

¹ Hakan BÜYÜKHATİPOĞLU

¹ Yakup ÇELİK

² Mehmet Ali EREN

¹ Omer Faruk DAĞ

³ Mehmet GENCER

⁴ Hakim ÇELİK

⁴ Nurten AKSOY

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

³ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

⁴ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Submitted/Başvuru tarihi:

19. 08. 2010

Accepted/Kabul tarihi:

03. 11. 2010

Registration/Kayıt no:

10 08 144

Corresponding Address
/Yazışma Adresi:

Dr. Hakan BÜYÜKHATİPOĞLU

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı 63300 Şanlıurfa TÜRKİYE

e-posta:

buyukhatipoglu@gmail.com

© 2011 Düzce Medical Journal

e-ISSN 1307- 671X

www.tipdergi.duzce.edu.tr

duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

Tip-II Diyabetli Hastalarda Mikroalbuminüri ile Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi Arasındaki İlişki

The Association Between Microalbuminuria and Carbonmonoxide Diffusion Capacity in Patients with Type-II Diabetes Mellitus

ÖZET

Amaç: Mikroalbuminüri mikrovasküler değişikliklerin önemli bir göstergesidir. Bu aşamada hastaları yakalayabilmek kritik öneme sahiptir, çünkü agresif kan glukozu kontrolü ile nefropati en azından kısmi olarak geri döndürülebilmektedir. Bu bilgilerin ışığında böbreklerde mikroalbuminüri gelişmeden akciğerlerde mikrovasküler değişikliklerin olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

Materyal ve Metod: Bu amaçla normoalbuminüri ve mikroalbuminüri tip 2 diyabet hastalarında karbonmonoksit difüzyon kapasitesini (DLCO) değerlendirdik. Yaş ve cinsiyet uyumlu 40 mikroalbuminüri, 40 normoalbuminüri tip 2 diyabet hastası ve 40 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Bu gruplar arasında DLCO sonuçlarını karşılaştırdık. Gruplar arasında DLCO ölçümleri yönünden bir farklılık saptamadık (p=0,947).

Sonuç: Bu çalışma mikrovasküler komplikasyonların geliştiği süreçte muhtemelen akciğerlerde vasküler değişikliklerin ortaya çıkmadığını göstermektedir. Eğer herhangi bir değişiklik oluşuyorsa da bu değişiklikler diyabet hastalarının akciğerlerinde fonksiyonel bozulmalara yol açmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Tip 2 diyabet, mikroalbuminüri, normoalbuminüri, DLCO

ABSTRACT

Aim: Microalbuminuria is an important indicator of microvascular changes. Identifying patients at this stage is critical, since nephropathy might be at least partly reversible with aggressive blood glucose control. Based on these facts, we aimed to evaluate whether any microvascular changes occur in the lungs before microalbuminuria becomes apparent.

Material and Methods: We research carbonmonoxide diffusion capacity (DLCO) in both normoalbuminuric and microalbuminuric type 2 diabetes mellitus patients. Age and gender matched 40 microalbuminuric and 40 normoalbuminuric type 2 diabetes mellitus patients, and 40 healthy controls were recruited to this study.

Results: We evaluated DLCO results among these groups. We found no difference between three groups in terms of DLCO (p=0.947).

Conclusion: The results of the study indicate that as microvascular complications (microalbuminuria) develop in the kidneys, possibly no microvascular changes occur in the lungs, if any, the changes do not cause any functional changes in type 2 diabetes mellitus patients at early stages.

