

**ANNALES
ACADEMIAE MEDICAE
GEDANENSIS
TOM XLII
2 0 1 2
SUPPLEMENT 1**

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Krzysztof Kuziemski

**OCENA CZYNNOŚCI UKŁADU ODDECHOWEGO
U CHORYCH NA CUKRZYCĘ**

Lung function assessment in diabetes mellitus

Rozprawa habilitacyjna

Klinika Alergologii Katedry Pneumonologii i Alergologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem

GDAŃSK 2012

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji Wydawnictw Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

REDAKTOR NACZELNY
EDITOR-IN-CHIEF
Marek Grzybiak

HONOROWY REDAKTOR NACZELNY
HONORARY EDITOR-IN-CHIEF
Stefan Raszeja

KOMITET REDAKCYJNY
EDITORIAL BOARD
z-ca redaktora naczelnego – Adam Szarszewski
sekretarz redakcji – Włodzimierz Kuta
redaktor techniczny – Tadeusz Skowrya
Tomasz Bączek, Zdzisław Bereznowski, Anna Grygorowicz, Andrzej Hellmann,
Jerzy Kuczkowski, Krzysztof Narkiewicz, Michał Obuchowski,
Zbigniew Kmiec, Julian Świerczyński, Aleksandra Żurowska

ADRES REDAKCJI
ADDRESS OF EDITORIAL OFFICE
Annales Academiae Medicae Gedanensis
Zakład Anatomii Klinicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk, Poland
e-mail: annales@gumed.edu.pl

Artykuły opublikowane w Annales Academiae Medicae Gedanensis
są zamieszczane w bazie EMBASE
Articles published in Annales Academiae Medicae Gedanensis are covered
by the Excerpta Medica database (EMBASE)

PL ISSN 0303–4135

Gdański Uniwersytet Medyczny

Praca uzyskała zgodę Niezależnej Komisji
Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych
przy Akademii Medycznej w Gdańsku
(NKEBN/14/2006).

Projekt został sfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki
N N402 592140 oraz jako praca własna W-130

***Pracę dedykuję:
Mojej Żonie, Dzieciom i Rodzicom***

SPIS TREŚCI

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	9
1 WPROWADZENIE.....	11
1.1 Epidemiologia cukrzycy	11
1.2 Przewlekłe powikłania cukrzycy	12
1.3 Molekularne podstawy rozwoju mikroangiopatii cukrzycowej	12
1.4 Histopatologiczne podstawy rozwoju mikroangiopatii płucnej	14
1.5 Badania czynnościowe i obrazowe układu oddechowego u chorych na cukrzycę	17
1.5.1 Spirometria i pletyzmografia całego ciała w ocenie funkcji płuc u chorych na cukrzycę	18
1.5.2 Pomiar pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla w ocenie funkcji płuc u chorych na cukrzycę	18
1.5.3 Test 6-minutowego chodu w ocenie funkcji płuc u chorych na cukrzycę	22
1.5.4 Perfuzyjna tomografia komputerowa w ocenie płuc chorych na cukrzycę	24
1.6 Leczenie cukrzycy insuliną wziewną	25
1.7 Uzasadnienie podjęcia badań	27
2 CEL PRACY	28
2.1 Cel główny	28
2.2 Cele szczegółowe	28
3 MATERIAŁ I METODY	29
3.1 Materiał	29
3.2 Metody	30
3.2.1 Badanie podmiotowe i przedmiotowe	30
3.2.2 Badania biochemiczne krwi i moczu	30
3.2.3 Badania czynnościowe układu oddechowego	31
3.2.4 Test 6-minutowego chodu	33
3.2.5 Perfuzyjna tomografia komputerowa	33
3.2.6 Analiza statystyczna	36

4	WYNIKI	38
4.1	Badana populacja	38
4.2	Charakterystyka kliniczna i biochemiczna badanych grup	38
4.3	Wyniki badań czynnościowych układu oddechowego	43
4.4	Wyniki testu 6-minutowego chodu	57
4.5	Perfuzyjna tomografia komputerowa klatki piersiowej.....	58
4.5.1	Charakterystyka badanej grupy	58
4.5.2	Wyniki badań czynnościowych układu oddechowego oraz 6 minutowego testu chodu u osób z wykonaną perfuzyjną tomografią komputerową.....	60
4.5.3	Wyniki perfuzyjnej tomografii komputerowej w badanych grupach.....	63
4.6	Ocena czułości i swoistości wybranych testów w rozpoznawaniu mikroangiopatii cukrzycowej układu oddechowego.....	64
5	DYSKUSJA.....	68
5.1	Rola badań czynnościowych układu oddechowego u chorych na cukrzycę.....	69
5.1.1	Spirometria i pletyzmografia całego ciała u chorych na cukrzycę.....	69
5.1.2	Pojemność dyfuzyjna płuc u chorych na cukrzycę.....	74
5.1.3	Test 6-minutowego chodu	83
5.2	Rola perfuzyjnej tomografii komputerowej w ocenie płuc u chorych na cukrzycę.....	84
5.2.1	Ograniczenia zastosowania perfuzji płuc u chorych na cukrzycę.....	87
6	PODSUMOWANIE	89
7	WNIOSKI	93
8	PIŚMIENNICTWO.....	94
9	STRESZCZENIE	117
10	SUMMARY.....	121
11	ZAŁĄCZNIKI.....	125

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- AUC – *area under curve* / pole pod krzywą ROC
ADA – American Diabetes Association
ARDS – *acute respiratory distress syndrome* / zespół ostrej niewydolności oddechowej
ATS – American Thoracic Society
BF – *blood flow* / przepływ krwi
BMI – *body mass index* / wskaźnik masy ciała
BV – *blood volume* / objętość krwi
CO – *carbon monoxide* / tlenek węgla
CRP – *C-reactive protein* / białko C-reaktywne
DM – *diabetes mellitus group* / grupa chorych na cukrzycę
DLCO – *lung diffusing capacity for carbon monoxide* / pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla
ERS – European Respiratory Society
FEV1 – *forced expiratory volume in one second* / natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FET – *forced expiratory time* / czas natężonego wydechu
FRC – *functional residual capacity* / czynnościowa pojemność zalegająca
GK – *control group* / grupa kontrolna
GDM – *gestational diabetes mellitus* / cukrzyca ciężarnych
HbA1c – *glycated hemoglobin* / hemoglobina glikowana
HDL – *high density lipoprotein* / lipoproteina wysokiej gęstości
HRCT – *high resolution computed tomography* / tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
IC – *inspiratory capacity* / pojemność wdechowa
IDF – International Diabetes Federation
IL – *interleukin* / interleukina
LDL – *low-density lipoprotein* / lipoproteina niskiej gęstości
MEF_{50%} – *maximal expiratory flow at 50% of FVC* / natężony przepływ wydechowy, gdy 50% FVC pozostało do wydmuchnięcia
MEF_{75-25%} – *maximal expiratory flow 75% –25% of FVC* / maksymalny uśredniony przepływ wydechowy pomiędzy wartościami 75% i 25% FVC, które pozostały do wydmuchnięcia
MTT – *mean transit time* / średni czas przejścia kontrastu przez łożysko naczyniowe
6MWT – *6-minute walking test* / test 6-minutowego chodu
6MWD – *6-minute walking distance* / przebyty dystans w teście 6-minutowego chodu
NAD⁺/NADH – *nicotinamide adenine dinucleotide* / dwunukleotydu nikotynamidoadeninowego

