratuar basınç (PI max) ve maksimum ekspiratuar basınç (PE max) parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Maksimum inspiratuar basınç diyabetiklerde normal sınırın altında bulundu (Tablo III).

Mikroanjiyopatisi olan ve olmayan DM'li olgular arasında solunum fonksiyon parametrelerinde, maksimum inspiratuar

Tablo VII. Diyabetik olgular ve kontrol grubunun alveoler klirens değerleri

	Diyabetik olgular (n=25)	Kontrol grubu (n=10)	p değeri
Total akc.klirensi	77.7±23.3	80.7±26.8	0.715
Sağ akc.klirensi (dk)	80.2±32.5	81.5±23.9	0.454
Sol akc.klirensi (dk)	75.3±20.0	79.9±30.5	0.784
Sağ akc. üst lob	93.3±35.1	81.7±32.4	0.342
Sağ orta lob	86.8±52.4	92.1±32.8	0.371
Sağ alt lob	58.2±18.8	70.3±32.9	0.371
Sol üst lob	84.2±30.0	75.4±25.9	0.488
Lingula	75.1±26.7	76.5±28.2	0.927
Sol alt lob	63.2±18.8	76.4±34.7	0.401
Sağ akc.penetrasyon endeksi (%)	58.1±10.1	60.8±7.5	0.570
Sol akc.penetrasyon endeksi (%)	56.5±7.8	57.2±8.7	0.880

basıncındaki azalma dışında önemli bir farklılık saptanmadı. HbA<sub>1c</sub> ve PaCO<sub>2</sub>, mikroanjiyopatisi olan olgularda mikroanjiyopatisi olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05). Mikroanjiyopatisi olan grubun hemoglobin değeri daha düşük bulundu (Tablo IV). Her iki grubun spirometrik değerleri Tablo V'te verilmiştir. DM'li olguların glisemik kontrol derecesi ile spirometrik değerler arasındaki ilişki Tablo VI'da gösterilmiştir. Diyabet süresi ile solunum fonksiyon parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak DLCO ve maksimum inspiratuar basınçta istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan azalma izlendi.

Solunum fonksiyon parametreleri ile yaş arasında negatif korelasyon saptanırken, diyabet süresi, tedavi şekli ve HbA<sub>1c</sub> arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. PaCO<sub>2</sub> ile diyabet tedavisi (oral antidiyabetik ve insülin tedavisi), HbA<sub>1c</sub> düzeyi ve nöropati arasında orta derecede pozitif korelasyon saptandı. Maksimum inspiratuar basınç ile yaş ve retinopati arasında orta derecede negatif korelasyon izlendi.

Diyabetik olgular ve kontrol grubunun akciğer epitelyal permeabilitesinin Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisi ile değerlendirilmesinde, DM'li olguların akciğer klirensleri ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı. DM'li olguların özellikle her iki akciğer üst loblarının klirens sürelerinin normal gruba göre daha uzun olduğu görüldü.

Diyabetik hastalar arasında mikroanjiyopatisi olan grupta her iki akciğer, total akciğer ve özellikle üst lobların klirenslerinin, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, mikroanjiyopatisi olmayan gruba göre daha uzun olduğu (T<sub>1/2</sub>>80 dk) görüldü. Her iki grubun penetrasyon endekslerinde farklılık saptanmadı (Tablo VII).

## Akciğer İnhalasyon-Perfüzyon Sintigrafisi Bulguları

DM'li 16 hastanın akciğer inhalasyon-perfüzyon sintigrafisi normal olarak değerlendirildi. Mikrovasküler komplikas-

yonları olan 6 hastada perfüzyon defektleri izlendi. Nefropatisi olan bir olguda sağ akciğer alt lob lateral bazal segmentte subsegmenter bir perfüzyon defekti, nöropatili başka bir hastada sağ üst lob apikal segmentte küçük nonsegmenter hipoperfüze bir alan izlendi. Bu iki hastanın akciğer inhalasyon sintigrafileri ise normal sınırlarda bulundu (uyumsuz defekt). Nefropatisi olan bir olguda sol akciğer alt zonda nonsegmenter hipoperfüze bir alan; retinopati ve nöropatisi olan bir olguda da sol akciğer alt lob anterior bazal segmentte küçük subsegmenter perfüzyon defekti izlendi. Her iki olguda da bu alanlarda aerosol girişinde azalma (uyumlu defekt) izlendi.