Key Words: Type 2 diabetes mellitus, microalbuminuria, normoalbuminuria, DLCO

GİRİŞ

Bilinen en eski hastalıklardan biri olan diyabetes mellitus (DM) 20. yüzyılın en büyük halk sağlığı problemlerinden biridir. Giderek artan obezite, hareketsiz yaşam, beslenme bozuklukları ve ortalama yaşam süresindeki artış gibi faktörlere bağlı olarak diyabet prevalansı ve insidansı tüm dünyada hızla artmaktadır (1). Günümüzde tüm dünyada yaklaşık 150 milyon insan bu hastalıktan etkilenmiştir ve 2025 yılında bu rakamın 2 kat artarak 300 milyona çıkacağı ve dünya nüfusunun %5,4'üne ulaşacağı tahmin edilmektedir (2). Tüm diyabetiklerin %90'ından fazlasını oluşturması nedeniyle bu artıştan asıl sorumlu olan tip 2 diyabetir (2, 3).

DM çoğunlukla vasküler komplikasyonları nedeniyle mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Diyabete bağlı vasküler

komplikasyonlar mikrovasküler komplikasyonlar (nefropati, nöropati, ve retinopati) ve makrovasküler komplikasyonlar (koroner ateroskleroz, serebral ateroskleroz, ve periferik vasküler hastalık) olmak üzere ikiye ayrılır. Makrovasküler komplikasyon gelişen diyabetli bireyler özellikle kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından belirgin bir risk altındadırlar ve ölümlerin %80'inden fazlası KVH nedeniyle gelişmektedir (3-6). Ayrıca mikrovasküler komplikasyonlar nedeniyle diyabet hastalığı son dönem böbrek hastalığının, periferik nöropatinin, periferik damar hastalığının, travmatik olmayan ayak amputasyonlarının, ve körlüğün en önemli ve başta gelen nedenlerinden biridir (3-6).

Diyabette oluşan mikrovasküler değişiklikler sonucu akciğerlerin de etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (7). Diyabetik ratlarda kollajen, elastin ve bazal laminada artışa bağlı olarak alveoler duvar kalınlığının arttığı rapor edilmiştir (8). Ayrıca diyabetik hastalarda patolojik çalışmalarda alveoler epitelyal ve kapiller bazal laminada kalınlaşma ve pulmoner mikroanjyopati gösterilmiş, alveol duvarında kollajen ve elastin miktarında artış gözlenmiştir (9). Arteriyel duvardaki çeşitli sebeplere bağlı olan bu gibi yapısal değişiklikler difüzyon testi ile ölçülebilmektedir (10). Alveoler gazdaki oksijen basıncı ile venöz kandaki oksijen basıncı arasındaki farktan dolayı oksijenin alveoler bölgeden eritrositlerdeki hemoglobine geçmesi difüzyon olarak adlandırılır. Difüzyon testi ölçümlerinde sıklıkla kullanılan yöntem karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçümüdür (10-11). Bunun nedeni; karbonmonoksitin alveol gazından eritrosit içine hızla girmesi ve eritrosit içindeki hemoglobine oksijenden 210 kat fazla olan yüksek afinitesidir. Bu nedenle karbonmonoksitin difüzyonunu sınırlayan tek etken alveolokapiller membrandır. Alveolokapiller membran kalınlığı arttıkça difüzyon kapasitesi azalmaktadır (11).

Diyabetik hastaların mikroalbuminüri düzeyinde tespiti kritik öneme sahiptir, çünkü bu düzeyde agresif kan şekeri regülasyonu ile nefropati gelişimi en azından kısmi olarak geri döndürülebilmektedir (12). Diğer taraftan, DM sistemik bir hastalık olduğundan pulmoner arteriyollerde de mikrovasküler değişiklikler olmasını beklemekteyiz ve bu değişikliklerin pulmoner alveolokapiller gaz değişimini etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Yukarıda belirttiğimiz üzere bu tür değişiklikler DLCO ile ölçülebilmektedir. Diyabet ve DLCO ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar olmasına karşın proteinürisi olmayan hastalar ile mikroalbuminürik hastaları karşılaştıran bir çalışma yapılmamıştır. Dolayısıyla buradan yola çıkarak olması muhtemel mikrovasküler

değişiklikleri DLCO yöntemi ile tespit edebileceğimizi öngörerek normoalbuminürik ve mikroalbuminürik tip 2 DM hastaların DLCO ölçüm sonuçlarını karşılaştırmayı hedefledik.