NF – *nodular fibrosis* / zwłóknienie guzkowe
NS – *non significant* / różnica niezamienna statystycznie
PEF – *peak expiratory flow* / szczytowy przepływ wydechowy
POChP – *chronic obstructive pulmonary disease* / przewlekła obturacyjna choroba płuc
pCT – *perfusion chest computed tomography* / perfuzyjna tomografia płuc
PKC – *protein kinase C* / kinaza białkowa C
PS – *permeability surface* / współczynnik przepuszczalności naczyń
PMN – *polymorphonuclear neutrophils* / granulocyty obojętnochłonne
PV – *predicted value* / wartość należąca
Raw_{tot} – *total airway resistance* / całkowity opór oskrzelowy
ROC – *receiver operating characteristic curves* / krzywa ROC
ROI – *regions of interest* / region zainteresowania
RV – *residual volume* / objętość zalegająca
SD – *standard deviation* / odchylenie standardowe
TG – *triglycerides* / trójglicerydy
TGV – *thoracic gas volume* / torakalna objętość gazu
TLC – *total lung capacity* / całkowita pojemność płuc
TNF- α – *tumor necrosis factor alpha* / czynnika martwicy nowotworu
TSP-1 – *trombospondin* / trombospondyna-1
TV – *tidal volume* / objętość oddechowa
VA – *alveolar volume* / objętość pęcherzykowa
VC – *vital capacity* / pojemność życiowa płuc
VEGF – *vascular endothelial growth factor* / naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu
WHO – World Health Organization

1 WPROWADZENIE

1.1 Epidemiologia cukrzycy

Cukrzyca jest schorzeniem metabolicznym, charakteryzującym się przewlekłą hiperglikemią i nieprawidłową przemianą węglowodanów, białek i tłuszczów. Zaburzenie metabolizmu glukozy w organizmie wynika z upośledzonego wydzielania insuliny (niedobór lub brak insuliny), niewłaściwego oddziaływania insuliny na tkanki lub współistnienia obu mechanizmów jednocześnie. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy powoduje, zaburzenie czynności oraz uszkodzenie i niewydolność wielu narządów, w tym szczególnie nerek, narządu wzroku, układu nerwowego, jak również serca i naczyń krwionośnych [261].

Obecnie cukrzyca stanowi istotny problem społeczny, epidemiologiczny i ekonomiczny dotyczący ponad 220 milionów osób na całym świecie [110]. Zalicza się ją do chorób cywilizacyjnych. Badania epidemiologiczne wskazują na systematyczny wzrost zapadalności na cukrzycę na całym świecie. Według danych szacunkowych Międzynarodowej Federacji Cukrzycowej (*International Diabetes Federation*) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (*WHO*) uważa się, że w 2030 roku liczba chorych na cukrzycę przekroczy 439 ml zachorowań, co będzie stanowiło 7,7% całej populacji osób dorosłych (wiek 20-79 lat) [242]. Chorobowość cukrzycy zwiększa się stopniowo we wszystkich grupach wiekowych, w tym szczególnie u osób w wieku średnim. Równocześnie ze zwiększeniem chorobowości stwierdza się zwiększoną liczbę zgonów związanych z przewlekłą hiperglikemią [218]. W 2004 roku odnotowano na całym świecie 3,4 mln zgonów z powodu cukrzycy bądź jej powikłań. Więcej niż 80% zgonów dotyczyło osób w krajach ubogo- lub średnio rozwiniętych [110].

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (*American Diabetes Association, ADA*) wyróżnia się cztery podstawowe typy cukrzycy: cukrzycę typu 1 (*Type 1 diabetes mellitus*), cukrzycę typu 2 (*Type 2 diabetes mellitus*), inne określone typy cukrzycy oraz cukrzycę ciężarnych (*gestational diabetes mellitus, GDM*) [248]. Najczęściej występuje cukrzyca typu 2 [55]. Uważa się, że na tę postać cukrzycy choruje około 90% chorych [110]. Liczba rozpoznań cukrzycy wzrasta z wiekiem. Natomiast cukrzyca typu 1 jest najczęstszą chorobą przewlekłą wieku dziecięcego i młodzieńczego. Choruje na nią około 10% osób w wieku rozwojowym [110].

W Polsce cukrzyca występuje u około 2 mln osób. Cukrzyca typu 1 dotyczy 0,3-0,5% populacji ogólnej, czyli 10% wszystkich zachorowań, natomiast cukrzyca typu 2 – 2,5-4,5% populacji, czyli około 90% wszystkich zachorowań [259]. Odsetek rozpoznanej i leczonej cukrzycy w Polsce stanowi 50–60% wszystkich chorych [259]. Pozostałe osoby mają cukrzycę nierozpoznaną, nie

leczoną lub leczoną nieprawidłowo. Dodatkowo uważa się, że u około 4 mln osób można się spodziewać stanu przedcukrzycowego [47].

Należy podkreślić, że cukrzyca jest równocześnie niezależnym czynnikiem ryzyka śmierci z powodu gruźlicy płuc [197]. Współwystępowanie cukrzycy jest także silnie związane ze wzrostem ryzyka zakażenia układu oddechowego przez różne drobnoustroje, w tym *Staphylococcus aureus* i *Klebsiella sp* [124, 157]. U chorych na cukrzycę częściej w porównaniu z osobami zdrowymi występują zakażenia układu oddechowego spowodowane wirusem grypy i paragrypy [124, 215]. Mechanizm wzrostu podatności na zakażenia dróg oddechowych w cukrzycy jest związany ze zmianami chemotaktycznymi i obniżeniem zdolności fagocytozy przez granulocyty obojętnochłonne [178]. Podkreśla się również, że cukrzyca jest związana ze stopniem ciężkości przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) [292].

1.2 Przewlekłe powikłania cukrzycy

Długotrwała cukrzyca zarówno typu 1, jak i typu 2 wywiera niekorzystny wpływ na wiele narządów w tym na narząd wzroku, nerki, obwodowy układ nerwowy oraz układ sercowo-naczyniowy (powikłania przewlekłe). Zmiany te są określane jako mikroangiopatia i makroangiopatia cukrzycowa [168, 216]. Ponadfizjologiczne stężenia glukozy we krwi niszczą ściany naczyń krwionośnych prowadząc do rozwoju mikroangiopatii naczyniowej. Mikroangiopatia cukrzycowa zaburza czynność i strukturę ściany naczyniowej. W tym procesie dochodzi do uszkodzenia tętniczek (naczynia przedwłosowate), żyłek (naczynia pozawłosowate) oraz sieci naczyń włosowatych wielu narządów. Mikroangiopatia cukrzycowa prowadzi do rozwoju retinopatii, nefropatii oraz neuropatii obwodowej [21, 22, 24]. Powikłania te z kolei mogą prowadzić do utraty wzroku, rozwoju przewlekłej niewydolności nerek oraz zaburzeń czucia [23, 261, 283]. Cukrzyca obecnie jest uznawana za główną przyczynę upośledzenia i utraty wzroku u osób dorosłych, przewlekłej niewydolności nerek i amputacji kończyn dolnych [34, 110]. Choroba ta skraca średni oczekiwany okres życia przeciętnie o 10–15 lat. U chorych na cukrzycę, na skutek powikłań naczyniowych, wcześniej i częściej rozwija się choroba niedokrwienna mięśnia serca, zawał mięśnia serca, udar mózgu oraz miażdżycy tętnic kończyn dolnych [47, 217, 258].