Retinopati ve nefropatisi olan bir olguda her iki akciğerde multipl küçük, nonsegmenter hipoperfüze alanlar ve perfüzyonun azaldığı alanlarda aerosol girişinde de azalma (uyumlu defekt) izlendi. Retinopatili bir olguda sol akciğerin perfüzyonu irregüler olup, perfüzyon defekti izlenmedi. Sol akciğerin periferik penetrasyonunun kötü olduğu belirlendi.

Bir olguda inhalasyon sintigrafisinde sol akciğer üst lob apikal posterior segmentte aerosol girişinin azaldığı, perfüzyon sintigrafisinin ise normal olduğu saptandı. Başka bir olguda, perfüzyon sintigrafisinde sol akciğerde lingulada ve alt zonda muhtemelen genişlemiş kardiyak yapılarla bağlı olarak aktivite tutulumu azalmış olarak izlendi. İnhalasyon sintigrafisinde ise her iki akciğerde periferik penetrasyonun azaldığı saptandı.

Yeni tanı konulan DM'li bir olguda her iki akciğerde santral hava yollarında radyofarmasötik depozisyonu ile birlikte periferik penetrasyonun azaldığı, ancak aerosol dağılımının homojen olduğu izlendi.

## TARTIĞIMA

DM'nin solunum fonksiyonlarına etkisini araştıran birçok çalışmada değişik sonuçlar elde edilmiştir. Genel olarak tip 1 ve tip 2 DM'li olgularda akciğer volümlerinde (FEV<sub>1</sub>, FVC ve bazı çalışmalarda TLC'de) azalma ve hafif restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu geliştiği bildirilmiştir [7-21]. DM'de bağ dokusu proteinlerinin (kolajen ve elastinin) nonenzimatik glikozilasyonu ve lizil oksidaz aktivitesindeki artış ile çapraz bağ oluşumunun artması sonucu akciğer parenkiminde aşırı birikerek, akciğer elastisitesi ve kompliyansının azaldığı ve hafif interstisyel fibroze benzer değişikliklerin olduğu belirtilmektedir [5,8]. Bazı çalışmalarda [22-29] ise diyabetik olguların akciğer volümleri normal bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da DM'li hastalarla kontrol grubu arasında solunum fonksiyon parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmadı. DM'li hastaların FEF<sub>%25-75</sub> ve RV/TLC değerlerindeki azalma, yaş faktörünün etkisinin varyans analizi ile ortadan kaldırılmasıyla yapılan değerlendirmede, anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0.324, 0.225). Olguların sayısının az olması ve genel diyabet süresinin (9 yıl) kısa olması nedeniyle solunum fonksiyonlarında önemli değişiklikler oluşmadığı düşünüldü.

Lange ve arkadaşlarının, 20 yaşın üzerinde (yaş ortalaması 55-60) olan 11 763 kişinin tarandığı geniş kapsamlı kesitsel çalışmasında, 284 kişide anket yoluyla tip 1 ve tip 2 DM saptanmış, ankette DM olduğunu bildirmeyen 107 kişide ise plazma glukoz konsantrasyonu >11.1 mmol/l bulunmuş ve yeni DM tanısı konmuştur. Tedavi gören olgular, insülinle tedavi edilenler ve oral hipoglisemik ajanlar ve/veya diyetle tedavi edilenler olmak üzere iki altgruba ayrılmışlardır. Bütün yaş gruplarındaki olgularda solunum fonksiyonlarında hafif bozulma görülmüştür. Solunum fonksiyon bozukluğu insülin tedavisi gören olgularda daha belirgin bulunmuştur. Bilinen DM'si olmayan olgularda bile, kan şekeri yüksekliği ile FEV<sub>1</sub> ve FVC'deki azalma arasında anlamlı ilişki saptanmıştır [20].