MATERYAL VE METOD

Hastalar ve çalışma dizayni

Bu çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dahiliye ve Endokrinoloji Polikliniğinde izlenen 40 mikroalbuminürik, 40 normoalbuminürik tip 2 DM'li hasta, ve kontrol grubu olarak 40 sağlıklı erişkin dahil edildi. Çalışma Harran Üniversitesi etik kurulu tarafından onaylandı. Hasta ve kontrol gruplarına çalışma hakkında bilgi verildikten sonra sözlü ve yazılı olarak onayları alındı. Hastalar ve kontrol grubundan yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve cinsiyet açısından benzer üç grup oluşturuldu (mikroalbuminürik, normoalbuminürik, ve kontrol grupları). Solunum sistemi semptomu veya hastalığı, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalar, karaciğer ve kas enzimlerinde yükseklik saptanan, kas ağrısı ve kas yorgunluğu tarifleyen hastalar, anemi, proliferatif retinopati, periferik arter hastalığı, obezite, hematüri, menstürasyon hali, kollajen doku hastalığı, malignite, akut ateşli hastalıklar, gebelik, ve ACE inhibitörleri veya ARB kullanımının mevcut olduğu hastalar, sigara ve alkol kullanım öyküsü olan hastalar, ve 30 yaşından küçük ve 55 yaşından büyük hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Yöntem ve ölçümler

Diyabetik retinopati açısından tüm olguların göz dibi muayenesi göz hastalıkları ile konsülte edilerek yapıldı. Periferik nöropati, fizik muayene bulguları ve elektromiyografi ile değerlendirildi. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ): vücut ağırlığı (kg)/boy (m²) formülü ile hesaplandı. VKİ >30 olan obez olgular çalışmaya alınmadı. Diyabetik nefropati, kreatinin ve mikroalbumin düzeyleri ölçülerek araştırıldı. Mikroalbumin düzeylerine hastaların sabah alınan ilk idrarlarından turbidimetrik yöntemle Beck-man nefelometri cihazı ile bakıldı. Tip 2 diyabetli hastalar idrar albümin atılımı miktarına göre: spot idrarda albümin/kreatinin oranı <30 µg/mg olan hastalar normoalbuminüri; spot idrarda albümin/kreatinin oranı 30-300 µg/mg olan hastalar mikroalbuminüri grubuna dahil edildi.

DLCO, Sensor Medics V max 22 solunum fonksiyon analiz cihazında gerçekleştirildi. Beklenen değerlere göre elde edilen değerlerin 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 (%0,3

Tablo 1: Grupların demografik ve laboratuvar özellikleri

	Mikroalbüminürik	Normoalbüminürik	p değeri
	(n=40)	(n=40)	
İnsülin (uIU/ml)	18,0±19,5	13,7±10,8	0,220
C-peptid (ng/ml)	2,9±1,4	3,1±1,7	0,691
DM süresi (yıl)	5,6±5,6	4,45±3,9	0,301
HbA1c (%)	9,2±2,5	9,4±2,3	0,734
İnsülin kul (Var/yok)	11/29	6/34	0,137
Retinopati (Var/yok)	9/31	7/33	0,389
Nöropati (Var/yok)	8/32	5/35	0,271

karbonmonoksit, %10 helyum, %21 oksijen, geri kalanı azot) total akciğer kapasitesine kadar nefes aldı ve bu durumda nefesini 10 saniye tuttu. Daha sonra maksimum ekspirasyon yaptı.