1.3 Molekularne podstawy rozwoju mikroangiopatii cukrzycowej

W rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy istotną rolę odgrywa proces zapalny oraz stres oksydacyjny wywołany przewlekłą hiperglikemią. Utrzymu-

jąca się hiperglikemia indukuje niekorzystne zmiany biochemiczne i metaboliczne w komórkach. W warunkach hiperglikemii dochodzi do zmniejszenia stosunku utlenowanego do zredukowanego dwunukleotydu nikotynamidoadeninowego (*nicotinamide adenine dinucleotide*, $NAD^+/NADH$). Stan ten prowadzi do powstania „metabolicznej hipoksji” [30]. Dodatkowo, w śródbłonku naczyń na skutek nieenzymatycznej glikacji białek i autooksydacji glukozy dochodzi do tworzenia toksycznych anionów nadtlenkowych (O_2^-) (stres oksydacyjny) [87, 243]. Wywołują one zmiany molekularne w komórkach, prowadząc do aktywacji prozapalnych cytokin: IL-1 β (*interleukin*, *IL*), IL-6, IL-8, czynnika martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor alpha*, TNF- α), a także do aktywacji kinazy białkowej C (*protein kinase C*, *PKC*) [196, 272,]. Stres oksydacyjny indukuje zmiany czynnościowe w śródbłonku naczyń krwionośnych. Pobudzony śródbłonek wydziela naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (*vascular endothelial growth factor*, *VEGF*), który jest odpowiedzialny za charakterystyczne dla cukrzycy nowotworzenie naczyń (neowaskularyzacja naczyniowa), zwiększoną przepuszczalność naczyń oraz proliferację komórek śródbłonka [75]. VEGF produkowany jest zarówno w warunkach hiperglikemii jak również w hipoglikemii. Dochodzi ponadto do nasilenia aktywności prozakrzepowej śródbłonka oraz zaburzenia regulacji napięcia ściany naczyniowej, co powoduje upośledzenie przepływu krwi przez naczynia włosowate [41]. Hiperglikemia wpływa także na obniżenie stężenia trombospondyny-1 (*trombospondin*, *TSP-1*) - antagonisty angiogenezy. Obniżenie ekspresji TSP-1 sprzyja rozwojowi miażdżycy [250]. Stale aktywowane czynniki prozapalne prowadzą do wytworzenia i utrwalenia „pamięci metabolicznej” oraz przyspieszonego rozwoju miażdżycy [112, 195]. W rezultacie u chorych na cukrzycę dochodzi do pęknięcia płytek krwi i przyspieszenia rozwoju miażdżycy [188]. Przepływ krwi w obrębie mikrokrążenia jest dodatkowo zaburzony przez zmienione granulocyty obojętnochłonne (*polymorphonuclear neutrophils*, *PMN*). Uważa się, że PMN odgrywają zasadniczą rolę w rozwoju mikroangiopatii cukrzycowej przez wywoływanie zjawiska leukoembolizacji. Na skutek hiperglikemii PMN tracą naturalną zdolność do odkształcania się, przylegają do śródbłonka, co powoduje czopowanie naczyń mikrokrążenia o średnicy poniżej 10 μm [58, 105].

Powstały w ten sposób przewlekły stan zapalny wywołuje uszkodzenie naczyń krwionośnych wielu narządów, w tym również mięszu płuc. Wykładnikiem biochemicznym stanu zapalnego u chorych na cukrzycę z powikłaniami naczyniowymi jest wzrost markerów zapalnych w surowicy. Należą do nich przede wszystkim białko C-reaktywne (*C-reactive protein*, *CRP*) oraz fibrynogen [45, 64, 199]. W wielu badaniach potwierdzono ścisłą zależność pomiędzy wzrostem stężenia CRP i fibrynogenu a rozwojem powikłań mikroangiopatycznych u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 [118, 225, 237, 238]. Dodatkowo wykazano, że wzrost stężenia CRP w surowicy u chorych na cukrzycę może być zależny także od wskaźnika masy ciała (*body mass index*, *BMI*), stężenia hemo-

globiny glikowanej (*glycated hemoglobin, HbA1c*), płci żeńskiej oraz współistniejących schorzeń układu sercowo-naczyniowego [33, 131].

1.4 Histopatologiczne podstawy rozwoju mikroangiopatii płucnej

W płucach jest około 300 mln pęcherzyków płucnych, które stanowią zasadniczy element wymiany gazowej. Pęcherzyki płucne, o średnicy 200 μm , są oddzielone od siebie przegrodami międzypęcherzykowymi (przegrody pęcherzykowo-włosniczkowe). Tętnica płucna dzieli się dychotomicznie na 27-28 generacji. Ostatni podział daje początek rozległej sieci naczyń włosowatych [278]. Zasadniczy składnik przegród poza tkanką łączną luźną stanowią także naczynia włosowate. Sieć naczyń włosowatych tworzy łączną powierzchnię 130 m^2 [280]. Tętniczki płucne w przegrodach międzypęcherzykowych tworzą sieć krótkich naczyń włosowatych o długości 10-15 μm . Naczynia włosowate znajdujące się w przegrodach mają średnicę 8-10 μm [280]. Po przejściu wokół pęcherzyków łączą się w małe żyły uchodzące do żył płacikowych. Żyły płacikowe dają początek żyłom płatowym. W warunkach fizjologicznych przegroda pęcherzykowo-włosniczkowa ma grubość 1,6-1,8 μm [279]. W skład prawidłowej przegrody wchodzi następujące elementy morfotyczne:

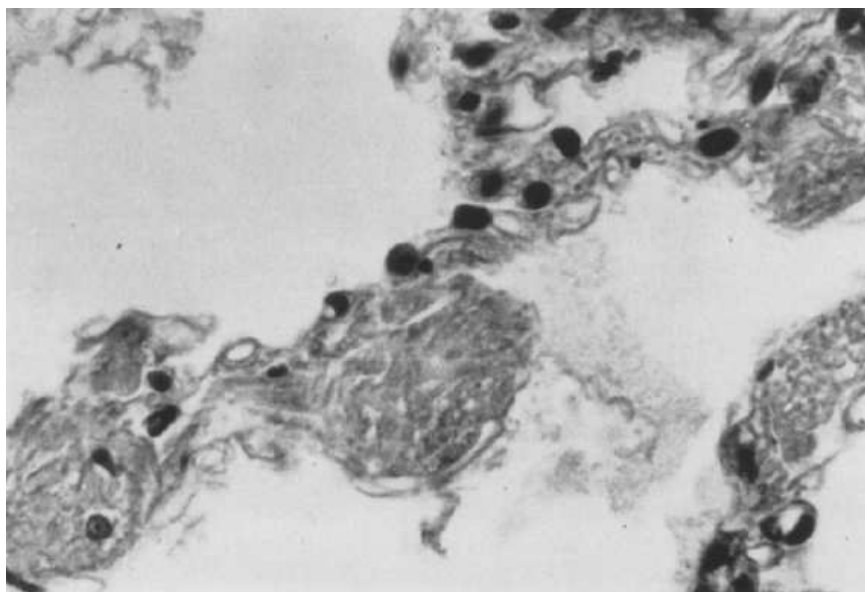
- Surfaktant
- Cytoplazma pneumocytów typu I
- Błona podstawna nabłonka pęcherzykowego
- Błona podstawna śródbłónka
- Cytoplazma komórek śródbłónka wyściełającego naczynia włosowate

Mikroangiopatie, w szczególności retinopatia, nefropatia i neuropatia są dobrze poznanymi późnymi powikłaniami cukrzycy [3, 23 121, 137, 195]. Mało znany, ale najpewniej istotny pozostaje wpływ zaburzeń metabolizmu glukozy na stan czynnościowy układu oddechowego (mikroangiopatia płucna). W dostępnym piśmiennictwie niewiele jest prac dotyczących wpływu cukrzycy na morfologiczną strukturę miąższu i naczyń płucnych. Wynika to z trudności w przeżyciowym pobraniu materiału do badań histopatologicznych ukierunkowanych wyłącznie na rozpoznanie cukrzycowej mikroangiopatii płucnej. Próbkę materiału pobrane w rutynowy sposób podczas biopsji przezoskrzelowej są niemiarodajne do pełnej oceny wpływu cukrzycy na miąższ i naczynia płucne [48]. Z tego względu większość danych dotyczących cukrzycowej mikroangiopatii płucnej pochodzi z doświadczeń na zwierzętach lub autopsyjnych od ludzi zmarłych z różnych przyczyn. Badania doświadczalne na zwierzętach oraz autopsyjne u ludzi chorych na cukrzycę wykazały, że płuca wraz z rozległą, gęstą siecią naczyń są również narządem podlegającym zmianom pod wpływem hiperglikemii

[128, 139, 208]. W mięszu i mikrokrazeniu płucnym u chorych na cukrzycę wykazano istotne różnice histopatologiczne w porównaniu do osób bez cukrzycy [73, 174, 273, 277, 285]:

1. Pogrubienie ściany pęcherzyków płucnych wywołane wzrostem ilości kolagenu i elastyny,
2. Pogrubienie blaszki podstawnej pęcherzyków płucnych, prowadzące do zmniejszenia elastyczności mięszu płuc,
3. Pogrubienie blaszki podstawnej naczyń włosowatych (rozrost fibroblastów) i śródbłónka naczyń oraz wzrostu gęstości mikronaczyń płucnych.
4. Zwłóknienie guzkowe (*nodular fibrosis, NF*) – swoiste złogi kolagenu o charakterze guzków zlokalizowane w ścianach pęcherzyków płucnych.