Tip 2 diyabet ve glukoz tolerans bozukluğu olan 139 olguda solunum fonksiyonları ile DM arasında ilişki saptanmıştır. Ancak 10 yıl ve daha uzun süreli DM'si olan hastalarda FEV<sub>1</sub> ve FVC daha düşük bulunmuştur [21].

Yirmi tip 2 diyabetik olguda (yaş ortalaması 49.5±3.7, diyabet yaşı 10.8±3.7) yapılan bir çalışmada, FEV<sub>1</sub>, VC, FEV<sub>1</sub>/FVC, PEF ve FEF<sub>%25-75</sub> değerleri sağlıklı kişilere göre istatistiksel olarak daha düşük bulunurken, FVC ve FEV<sub>1</sub>/VC değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. DM'li olgularda restriktif solunum paterni geliştiği belirtilmiştir [10]. Bazı çalışmalarda ise, tip 2 diyabetik olgularda solunum fonksiyon parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır [28,29].

Seksen sekiz tip 1 DM'li çocukta (6-17 yaş), kontrol grubuna göre FEV<sub>1</sub>/FVC oranının normal olmasına karşın, FVC'de (zorlu vital kapasite) azalma saptanmıştır. Diyabetin süresi ya da glisemik kontrol ile ilişki bulunmamıştır [12]. Eklem hareket kısıtlılığı olan tip 1 DM'li çocuk ve gençlerde yapılan 2 çalışmada azalma görülürken, bir çalışmada FEV<sub>1</sub>, TLC, FRC ve RV değerlerinde de önemli derecede azalma izlenmiştir [10,11]. Tip 1 DM'de eklemelerde oluşan hareket kısıtlılığı ile birlikte akciğer volümlerinde görülen azalmanın, diyabette genel kolajen metabolizması bozukluğu sonucu olduğu düşünülmüştür.

Birçok çalışmada diyabetik mikroanjyopatisi olan olgularda difüzyon kapasitesinde azalma olduğu bildirilmiştir. Weir ve arkadaşları, mikroanjyopatisi (retinopati ve proteinüri) olan tip 2 DM'li olgularda DLCO/VA'da azalma saptamışlardır [22]. Mori ve arkadaşları, mikroanjyopatisi (nefropati) olan ve insülin tedavisi gören tip 2 DM'li hastalarda, diyabetin süresi ile ilişkili olarak DLCO %'de azalma olduğunu belirtmişlerdir [23]. N. Kebapçı ve arkadaşları tip 2 diyabetik olgularda proteinüri düzeyi ile DLCO % arasında, Ljubik ve arkadaşları DLCO/VA ile güçlü negatif korelasyon saptamışlardır [30,31].

Bazı çalışmalarda da DM'li hastaların difüzyon kapasitesi ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [24,28].

Fuso ve arkadaşları, 20 tip 1 diyabetik olguda oturur pozisyonda ölçülen diffüzyon kapasitesini normal bulmuşlardır [27]. Normal kişilerde sırtüstü pozisyonda DLCO, DLCO/VA ve Vc'de (pulmoner kapiller kan volümü) artış görülürken, diyabetik olgularda değişiklik olmamıştır. DM'de mikroanjiyopati nedeniyle bazal laminanın kalınlaşması ve pulmoner kapillerlerin sertleşmesi ile kapillerlerin esnekliği azalmaktadır. Bu testin DM'li olgularda pulmoner mikroanjiyopati ve vasküler hasarı erken dönemde saptamada faydalı olabileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda da DM'li olgularla kontrol grubu arasında ve mikroanjiyopatisi olan olgularda DLCO, DLCO % ve DLCO/VA değerlerinde anlamlı farklılık görülmedi. Ancak HbA<sub>1c</sub> değeri %8'in üzerinde olan ve metabolik kontrolü iyi olmayan olguların DLCO ve DLCO % değerleri daha düşük saptandı (p<0.05). Bu hastalarda DM süresinin daha uzun olduğu gözlemlendi.