SONUÇ

Çalışmaya alınan 120 kişiden birinci grup 40 diyabetik mikroalbüminürik hastanın yaş ortalaması 48,2±6,1 (33-55) olup, 20'si kadın, 20'si erkekti. İkinci grup 40 diyabetik normoalbüminürik hastanın yaş ortalaması 47,5±5,8 (32-55) olup 20'si kadın, 20'si erkekti. Üçüncü grup 40 sağlıklı kişi-den oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması 45,7±5,9 (34-55), olup 20'si kadın, 20'si erkekti. Olguların ortalama diyabet süresi mikroalbüminürik grupta 5,6±5,6 yıl (1-20), normoalbüminürik grupta 4,45±3,9 yıl (1-19) idi. DM tedavisi olarak mikroalbüminürik grupta 29 (%72,5) hasta, normoalbüminürik grupta 34 (%85) hasta oral antidiyabetik ilaçlar ile tedavi görmekteydi. Mikroalbüminürik grupta 11 (%27,5) hasta, normoalbüminürik grupta 6 (%15) hasta insülin tedavisi görmekteydi. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri ve sonuçları tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Mikroalbüminürik olguların 9'unda (%22,5) retinopati, 8'inde (%20) nöropati saptanırken, normoalbüminürik olguların 7'sinde (%17,5) retinopati, 5'inde (%12,5) nöropati bulundu. DM'li olgular ve kontrol grubu arasında DLCO'da (%) anlamlı farklılık saptanmadı. Mikroalbüminürik grup ve normoalbüminürik DM'li olgular arasında da % DLCO değerlerinin benzer olduğu görüldü (Tablo 2, Şekil 1). DLCO değerleri ile DM süresi, HbA1C düzeyleri, insülin kullanımı, nöropati ve nefropati arasında korelasyon bulunmadı.

İstatistik

İstatistiksel analizler, Windows ile uyumlu SPSS 11.5

(SPSS 11.5, Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Üçlü karşılaştırmalar için tek yönlü varyans Analizi (One-Way ANOVA) ve gruplar arası karşılaştırmalarda post-hoc test olarak Tukey HSD testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise bağımsız Student's t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Chi-square testi ile değerlendirildi. Değerlendirme sonuçları ortalama ± standart sapma şeklinde gösterildi. Kullanılan testlerde çift yönlü değerlendirmeler yapıldı ve p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

TARTIŞMA

DM'de oluşan yaygın mikrovasküler değişiklikler sonucunda akciğerlerin de etkilendiğini gösteren birçok çalışma vardır. Diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda alveoler, epitelyal ve kapiller bazal laminada kalınlaşma, santrlobüler amfizem ve pulmoner mikroanjyopati gösterilmiş, elektron mikroskopi incelemelerinde alveol duvarlarında kollajen ve elastin miktarında artış saptanmıştır (7-9). DM'nin solunum fonksiyonlarına etkisini araştıran birçok çalışmada değişik sonuçlar elde edilmiştir. Genel olarak tip 1 ve tip 2 DM'li olgularda akciğer volümlerinde (FEV1, FVC ve bazı çalışmalarda TLC'de) azalma ve hafif restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu geliştiği bildirilmiştir (13-18). Bununla beraber, bazı çalışmalarda ise diyabetik olguların solunum fonksiyon testleri normal bulunmuştur (19-21).

Yukarıdaki bahsedilen çalışmalardan da görülebileceği üzere diyabetli hastalarda FEV, FVC, FEV1/FVC değerlerindeki değişiklikler tartışmalıdır. DLCO ise temel fizyolojisi itibariyle alveoler kapiller membran geçirgenliği ile ilgili bilgiler sağlamaktadır.

Tablo 2: Grupların demografik de erleri, DLCO sonuçları ve di er laboratuvar özellikleri