NF jest swoistym typem odkładania kolagenu w ścianie pęcherzyków płucnych. Złogi kolagenu tego typu stwierdzone są jedynie u chorych na cukrzycę [73]. Przykładowy obraz mikroskopowy tego rodzaju zmian przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Zwłóknienie guzkowe w ścianie pęcherzyków płucnych u chorego na cukrzycę. Barwienie hematoksyliną i eozyną, powiększenie x450 [73]. Za zgodą wydawcy

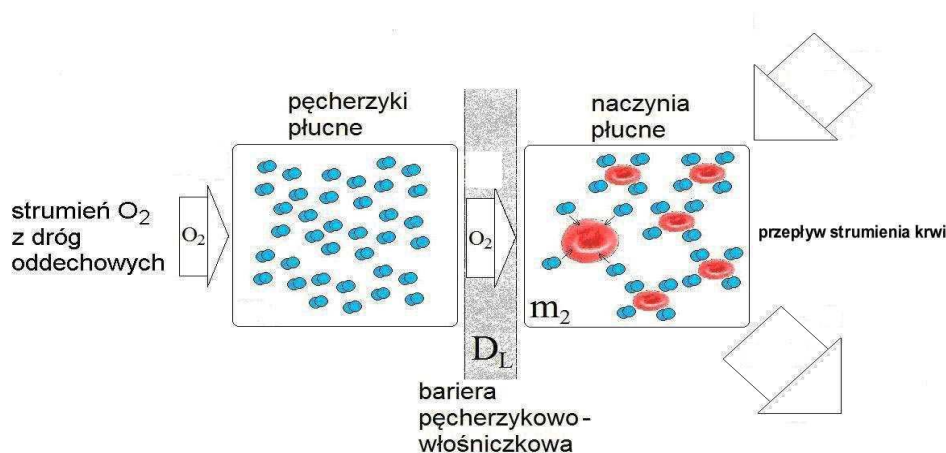
Figure 1. Nodular fibrosis in the alveolar walls in a diabetes mellitus patient. Haematoxylin and eosin stain, x450 [73]. With the consent of the publisher

Wykazano zależność pomiędzy czasem trwania cukrzycy, wiekiem chorych i nasileniem mikroangiopatii w nerkach (nefropatia cukrzycowa) oraz w siatkówce (retinopatia) [195, 266]. Zależności takiej nie udało się dotychczas potwier-

dzić w przypadku zmian w płucach [273]. Po części może to wynikać z różnego ciśnienia przepływu krwi przez płuca i nerki [285].

W krążeniu płucnym znajduje się około 350 ml krwi/m² powierzchni ciała. Z tej objętości jedynie 75 ml znajduje się w naczyniach włosowatych [184]. Średni czas przejścia erytrocytów przez strefę wymiany gazowej wynosi 0,75-1 s [222]. W tym czasie krew opływa 2-3 pęcherzyki płucne [222]. U osób zdrowych, tlen uzyskuje równowagę dyfuzyjną w czasie krótszym niż 0,25 s. Oznacza to, że hemoglobina w tym czasie wiąże maksymalną ilość tlenu. Pozostały czas, około 0,5 s jest fizjologicznym zapasem, który zapewnia prawidłową saturację hemoglobiny w niekorzystnych warunkach fizjologicznych (np. stany chorobowe wpływające na barierę pęcherzykowo-włośniczkową w płucach) [222]. W przypadku uszkodzenia bariery pęcherzykowo-włośniczkowej dochodzi do upośledzenia utlenowania krwi tętniczej.

Zmiany w przebiegu cukrzycy prowadzą do uszkodzenia bariery pęcherzykowo-włośniczkowej w płucach, co jest jednym z wielu narządowych powikłań cukrzycy [277]. Schematyczny przebieg dyfuzji przez barierę pęcherzykowo-włośniczkową przedstawiono na rycinie 2. W wyniku nieprawidłowości dochodzi do wydłużenia drogi i czasu wymiany gazowej pomiędzy pęcherzykami płucnymi a erytrocytami w naczyniach okalających. Skutkiem pogrubienia bariery pęcherzykowo-włośniczkowej jest także obniżenie saturacji krwinek opływających pęcherzyki płucne. Uszkodzenie bariery pęcherzykowej-włośniczkowej i obniżenie pojemności oraz przepływów płucnych przy już istniejących innych powikłaniach cukrzycy może dodatkowo niekorzystnie wpływać na stan funkcjonalny organizmu. Może to z kolei prowadzić do pogłębienia niewydolności nie tylko układu oddechowego, ale wtórnie także niewydolności układu krążenia [92].



Rycina 2. Model drogi dyfuzji tlenu przez barierę pęcherzykowo-włośniczkową w pęcherzykach płucnych

Figure 2. The model of oxygen diffusion through broncho-alveolar barrier in lungs

1.5 Badania czynnościowe i obrazowe układu oddechowego u chorych na cukrzycę

Związek pomiędzy pogorszeniem czynności płuc a cukrzycą jest szeroko dyskutowany od wielu lat [7, 107, 108, 147]. Częstość występowania mikroangiopatii płucnej wśród chorych na cukrzycę jest trudna do oszacowania. W dostępnym piśmiennictwie brak jest tego typu danych. Ze względu na dużą rezerwę fizjologiczną, dysfunkcja płuc u chorych na cukrzycę z reguły pozostaje bezobjawowa. Poza stopniowym obniżaniem wartości funkcji płuc nie występują charakterystyczne objawy kliniczne stwierdzone w nefropatii lub retinopatii. Stwierdzono natomiast, że uszkodzenie płuc w przebiegu powikłań cukrzycy może być niezależnym czynnikiem ryzyka znieczulenia podczas zabiegów operacyjnych [204].

Do nieinwazyjnych metod wykrywania mikroangiopatii płucnej można zaliczyć spirometrię, pletyzmografię całego ciała oraz pomiar pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (*lung diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO*) [7, 88, 107, 108, 270].