Ramirez'in çalışmasında, standart insülin tedavisi (günde 2 kez insülin enjeksiyonu yapılan) ve yoğun insülin tedavisi gören (subkütan insülin pompası olan) tip 1 DM'li 2 grup 6 yıl süreyle izlenmiştir. Standart tedavi gören grubun HbA<sub>1c</sub> düzeyi daha yüksek bulunmuş, FVC ve DLCO değerlerinde ise hafif düzeyde azalma saptanmıştır. Yoğun insülin tedavisi gören grupta ise, solunum fonksiyon parametrelerinde değişiklik saptanmamıştır. DM'de uzun dönemde normoglisemiye yakın değerlerin sağlanmasının, solunum fonksiyon bozukluğunun önlenmesinde yararlı olabileceği belirtilmiştir [14].

Çalışmamızda mikroanjiyopatisi olan ve HbA<sub>1c</sub> düzeyi yüksek DM'li olgularda PaCO<sub>2</sub> hafif yüksek, ancak normal sınırlarda bulundu. PaCO<sub>2</sub> düzeyi ile HbA<sub>1c</sub>, diyabet tedavisi (oral antidiyabetik ve insülin tedavisi) ve nöropati arasında pozitif korelasyon saptandı. Nishimura ve arkadaşları, DM'li olgularda PaCO<sub>2</sub> düzeyini kontrol grubundan 4 mmHg (41/37) daha yüksek bulmuşlardır [32]. DM'de otonom nöropatiye bağlı olarak, hipoksiye solunum ve kalp hızı yanıtının azaldığını, hiperkapniye solunum yanıtının ise korunduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda mikroanjiyopatisi olan olgularda inspirasyon kaslarının kuvvetini gösteren maksimum inspiratuar basınç değeri, mikroanjiyopati saptanmayan gruba göre daha düşük bulundu. Maksimum inspiratuar basınç ile yaş ve retinopati arasında orta derecede negatif korelasyon saptandı. Sağlıklı kişilerde 55 yaşın üzerinde maksimum inspiratuar basınç ve maksimum ekspiratuar basınç değerlerinin azalmaya başladığı, maksimum inspiratuar basınçtaki azalmanın daha fazla olduğu belirtilmektedir [33].

Cooper ve arkadaşları, tip 1 DM'li 35 hastada (yaş ortalamaları 24 ve 49 olan 2 ayrı grupta) maksimum inspiratuar basınç ve maksimum ekspiratuar basınç değerleri açısından kontrol grubuna göre farklılık bulmamışlardır [16]. T. Wanke ve arkadaşları, yaş ortalaması 33±12 olan, 36 tip 1 DM'li

hastada inspiratuar vital kapasite, inspiratuar kas gücü-transdiyafragmatik basınç (Pdi) ve maksimum solunum kapasitesi (MVV) ölçümlerini kontrol grubundan daha düşük bulmuşlardır [19].

DM'de iskelet kası ve kalp kası tutulumunu bildiren birçok araştırma mevcuttur. Bu hastaların el kaslarında periferik ve otonom nöropati ile ilişkili olarak bazı atrofik değişiklikler görülmüştür. İskelet kaslarında glukoz transportunun bozulması, mikroanjiyopati, polyol yolu aktivitesinde ve Ca<sup>2+</sup> tutulumundaki bozukluklar etkili faktörler olarak düşünülmektedir. Kas fonksiyonlarındaki bozulmanın mikroanjiyopati sonucunda da gelişebileceği belirtilmektedir. Tip 1 DM'li hastalarda fiziksel aktiviteye yanıt olarak yeni iskelet kası kapilleri oluşumunun daha az olduğu gözlenmiştir [19]. DM'li hastaların iskelet kası kapillerlerinde alveoler kapiller bazal lamina- dan 5 kat daha fazla birikim olduğu gösterilmiştir [2].