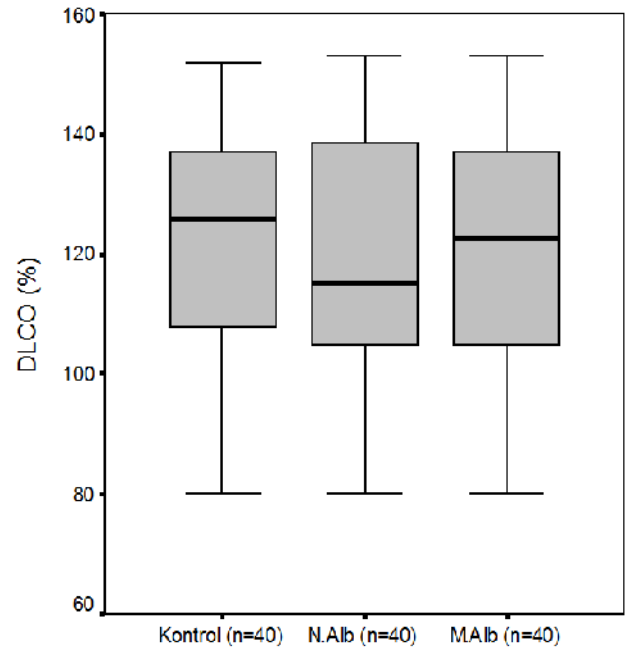
	Mikroalbuminürik (n=40)	Normoalbuminürik (n=40)	Kontrol (n=40)	p değeri
Yaş (yıl)	48,2±6,1	47,5±5,8	45,7±5,9	0,160
Cinsiyet (K/E)	20/20	20/20	20/20	1
VKİ (Kg/m ²)	26,7±2,3	26,7±1,8	25,8±1,9	0,064
Sistolik KB (mmHg)	119,3±7,6	118,2±5,5	118,1±8,9	0,754
Diyastolik KB (mmHg)	75,5±4,6	76,0±4,3	75,6±6,9	0,913
Glukoz (mg/dl)	191,7±92,2	197,3±82,4	88,5±8,5	<0,001
Üre (mg/dl)	30,3±7,8	27,9±7,3	26,8±7,8	0,125
Kreatinin (mg/dl)	0,83±0,15	0,84±0,15	0,82±0,12	0,946
Total Protein (g/dl)	7,5±0,5	7,3±0,4	7,4±0,3	0,322
Albümin (g/dl)	4,4±0,4	4,5±0,3	4,4±0,3	0,427
Hemoglobin (g/dl)	14,4±1,4	14,5±1,4	14,1±1,2	0,295
İdrar m.alb/kre. (mg/gün)	101,1±80,1	10,3±4,7	9,9±5,6	<0,001
DLCO (%)	121±21	117±22	122±19	0,497

Nitekim pulmoner vasküler hasara sebep olabilen SLE, sistemik skleroz, ve vaskülit gibi hastalıklarda DLCO değerleri azalmaktadır. Uchida ve ark. diyabetli hastalarda ventilasyon-perfüzyon defektleri olduğunu saptamış, ve bu değişikliklerin kollajen ve elastinin glikolizasyonunun yol açtığı pulmoner mikroanjiyopatiye bağlı olduğunu düşünmüşlerdir (22). Diğer taraftan Fuso ve ark. DLCO ölçümünün pulmoner vasküler hasarın değerlendirilmesinde kullanılabileceğini bildirmişlerdir (23).

Diyabet hastalığı komplikasyonları itibariyle tüm vücut sistemlerini etkilemektedir. Mikrovasküler komplikasyonlardan diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli sebebidir ve kısmen önlenabilir bir mortalite ve morbidite nedenidir; ancak, diyabetik nefropatinin en azından mikrovasküler safhada tespit edilmesi ve agresif koruyucu önlemlerin alınması gerekmektedir (12). Diğer taraftan mikrovasküler komplikasyonların yanısıra makrovasküler komplikasyonlar da önemli yer tutmaktadır ki hızlanmış koroner ateroskleroz önemli bir mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (24). Yukarıda bahsedildiği gibi teorik olarak DLCO diyabete bağlı gelişen pulmoner vasküler hasarın değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir yöntem olarak görünmektedir. Dolayısıyla biz de bu çalışmamızda DLCO'nun diyabet hastalığının pulmoner kapiller yatakta geliştiği düşünülen değişiklikleri gösterebilme

potansiyelini, ve eğer bu değişiklikler ölçülen DLCO düzeyleri ile saptanabiliyorsa, DLCO'nun diyabetik komplikasyonlarının (özellikle diyabetik nefropati) erken tanısında bir belirteç olabilme potansiyelinin bulunup bulunmadığını araştırmak istedik.