1.5.1 Spirometria i pletyzmografia całego ciała w ocenie funkcji płuc u chorych na cukrzycę

Wydaje się, że zastosowanie jednorazowego pomiaru spirometrycznego jest mało czułe dla rozpoznania płucnych powikłań cukrzycy [127]. Lepsze rezultaty daje pomiar wartości spirometrycznych w dłuższych odstępach czasu. W długotrwałej obserwacji wykazano obniżenie wartości FEV1 (*forced expiratory volume in one second, FEV1*) oraz FVC (*forced vital capacity, FVC*) u chorych na cukrzycę [133]. Davis i wsp. [50] dokonali oceny wpływu kontroli objawów cukrzycy na wartość FEV1 i FVC. Wykazano znamienne obniżenie FEV1 w grupie chorych na cukrzycę w porównaniu ze zdrowymi, niepalącymi osobami z grupy kontrolnej. Równocześnie stwierdzono, że obniżenie FEV1 o 10% jest niezależnym czynnikiem zwiększonej śmiertelności w badanej grupie chorych. Powyższe obserwacje znalazły potwierdzenie w badaniu *The Normative Aging Study* [163]. Udowodniono, że mężczyźni z predyspozycją do rozwoju cukrzycy lub rozwiniętą cukrzycą mieli zmniejszone wartości FEV1 i FVC w okresie poprzedzającym rozwój cukrzycy oraz w czasie jej trwania w porównaniu do grupy kontrolnej. Podobne zależności znaleziono w prospektywnym badaniu ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*) [289]. Populację badaną stanowiło 1100 chorych na cukrzycę typu 2. Grupę kontrolną stanowiło 10162 zdrowych osób w średnim wieku. Podczas trzyletniego okresu obserwacji wykazano znamienne obniżenie FVC u chorych na cukrzycę w porównaniu do grupy kontrolnej (64 vs 58 ml/rok, $p=0,01$). Obniżenie wartości FVC także wiąże się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności u osób ze współistniejącym zespołem metabolicznym [156]. Ostatnio Borst [268] przedstawił metaanalizę 40 prac opisujących funkcję płuc u 3.182 chorych na cukrzycę i 27.080 zdrowych osób. Na podstawie przeglądu literatury stwierdzono, że cukrzyca jest związana z łagodnym, choć znamionym upośledzeniem funkcji płuc o charakterze restrykcji.

Z drugiej strony w dostępnym piśmiennictwie brak jest wiarygodnych danych odnośnie zastosowania pletyzmografii całego ciała do oceny czynności układu oddechowego u chorych na cukrzycę. Wydaje się, że pomiary całkowitej pojemności płuc (*total lung capacity, TLC*), czynnościowej pojemności zalegającej (*functional residual capacity, FRC*), objętości zalegającej (*residual volume, RV*) i oporów oskrzelowych (*total airway resistance, Raw_{tot}*) mogą mieć istotne znaczenie w ocenie układu oddechowego w tej grupie chorych, jednak dane na ten temat są skąpe [132, 155].

1.5.2 Pomiar pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla w ocenie funkcji płuc u chorych na cukrzycę

Spirometria oraz pletyzmografia pozwalają ocenić objętości i pojemności w układzie oddechowym. Oceniają również opory w drogach oddechowych. Jed-

nak badania te nie określają czy wymiana gazowa w płucach zachodzi w prawidłowy sposób [144]. W tym celu konieczne jest wykonanie pomiaru DLCO oraz badania gazów krwi tętniczej lub arterializowanej [111]. Obecnie saturacja krwi tętniczej jest powszechnie oznaczana nieinwazyjnie za pomocą pulsooksymetru [39]. Do oceny DLCO wykorzystuje się tlenek węgla (*carbon monoxide, CO*), który ma 210 razy większe powinowactwo do hemoglobiny niż tlen [144]. Pomiar DLCO został wprowadzony po raz pierwszy przez Marie i Augusta Krogh w 1909 roku [142]. Jednak dopiero w 1957 opisano pierwszą metodę standaryzacji tego badania [194].

Pojemność dyfuzyjną płuc określa się jako ilość gazu (tlenu, tlenku węgla, tlenku azotu), przechodzącą przez barierę pęcherzykowo-włośniczkową w jednostce czasu przy zróżnicowanym ciśnieniu parcjalnym badanego gazu we włośniczkach i pęcherzykach płucnych. W procesie dyfuzji zachodzą dwa równoległe procesy: dyfuzja przez barierę pęcherzykowo-włośniczkową (komponent membranowy) oraz wiązanie się hemoglobiny z CO (komponent naczyniowy) [111]. Przebieg dyfuzji wyraża się następującym równaniem Roughtona-Forstera [79, 222]:

$$1/\text{DLCO} = 1/\text{Dm} + 1/\theta \cdot \text{Qc}$$

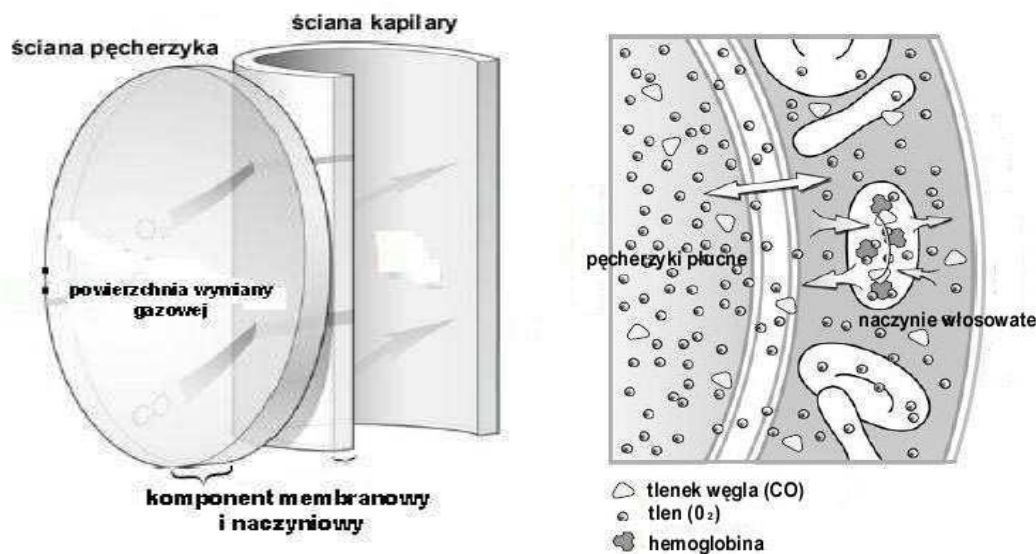
gdzie:

θ – szybkość wiązania CO z hemoglobina, zależna od hematokrytu i stężenia tlenu w powietrzu pęcherzykowym

Qc – objętość krwi w kapilarach (ml)

Dm – dyfuzja przez barierę pęcherzykowo-włośniczkową (komponent membranowy)

Schematycznie przebieg procesu dyfuzji wewnątrz pęcherzyków płucnych przedstawiono na rycinie 3.



Rycina 3. Schemat transferu i połączenia się tlenku węgla i tlenu z pęcherzyka płucnego przez barierę do światła naczynia [99]. Za zgodą wydawcy

Figure 3. The transfer of carbon monoxide and oxygen from the alveolus across the alveolar-capillary membrane and the reaction with hemoglobin [99]. With the consent of the publisher

Wartość DLCO jest ściśle zależna od wieku, płci, wzrostu, aktualnego stężenia hemoglobiny, masy mięśniowej, palenia tytoniu, wysiłku fizycznego, schorzeń współistniejących [99, 223]. Wynik DLCO, tak jak innych badań czynnościowych układu oddechowego w dużej mierze zależy także od prawidłowego wykonania badania umożliwiającego uzyskanie powtarzalnych wyników. Szczególnie podczas wykonywania kolejnych pomiarów DLCO może istnieć rozbieżność uzyskanych wyników [61, 211]. Wartość należąca DLCO wynosi od 20 do 40 ml/min/mmHg [120, 169]. Podczas pomiaru wykorzystuje się mieszaninę powietrza z minimalnym dodatkiem gazów znacznikowych (0,2-0,3% CO, 8-10% He). Hel zawarty w mieszaninie gazów jest niezbędny do oznaczenia objętości pęcherzykowej (*alveolar volume, VA*). Określenie VA jest istotne dla prawidłowej interpretacji badania oraz wyliczenia współczynnika dyfuzji (KCO). KCO definiuje się jako zdolność dyfuzji CO na litr dostępnej do wymiany gazowej objętości pęcherzyków płucnych ($KCO = DLCO/VA$) [46, 122]. U zdrowych osób VA jest zbliżona do całkowitej pojemności życiowej płuc (TLC) [120, 169].