Bizim çalışmamızda da mikroanjiyopatisi olan olgularda maksimum inspiratuar basınçta görülen hafif düzeydeki azalmanın olguların ileri yaşta (55 yaşın üzerinde olmaları) ve genel mikroanjiyopati ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Periferik nöropatisi olan olgu sayısının az olması nedeniyle nöropati ile güçlü korelasyon saptanmadı. Olgularda solunum kas güçsüzlüğünü destekleyecek akciğer volümlerinde azalma ya da restriktif bir patoloji bulunmadı.

DM'de alveolo-kapiller membran permeabilitesinin Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisi ile değerlendirildiği 2 çalışmada, DM'li olgularda alveoler klirensin-DTPA'nın yarılanma ömrünün (T<sub>1/2</sub>) uzadığı ve epitelyal permeabilitesinin azaldığı saptanmıştır [7,34]. Caner ve arkadaşlarının, 33 diyabetik olguda yaptığı çalışmada komplikasyonları olan 13 olgunun ortalama T<sub>1/2</sub>'si 133±46.9 dakika, komplikasyonsuz olgularda T<sub>1/2</sub> 93.6±21.2 dakika, kontrol grubunda ise 91.9±18.2 olarak bulunmuştur [7]. DM'de hiperglisemi ile bağ dokusu proteinlerinin (kolajenin) artmış nonenzimatik glikozilasyonu ile alveol duvarında, kapillerde ve interstisyumda aşırı birikimi sonucu alveoler epitelyal ve kapiller bazal laminanın kalınlaşması ve pulmoner mikroanjiyopatiye bağlı olarak, alveolo-kapiller membran permeabilitesi ve DLCO'nun azaldığı düşünülmektedir. Tc-99m DTPA klirensinin, DM'de oluşan akciğer hasarının erken dönemde saptanmasında yararlı olabileceği belirtilmiştir. Bu olguların istirahatte asemptomatik olmalarına karşın, egzersiz toleranslarında azalma olabileceği düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda DM'li olgularla kontrol grubu arasında total akciğer klirensleri bakımından farklılık saptanmadı. DM'li olgularda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, üst lobların klirensinin normalden daha uzun olduğu görüldü. Komplikasyonları olan olguların total akciğer klirensleri ve üst loblarının klirensleri, komplikasyonları olmayan olgulara göre daha uzun bulundu. DM'li olguların ve kompli-

kasyonları olan olgu sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşmadığı düşünüldü. Partiküllerin çapı, sigara içimi, postür, egzersiz epitelyal klirensi etkilemektedir. Tc-99m DTPA klirensi alveolo-kapiller membran permeabilitesinin duyarlı, ancak özgül olmayan bir göstergesidir. Epitelyal alveoler hasarın varlığında, Tc-99m DTPA klirensi hızlanmaktadır [6].

Uchida ve arkadaşları, DM'li 10 olguda akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ile solunum fonksiyon parametrelerini incelemişlerdir. Ventilasyon sintigrafisinde 10 mCi Xe-133 kullanılmıştır. Beş olguda bilateral üst, orta lob ve lingulada segmental ya da subsegmental perfüzyon defektleri izlenmiş, bu olguların 2'sinde DLCO'da azalma görülmüştür. Bir olguda tek nefes imajında ventilasyon defekti izlenmiştir. Ventilasyon-perfüzyon bozukluğu saptanan olguların DM süresinin uzun olması (ortalama 10.5 yıl), retinopati insidansının yüksek (%80) olması ve ventilasyon defektlerinin perfüzyon defektlerinden daha hafif olması nedeniyle, pulmoner mikroanjiyopatinin varlığı düşünülmüş, DM'de kolajen ve elastinin glikozilasyon sonucunda değişimi ile küçük hava yolu hastalığı ve pulmoner mikroanjiyopati oluşumunun ilişkili olabileceği belirtilmiştir [35].