DLCO ile diyabet arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar değişik sonuçlar içermektedir. Weir ve ark.

**Resim 1.** Her üç grubun DLCO (%) de erlerinin grafiksel gösterimi

diyabetik mikroanjiyopatisi olan olgularda difüzyon kapasitesinde azalma olduğunu göstermişlerdir (19). Yine aynı şekilde Mori ve ark. mikroanjiyopatisi olan hastalarda ve insülin kullanan hastalarda DLCO'da azalma olduğunu göstermişlerdir (25). Ancak bazı çalışmalarda diyabetli hastalarda diyabet ile DLCO arasında ilişki saptanmamıştır (21, 23). Bizim çalışmamızın diğerlerinden farkı diyabet hastalarında DLCO'da görülmesi muhtemel değişikliklerinin klinik yararının belirlenmesi hususu idi. Bilindiği üzere aşkar proteinüri geliştikten sonra son dönem böbrek yetmezliği kaçınılmaz bir son olarak ortaya çıkmaktadır (12, 24). Bu nedenle biz proteinürisi olmayan diyabetik hastalar ile henüz mikroalbuminüri düzeyindeki hastaları karşılaştırdık. Bu hasta grupları arasında DLCO'da saptanabilecek farklılıkların diyabetik vasküler komplikasyonlar açısından yol gösterici olabileceğini öngördük. Ancak, çalışmamız sonuçlarında DLCO değerlerinin normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hastalar arasında ve kontrollere kıyasla farklılık göstermediğini gördük.

Yukarıda da bahsedildiği üzere DLCO ve diyabet ilişkisi ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar görülmektedir. Bu farklılıkların nedeni olarak öncelikle diyabet hastalığı kişiye ve sreye bağlı olarak oldukça değişkenlik göstermektedir. Bazı hastalarda diyabetik komplikasyonlar erken safhalarda görülürken bazılarında ise komplikasyonlar sınırlı şekilde ortaya çıkmaktadır. Bunun yanısıra komplikasyonların ortaya çıkışında kişinin genetik yapısının yanısıra, diyabet süresi, ilaç kullanımı ve uyumu, kan şekeri kontrolü, beraberindeki komorbid hastalıklar önemli rol oynamaktadır. Dolayısıyla diyabetin vasküler komplikasyonları değerlendirilirken salt diyabet tanısı objektif bir ölçüt olmamaktadır. Bu gibi nedenlerin çalışmalar arasındaki farklı sonuçlara yol açtığını düşünüyoruz. Dolayısıyla biz çalışma grubumuzu oldukça homojen olarak oluşturduk. DLCO'da değişikliğe yol açabilecek durumları bulunan hastalar ekarte edildi ve hasta grupları yaş, cinsiyet, kan basıncı ve VKİ uyumlu olarak dizayn edildi. Bu nedenle çalışma sonuçlarının değerlendirme açısından objektif olduğu kanaatini taşıyoruz. Çalışma sonuçlarımıza göre hasta gruplarımızda DLCO düzeyleri arasında fark olmaması şu nedenlerden kaynaklanabilir: 1) akciğerdeki vasküler değişiklikler mikroalbuminüri safhasında oluşmamaktadır, 2) akciğerde mikrovasküler değişiklikler oluşsa bile bu klinik olarak fonksiyonel değişikliklere yol açmamaktadır, ya da 3) DLCO bu konuda yeterince sensitif bir ölçüm aracı değildir. Bu ihtimallerin her birisinin değeri olmakla birlikte bu hipotezlerin kanıtlanması için post-mortem çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak

fonksiyonel kayba yol açmayan değişiklikler için bu tür çalışmalara gerek olmadığı aşikardır. Sonuç olarak, diyabet komplikasyonlarının başlangıç dönemlerinde, yani böbreklerde mikroalbuminüri gelişmişken, akciğerlerde mikrovasküler değişiklik olduğunu düşünmüyoruz, eğer varsa da bu durum fark edilir fonksiyonel bir kayba yol açmamaktadır ve tedavi gerektirmemektedir. Dolayısıyla, tip 2 diyabetli hastalarda akciğerlerdeki olası alveolokapiller membran etkilenmesinin DLCO (%) ile tespit edilemeyeceğini ve erken vasküler hasarın bir göstergesi olmadığını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF: Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA*. 290: 1884-1890, 2003.
2. Budzikowski A: Obesity, diabetes and hypertension: a growing epidemic. *Cardiol Rev* 20: 9-10, 2003.
3. Boden G: Pathogenesis of type 2 diabetes: insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 30: 801-815, 2001.
4. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, et al: Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for advanced dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res*. 84: 489-497, 1999.
5. Lu M, Kuroki M, Amano S, et al: Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest*. 101: 1219-1224, 1998.
6. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, et al: Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1527-1532, 2003.
7. Kodolova IM, Lysenko IV, Saltykov BB: Change in the lung in diabetes mellitus. *Arkh Pathol*. 44: 35-40, 1982.
8. 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*. 128: 125-131, 1983.
9. Vracko R, Thorning D, Huang TW: Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries: quantitative changes with aging and in diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis*. 120: 973-983, 1973.
10. Crapo RO, Jensen RL, Wanger JS: Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Clin Chest Med*. 22:637-49, 2001.
11. Demir T: Difüzyon testi. *Akciğer Fonksiyon Testleri Fizyolojiden KlinikUygulamaya Kitabında*. Yıldırım N (editör). Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. pp: 146-153, 2004.
12. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*. 352:837-53, 1998.
13. Caner B, Ugur O, Bayraktar M, et al: Impaired lung epithelial permeability in diabetics detected by technetium-99m-DTPA aerosol scintigraphy. *J Nucl Med*. 35:204-6, 1994.

14. Lange P, Groth S, Mortensen J, et al: Diabetes mellitus and ventilatory capacity:a five year follow-up study. *Eur Respir J.* 3:288-92, 1990.
15. Turaçlar UT, Candan F, Sümer H: Tip 2 diyabetik hastalarda solunum fonksiyon testleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 47:54-7, 1999.
16. Primhak RA, Whincup G, Tsanakas JN, Milner RDG: Reduced vitalcapacity in insulin dependent diabetes. *Diabetes.* 1987;36:324-26, 1987.
17. Bell D, Collier A, Matthews DM, et al: Are reduced lung volumes in IDDM due to defect in connective tissue? *Diabetes.* 37:829-31, 1988.
18. Wanke T, Formanek D, Auinger M, et al: Inspiratory muscle performance and pulmonary function changes in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis.* 143:97-100, 1991.
19. Weir DC, Jennings PE, Hendy MS, et al: Transfer factor for carbon monoxide in patients with diabetes with and without microangiopathy. *Thorax.* 43:725-6, 1988.
20. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI: Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 135:223-9, 1987.
21. Ari G, İtil O, Comlekci A, et al: Tip 2 Diabetes Mellituslu hastalarda solunum fonksiyon testi ve inhalasyon perfuzyon sintigrafisi bulgulari. *Toraks Dergisi.* 3:257-265, 2002.
22. Uchida K, Takahashi K, Isogai Y, et al: The findings of ventilation and perfusion scintigrams in patients with diabetes mellitus. *Respir Res.* 7: 345-9, 1988.
23. Fuso L, Cotroneo P, Basso S: Postural variations of pulmonary diffusing capacity in insulin-dependent diabetes mellitus. *Chest.* 110:1009-13, 1996.
24. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M: NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes.* 43:960-7, 1994.
25. Mori H, Okubo M, Okamura M, et al: Abnormalities of pulmonary function in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Internal Medicine.* 31:189-93, 1992.