Zmiany w naczyniach i ścianie pęcherzyków płucnych prowadzące do ich przebudowy mogą znacznie zmniejszać pojemność dyfuzyjną płuc. Takie zmiany stwierdza się m.in. w zapaleniach naczyń płucnych oraz chorobach tkanki łącznej z zajęciem miększu płuc [140]. Uszkodzenie bariery pęcherzykowo-włośniczkowej jest również istotą płucnych powikłań cukrzycy. Z tego względu pomiar DLCO może mieć większe praktyczne znaczenie w ocenie uszkodzenia

płuc w przebiegu cukrzycy [94]. Pierwsze tego rodzaju badanie w grupie chorych na cukrzycę zostało przeprowadzone w 1976 przez Schuyler i wsp. [239, 240]. Jednak Schernthaner i wsp. w badaniu opublikowanym w tym samym czasie i w podobnej grupie chorych, nie potwierdzili istnienia zaburzeń dyfuzji u młodych chorych na cukrzycę [232]. W późniejszych latach przedstawiono kolejne dowody potwierdzające uszkodzenie bariery pęcherzykowo-włośniczkowej w płucach chorych na cukrzycę. Sandler i wsp. [228] w grupie 22 młodych, niepalących chorych na cukrzycę insulinozależną stwierdzili znamienne obniżenie DLCO/VA. W opinii autorów było to spowodowane mniejszą objętością krwi włośniczkowej w cukrzycowo zmienionych naczyniach włosowatych płuc. Podobne rezultaty uzyskano również u dzieci i dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 [26, 271]. U dzieci z niedostateczną kontrolą glikemii wykazano obniżenie wartości DLCO/VA w porównaniu do dzieci bez tego schorzenia. Natomiast nie znaleziono istotnych różnic pomiędzy wartościami FVC i FEV1 w obu grupach. Obniżenie DLCO u dzieci chorych na cukrzycę było bezpośrednio związane ze złą kontrolą tego schorzenia [271]. Fuso i wsp. [80] dodatkowo zwrócili uwagę na nowy fakt w badaniach czynnościowych u chorych na cukrzycę. Stwierdzili, że w tej grupie chorych następuje obniżenie DLCO w pozycji leżącej na plecach w porównaniu do pomiarów wykonanych w pozycji siedzącej. Takich zmian nie stwierdza się u osób zdrowych. Przeciwnie, wykazano, że u osób zdrowych DLCO wzrasta w pozycji leżącej na plecach. Również badania własne [143] wykazały obniżenie DLCO u chorych na cukrzycę w zależności od pozycji, w której wykonuje się badanie. Wartość DLCO/VA (bezwzględna i względna) była znacząco niższa u chorych na cukrzycę w pozycji na plecach oraz na brzuchu. Dodatkowo chorzy na cukrzycę mieli podwyższone stężenie CRP oraz HbA1c w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wydaje się, że przyczyną obniżenia DLCO w pozycji leżącej są opisane wyżej zmiany strukturalne naczyń włosowatych w mięszu płuc oraz pogrubienie ścian pęcherzyków płucnych. Ten mechanizm powoduje wydłużenie odległości dla dyfundującego gazu pomiędzy pęcherzykiem płucnym a kapilarami [256]. Zmiana pozycji ciała ze stojącej na leżącą prowadzi do zmniejszenia objętości napływającej krwi do włośniczek płucnych [27]. Drugim elementem wpływającym na obniżenie DLCO u chorych na cukrzycę w pozycji leżącej jest upośledzenie dyfuzji przez pogrubioną ścianę pęcherzyków płucnych. U osób zdrowych bez zaburzeń czynnościowych w mięszu płuc, zmiana pozycji ciała nie ma wpływu na objętość krwi znajdującej się we włośniczkach krążenia płucnego. U tych osób stwierdza się podobne wartości DLCO w pozycji leżącej i stojącej, a nawet podwyższenie DLCO w pozycji leżącej. Można to tłumaczyć rozszerzeniem łożyska mikrokrażenia płucnego w pozycji leżącej [36, 230].

Wykazano również istotny wpływ cukrzycy na osłabienie siły i wytrzymałości mięśni oddechowych w tym przede wszystkim przepony [275]. Schorzenie to wpływa także niekorzystnie na strukturę kolagenu w mięszu płuc i chrząstkach szkieletu kostnego klatki piersiowej [170]. Zmiany te prowadzą do zmniejszenia

ruchomości klatki piersiowej [234]. Istotą cukrzycy jest również uszkodzenie układu autonomicznego praktycznie wszystkich narządów, w tym również płuc. Wykazano, że u chorych na cukrzycę dochodzi do dysfunkcji układu cholinergicznego [207] oraz odnerwienia adrenergicznego płuc [113]. Proces ten jest jednym z wykładników neuropatii cukrzycowej. Można przypuszczać, że zmiany w mięśniach oddechowych (przepona), uszkodzenie szkieletu chrzęstnego klatki piersiowej oraz zaburzenie funkcjonowania układu wegetatywnego w cukrzycy mogą istotnie pogarszać parametry funkcji płuc u cukrzyków.

1.5.3 Test 6-minutowego chodu w ocenie funkcji płuc u chorych na cukrzycę

Test 6-minutowego chodu (*6-minute walking test*, 6MWT) jest prostym, akceptowanym przez chorych badaniem określającym wydolność wysiłkową [8]. 6MWT najczęściej stosuje się do określania wydolności wysiłkowej w chorobach układu oddechowego i krążenia w stadium umiarkowanym i ciężkim [8, 32, 70, 95, 162, 202,]. Test polega na pomiarze dystansu chodu w czasie 6 minut (*6-minute walking distance*, 6MWD). Szybkość chodu zależy od samego pacjenta. W zależności od potrzeby test wykonuje się jednorazowo (pojedynczy pomiar) lub przed i po okresie leczenia (pomiar powtarzany wielokrotnie). 6MWT pozwala określić submaksymalną wydolność wysiłkową chorych, która odpowiada możliwości wykonania czynności dnia codziennego. Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Płuc (*American Thoracic Society*, ATS) wskazania do wykonania 6MWT można podzielić na 3 grupy [8]:

- 1) ocena stanu czynnościowego organizmu (pojedynczy pomiar) (mukowiscydoza, POChP, choroby serca i naczyń obwodowych, fibromialgia, podeszły wiek),
- 2) ocena rokowania i zgonu (niewydolność serca, POChP, pierwotne nadciśnienie płucne, śródmiąższowe choroby płuc).
- 3) ocena wpływu leczenia chorób układu oddechowego i krążenia (ocena wyników przed i po leczeniu, np. po przeszczepie płuc, resekcji miąższu płuc, operacji zmniejszenia objętości płuc, rehabilitacji oddechowej, w przypadku przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), nadciśnienia płucnego, niewydolności serca),

Zgodnie z wytycznymi ATS [8] przed i po teście chodu wykonuje się pomiar ciśnienia tętniczego oraz ocenia się nasilenie duszności w skali Borga. Wysycenie krwi tlenem oraz tętno są rejestrowane za pomocą pulsoksymetru w sposób ciągły. U osób, które nigdy wcześniej nie wykonywały tego testu należy przeprowadzić test próbny celem wykluczenia efektu nauki.

6MWT jest prosty, tani i łatwy do przeprowadzenia w warunkach ambulatoryjnych. Bezwzględny przeciwwskazaniem do jego wykonania jest niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego przebyty w ostatnim miesiącu.

Względne przeciwwskazania to spoczynkowa tachykardia powyżej 120/min oraz ciśnienie tętnicze skurczowe > 180 mmHg i/lub rozkurczowe > 100 mmHg, a także zaburzenia chodu [8].

Interpretując wynik 6MWT należy brać pod uwagę następujące czynniki:

1. Zależne od techniki testu: długość odcinka prostego, liczba wcześniej wykonanych testów
2. Zależne od osoby badanej: wiek, płeć, wzrost, masa ciała.

Wartość należną 6MWD (dystans) i dolną granicę odległości dla osób zdrowych można wyliczyć indywidualnie z wzorów opracowanych przez Enrighta [67].