Bizim çalışmamızda akciğer inhalasyon-perfüzyon sintigrafisinde 50 yaşın üzerindeki 10 hastadan 9'unda bozukluk saptandı. Bu olguların 6'sında mikroanjiyopati mevcuttur. Olgularda daha çok alt loblarda küçük, subsegmenter ya da non-segmenter uyumlu perfüzyon defektleri izlendi. Bir olguda ana hava yollarında izlenen radyofarmasötik depozisyonunun, hiperventilasyona bağlı olabileceği düşünüldü. DM'li hastalarda defektlerin, mikroanjiyopatisi olan hastalarda (ortalama DM süresi 12 yıl) daha çok görülmesi, uyumlu defektlerin daha fazla olması, bazı hastalarda periferik penetrasyonun azalması ve oluşan inhalasyon perfüzyon eşitsizliğinin, pulmoner mikroanjiyopati gelişimi ve yaşlanmaya bağlı olarak akciğer elastik direncinin azalması ve küçük hava yollarının kapanması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu hastalarda FEF<sub>25-75</sub>, RV ve RV/TLC değerlerinde farklılık olmaması ve solunum fonksiyon parametrelerinin hava hapsini desteklememesi, SFT ile ölçülen değerlerin genel akciğer fonksiyonunu, inhalasyon-perfüzyon sintigrafisinde tanımlanan defektlerin ise bölgesel değişiklikleri göstermesi ile ilişkili olabilir. Sintigrafik olarak tanımlanan defektler daha yaygın olsaydı, solunum fonksiyonlarında değişiklik oluşturması beklenebilirdi. Bu bulgu sintigrafik incelemelerin, solunum fonksiyon parametrelerine yansımamış bölgesel değişiklikleri göstermede mikroanjiyopati, kötü glisemik kontrollü hastalarda tanıya yardımcı ek bir yöntem olarak kullanılabilirliği göstermektedir.

Sonuç olarak, DM'de diyabetin süresi ve metabolik kontrolün derecesine bağlı olarak solunum sisteminin daha az

oranda etkilendiği düşünülmektedir. Glisemik kontrolü iyi olmayan hastalarda difüzyon kapasitesinde hafif düzeyde azalma ve mikroanjiyopatisi olan hastalarda pulmoner mikroanjiyopatiye bağlı inhalasyon-perfüzyon bozukluğu geliştiği saptanmıştır. Sıkı glisemik kontrol sağlanarak (HbA<sub>1c</sub>'nin %7'nin altında tutulması) DM'nin diğer kronik mikrovasküler komplikasyonları ile birlikte solunum fonksiyon bozukluğunun da önlenebileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bağrıaçık N. Diabetes Mellitus tanım,tarihçe. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları 1997;9.
2. Vracko R, Thorning D, Huang T.W. Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries :quantitative changes with aging and in diabetes mellitus. Am Rev Respir Dis 1979;120:973- 83.
3. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Pulmonary function in young insulin-dependent diabetic subjects. Chest 1986; 90:670-75.
4. Kida K, Utsuyama 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.
5. Sandler M. Is the lung a target organ in diabetes mellitus? Arch Intern Med 1990;150:1385-8.
6. Alavi A, Worsley D. Scintigraphic evaluation of pulmonary disease In Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders 1<sup>st</sup> volume, 3<sup>rd</sup> ed. Mc Graw-Hill Companies,International edition 1998; 528.
7. Caner B, Uğur Ö, Bayraktar M, et al. Impaired lung epithelial permeability in diabetics detected by technetium-99m-DTPA aerosol scintigraphy. J Nucl Med 1994;35:204-6.
8. Lange P, Groth S, Mortensen J, et al. Diabetes mellitus and ventilatory capacity:a five year follow-up study. Eur Respir J. 1990;3:288-92.
9. Turaçlar UT, Candan F, Sümer H. Tip 2 diyabetik hastalarda solunum fonksiyon testleri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999;47:54-7.
10. Shnapf BM. Pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus with limited joint mobility. Am Rev Respir Dis 1984;130:930-2.
11. Buckingham B, Perejda AJ, Sandborg C. Skin, joint and pulmonary changes in type 1 diabetes mellitus. AJDC 1986;140:420-3.
12. Primhak RA, Whincup G, Tsanakas JN, Milner RDG. Reduced vital capacity in insulin-dependent diabetes. Diabetes 1987;36:324-26.
13. 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.
14. Ramirez LC, Nogare AD, Hsia C. Relationship between diabetes control and pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus. The Am J of Med 1991;91:371-6.
15. Cavan DA, Parkes A, O'Donnell MJ. Letter to the editor. Respiratory Medicine 1991;85: 257-8.
16. Cooper BG, Taylor R, Alberti KGM, Gibson GJ. Lung function in patients with diabetes mellitus. Respiratory Medicine 1990;84:235-39.
17. Schnack C, Festa A, D'assie AS, 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.
18. Asanuma Y, Fujiya S. Characteristics of pulmonary function in patients with diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 1985;95-101.
19. Wanke T, Formanek D, Auinger M, et al. Inspiratory muscle performance and pulmonary function changes in insulin-dependent diabetes mellitus. Am Rev Respir Dis 1991;143:97-100.
20. 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.
21. Connor EB, Frette C. NIDDM, impaired glucose tolerance, and pulmonary function in older adults. Diabetes Care 1996;19(12):1441-4.
22. Weir DC, Jennings PE, Hendy MS, et al. Transfer factor for carbon monoxide in patients with diabetes with and without microangiopathy. Thorax 1988;43:725-6.
23. Mori H, Okubo M, Okamura M, et al. Abnormalities of pulmonary function in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. In-



- ternal Medicine 1992;31:189-93.
24. Schernthaner G. Lung elasticity in juvenile-onset diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis.* 1977;116:544-46.
  25. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:223-9.
  26. Strojek K, Ziora D, Sroczyński JW, Oklek K. Pulmonary complications of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1992;35:1173-6.
  27. Fuso L, Cotroneo P, Basso S. Postural variations of pulmonary diffusing capacity in insulin-dependent diabetes mellitus. *Chest* 1996;110:1009-13.
  28. Çelik P, Özmen B, Yorgancıoğlu A, Özmen D. Pulmonary function parameters in patients with diabetes mellitus. *Turkish J of End and Metab* 1999;1:5-10.
  29. Genç H, Müftüoğlu O, Kayatürk N. Diabetes mellitusta akciğer fonksiyonları. *Türk Diyabet Yıllığı 1988-1989*;295-305.
  30. Kebapçı N, Erginel S, Akalın A. Diabetes mellitusta pulmoner vasküler patolojinin karbon monoksit difüzyonu ile değerlendirilmesi, diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisi. XX. Ulusal Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi 1997;35.
  31. Ljubic S, Metelko Z, Car N, et al. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest* 1998;114:1033-5.
  32. Nishimura M, Miyamoto K, Suzuki A. Ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia in patients with diabetes mellitus. *Thorax* 1989;44:251-7.
  33. Crapo RO, Campbell EJ. Aging of the respiratory system. In Fishman's *Pulmonary Diseases and Disorders* 1st volume, 3rd ed. Mc Graw-Hill Companies, International edition. 1998;255
  34. Tsai SC, Kao CH, Lee JK, Wang SJ. Evaluation of alveolar integrity in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus using Tc-99m DTPA and HMPAO radioaerosol inhalation lung scintigraphies. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 1996;12:12-7.
  35. Uchida K, Takahashi K, Isogai Y et al. The findings of ventilation and perfusion scintigrams in patients with diabetes mellitus. *Respir Res* 1988;7:345-9.