Mężczyźni:

$$\text{wartość należna (m)} = (7,57 \times \text{wzrost}) - (5,02 \times \text{wiek}) - (1,76 \times \text{masa ciała}) - 309$$

dolna granica normy (m) = wartość należna – 153
gdzie: wzrost (cm), wiek (lata), masa ciała (kg)

Kobiety:

$$\text{wartość należna [m]} = (2,11 \times \text{wzrost}) - (2,29 \times \text{masa ciała}) - (5,78 \times \text{wiek}) + 667$$

dolna granica normy (m) = wartość należna – 139
gdzie: wzrost (cm), wiek (lata), masa ciała (kg)

Wynik testu wyraża się jako wartość bezwzględną w metrach. Podstawowym ocenianym wskaźnikiem jest 6MWD. U osób zdrowych 6MWD jest zależny od wieku i masy ciała. U mężczyzn wynosi 580-630 m [8, 186, 252], u kobiet – ok. 500 m [8, 186]. U chorych na POChP za klinicznie istotną zmianę 6MWD przyjmuje się 70 m. U chorych na niewydolność krążenia wykazano, że zmiana 6MWD o więcej niż 43 m wiąże się z kliniczną poprawą stanu zdrowia.

Cooper [44] w 1968 roku po raz pierwszy w praktyce klinicznej zastosował test 12 minutowego chodu do oceny wydolności fizycznej. Początkowo test chodu był stosowany tylko u chorych na POChP [176]. Następnie stwierdzono, że ograniczenia czasu trwania testu do 6 minut nie wpływa istotnie na użyteczność testu [32]. W dalszej kolejności wprowadzono test do oceny wydolności wysiłkowej u chorych na przewlekłą niewydolność serca [162, 214]. Użyteczność 6MWT wynika z jego istotnego związku z obciążeniem, częstością akcji serca, saturacją krwi tlenem oraz dusznością powysiłkową w porównaniu z testami wysiłkowymi na ergometrze rowerowym i bieżnią u osób dorosłych w średnim wieku [18, 103, 151, 246] oraz osób starszych [187]. Stwierdzono również, że 6MWT u osób starszych w wieku ≥ 68 lat dobrze koreluje z wieloma cechami i

współistniejącymi schorzeniami [66]. Do czynników, które istotnie wpływały na skrócenie 6MWD u obydwu płci należały: starszy wiek, większa masa ciała i obwód brzucha, mniejsza siła mięśniowa, objawy depresyjne, choroby stawów, choroba wieńcowa, udar mózgu, cukrzyca, niższe wykształcenie, rasa (nie kaukaska), stałe przyjmowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, wyższe stężenia fibrynogenu i leukocytoza [66]. U kobiet na skrócenie 6MWD wpływały także: niskie wartości FEV1, rozkurczowe ciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie CRP w surowicy. Ponadto u mężczyzn na pogorszenie wyników miało wpływ przyjmowanie pochodnych naparstnicy.

Warunki wykonania 6MWT są zbliżone do warunków naturalnych, w jakich pokonuje się obciążenie fizyczne. Zwiększa to przydatność tego testu w badaniach masowych [187]. Test wykonuje się podczas normalnego chodu na odpowiednio długim korytarzu w szpitalu lub przychodni. Podczas wykonywania tego samego testu na bieżni osoba badana zużywa więcej energii na wykonanie tej samej pracy [96]. Wysiłek na bieżni ogranicza swobodę i wymusza koordynację ruchów szczególnie u osób starszych i otyłych [171].

1.5.4 Perfuzyjna tomografia komputerowa w ocenie płuc chorych na cukrzycę

Perfuzyjna tomografia komputerowa (*perfusion computed tomography, pCT*) jest stosunkowo nową metodą diagnostyczną, umożliwiającą obrazowanie hemodynamiki tkanek i narządów. Jej celem jest ilościowa lub porównawcza ocena parametrów przepływu krwi przez tkanki lub narządy. pCT jest nieinwazyjną, czułą metodą obrazowania, pozwalającą na ilościową ocenę krążenia. Oceny dokonuje się poprzez określenie zmian gęstości tkankowej podczas przepływu środka kontrastującego przez łożysko naczyniowe badanych struktur (np. płuc, mózgu) [101]. Do wykonania pCT wymagane jest podanie jodowego środka kontrastowego. W uzyskanych wynikach ocenia się cztery podstawowe parametry miejscowej perfuzji: objętość krwi (*blood volume, BV*), przepływ krwi (*blood flow, BF*), średni czas przejścia (*mean transit time, MTT*) oraz współczynnik przepuszczalności naczyń (*permeability surface, PS*) [192]. pCT znalazła zastosowanie przede wszystkim w diagnostyce i monitorowaniu chorych z udarem niedokrwiennym mózgu [101, 219, 288]. Może być również stosowana w badaniu innych narządów wewnętrznych takich jak płuca, wątroba, trzustka czy nerki [20, 62].

Obecnie ze względu na szerokie zastosowanie perfuzyjnego TK klatki piersiowej istnieją nowe możliwości obrazowania małych naczyń płucnych i miąższu płuc. Wydaje się, że tego rodzaju badanie może znaleźć również zastosowanie w diagnostyce mikroangiopatii płucnej. W dostępnym piśmiennictwie, z komputerowej bazy danych MEDLINE, brak jest danych dotyczących zastosowania wielorzędowych tomografów komputerowych i badań pCT do rozpozna-

wania mikroangiopatii płucnej u chorych na cukrzycę. Dostępne dane z tego zakresu dotyczą zagadnień pokrewnych, niezwiązanych ściśle z cukrzycową mikroangiopatią płucną [102, 123, 203]. Miles [181] wskazuje na wzrost *BF*, *BV* i *PS* oraz spadek *MTT* jako wyznaczników zmian nowotworowych, co jest następstwem zwiększonej gęstości i przepuszczalności naczyń na skutek nieprawidłowej angiogenezy. Wydaje się, że w tym przypadku szczególnego znaczenia nabiera wzrost *PS*. Jest on wskaźnikiem uszkodzenia i wzrostu przepuszczalności znacznika (środka kontrastowego) przez nieprawidłowe naczynia krwionośne. Natomiast wartość *PS* w zdrowym mięszu pozostaje niezmienną [179].

Powszechnie wiadomo, że mikroangiopatia płucna związana jest z nieprawidłową budową naczyń mikrokrażenia płucnego [88, 174]. Ostatnio Kuziemski [145] przedstawił pracę oceniającą zmiany perfuzji mięszu płuc u chorych na cukrzycę. Jest to pierwsze w literaturze tego typu badanie, opisujące zaburzenia perfuzji w mięszu płuc u chorych na cukrzycę. Oceniano wybrane parametry perfuzji: *BF*, *BV*, *PS* oraz *MTT*. W opisywanej grupie chorych na cukrzycę wartości *BF*, *BV*, *PS* z wyjątkiem *MTT* były istotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Fakt ten może mieć znaczenie praktyczne w ocenie mięszu płuc u chorych na cukrzycę. Co więcej może stanowić dodatkowe potwierdzenie rozpoznania mikroangiopatii płucnej w tej grupie chorych.

Należy zwrócić uwagę, że istnieją obszary mięszu płuc, które stanowią anatomiczną i czynnościową przestrzeń martwą. W tej przestrzeni pęcherzyki płucne oraz otaczające je naczynia pozostają fizjologicznie nieczynne. Część naczyń jest rekrutowana dopiero na skutek dodatkowych czynników np. wysiłku fizycznego, przewlekłej choroby płuc lub serca [2, 12]. Analogicznie, na skutek postępu cukrzycy i stopniowego rozwoju mikroangiopatii płucnej dochodzi do rekrutacji nieczynnych naczyń płucnych. Prowadzi to do minimalizowania zaburzeń wentylacyjnych. Jednakże uszkodzone naczynia pozostają w mięszu i funkcjonują w zmieniony sposób stanowiąc drogę dla ucieczki kontrastu z przestrzeni wewnątrznacyniowej.

Otyłość i miażdżycza naczyń związana z cukrzycą jest dodatkowym czynnikiem, który wpływa niekorzystnie na stan czynnościowy układu krążeniowo-oddechowego [86, 241]. Czynniki te powodują wzrost ciśnienia tętniczego, akcji serca oraz oporu naczyniowego, co z kolei prowadzi do zwiększonego przepływu krwi przez naczynia płucne. Ten mechanizm może również wpływać niwelując na spodziewane zaburzenia dyfuzji w mięszu płuc.

1.6 Leczenie cukrzycy insuliną wziewną

Leonard Thompson, 14 letni chłopiec otrzymał pierwszą w świecie iniekcję insuliny (wyciąg trzustkowy). Zabieg ten został wykonany 23 stycznia 1922 roku w Kanadzie [10]. Dwa lata później podjęto pierwszą nieskuteczną próbę leczenia insuliną podaną drogą wziewną [81]. Dopiero w latach 70-tych poczyniono dalsze udokumentowane badania nad podawaniem insuliny za pomocą

inhalacji. Badanie było przeprowadzone na królikach, a efekt hipoglikemiczny insuliny był ograniczony przez jej słabą biodostępność [286]. Badania kliniczne potwierdziły skuteczność hipoglikemiczną insuliny wziewnej zarówno u chorych na cukrzycę typu 1 jak i typu 2 [52, 85, 104, 213]. Jednakże podawanie insuliny do dróg oddechowych jest ograniczone przez jej zmienną biodostępność, możliwe działania niepożądane oraz nieporęczne urządzenia dostarczające insulinę do płuc. Biodostępność waha się od 7 do 46% w zależności od drogi i sposobu podawania insuliny do układu oddechowego [40, 59, 77, 100, 117, 153]. Mimo dużej skuteczności nie ma do tej pory wieloletnich badań nad bezpieczeństwem leczenia wziewnymi preparatami insuliny. W ostatnich latach próbowano wprowadzić do powszechnego użycia nowe sposoby podawania insuliny - inhalatory insuliny wziewnej [5, 104, 221]. Insulina wziewna została zaaprobowana wyłącznie dla chorych dorosłych z cukrzycą typu 1 lub typu 2 [158]. Liu i wsp. [165] stwierdził w badaniu trwającym 31 tygodni, że podawanie wziewne insuliny nie wpływa w istotny sposób na skład komórkowy popłuczyn oskrzelowych oraz nie powoduje wzrostu częstości zapaleń płuc u chorych na oba typy cukrzycy. Wydaje się, że tego typu leczenie nie wpływa w istotny sposób na obniżenie podstawowych parametrów spirometrycznych takich jak (F)VC i FEV1 [245]. Jednakże stosowanie takiej postaci insuliny ma wiele ograniczeń. Ze względu na zwiększone wchłanianie insuliny z pęcherzyków płucnych jej podawanie jest przeciwwskazane u aktualnych palaczy lub osób, które zaprzestały palenia w okresie 6 miesięcy. U palaczy tytoniu lub osób, które powróciły do nałogu palenia istnieje ryzyko rozwoju hipoglikemii po podaniu insuliny drogą wziewną [15, 82]. Podawanie insuliny wziewnej nie jest również zalecane u chorych na astmę lub POChP [158]. Donoszono również o obniżeniu DLCO w trakcie leczenia insuliną wziewną [83, 106]. Niektórzy autorzy zauważają ponadto brak istotnej poprawy kontroli glikemii po zastosowaniu tej formy leczenia z równoczesnym wzrostem przeciwciał przeciwinsulinowych [83, 191]. W 2009 roku wziewna postać insuliny została wycofana z powszechnego użycia. Do wycofania insuliny wziewnej przyczyniły się następujące fakty [82]:

1. Brak wieloletnich badań wpływu wziewnej insuliny na funkcje układu oddechowego.
2. Nieporęczny, duży inhalator.
3. Wysokie koszty leczenia, brak refundacji kosztów leczenia w wielu krajach
4. Podaż insuliny wziewnej w postaci kapsułek dawkowanych w miligramach, a nie jak dotychczas w jednostkach międzynarodowych (j.m./ml).

Obecnie nie stosuje się powszechnie, poza badaniami klinicznymi insuliny wziewnej. Konieczne są dalsze badania nad usprawnieniem podawania tej postaci leku do płuc.

1.7 Uzasadnienie podjęcia badań

Cukrzyca, należąca do chorób cywilizacyjnych stanowi istotny problem społeczny i ekonomiczny. Badania epidemiologiczne wskazują na systematyczny wzrost zapadalności na cukrzycę oraz jej przewlekłe powikłania [110]. Cukrzyca skraca średni oczekiwany okres życia przeciętnie o 10–15 lat. Powikłania cukrzycy wpływają na częstszy i szybszy rozwój choroby niedokrwiennej serca, miażdżycy kończyn dolnych i zaburzeń neurologicznych. Cukrzyca jest główną przyczyną utraty wzroku u osób dorosłych, przewlekłej niewydolności nerek i amputacji kończyn dolnych [110].

Cukrzyca wpływa również niekorzystnie na układ oddechowy. Długotrwała cukrzyca uszkadza mięsz i naczynia płucne, wpływa na strukturę kolagenu i chrzastki wchodzące w skład szkieletu kostnego klatki piersiowej. Zmiany w strukturze kolagenu prowadzą do upośledzenia ruchomości klatki piersiowej [234]. Fakt wpływu cukrzycy na płuca znajduje potwierdzenie w badaniach histopatologicznych mięszu płuc oraz w badaniach czynnościowych układu oddechowego. Pomimo, że szereg badaczy zajmowało się wpływem cukrzycy na układ oddechowy, wyniki tych badań są niejednoznaczne. W wielu badaniach występują rozbieżności, co utrudnia jednoznaczną interpretację otrzymanych danych. Dlatego też podkreśla się konieczność prowadzenia dalszych badań nad zjawiskiem cukrzycowej mikroangiopatii płucnej. Dodatkowo, mimo licznych badań, wciąż nie ma implikacji klinicznych dla wykorzystania tej wiedzy w codziennej praktyce dla tej grupy chorych. Do chwili obecnej nie wprowadzono powszechnych, akceptowalnych metod, które wcześniej wykrywają i monitorują mikroangiopatię płucną. Wiązać się to może z olbrzymią rezerwą naczyniową i pojemnościową płuc, która kompensuje częściową utratę mięszu płucnego w przebiegu cukrzycy. Próby wprowadzenia insuliny wziewnej do powszechnego stosowania mogą być dalszą motywacją do badań nad rozpowszechnieniem zmian naczyniowych w płucach powstałych pod wpływem hiperglikemii [5, 104].

W Polsce wpływ powikłań mikroangiopatycznych cukrzycy na funkcję płuc nie był całościowo badany. Problemem tym na początku lat 90. zajęli się Strojek i wsp. [254, 255, 256]. Jednakże ich badania dotyczyły jedynie chorych na cukrzycę typu 1. Brak całościowego ujęcia tematu stanowił znaczącą zachętę do pogłębienia wiedzy dotyczącej cukrzycowej mikroangiopatii płucnej. W niniejszej pracy podjęto próbę usystematyzowania wyników dotyczących występowania zjawiska mikroangiopatii płucnej u wybranych chorych na cukrzycę. Wyniki tego rodzaju badań mogą w przyszłości przynieść wymierne korzyści kliniczne, profilaktyczne, poznawcze oraz finansowe. Mogą przyczynić się do usprawnienia kompleksowej opieki nad chorymi na cukrzycę typu 1 i typu 2.

2 CEL PRACY

2.1 Cel główny

Głównym celem pracy było określenie przydatności badań czynnościowych i obrazowych układu oddechowego w ocenie płucnej mikroangiopatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2.

2.2 Cele szczegółowe

1. Ustalenie roli badań czynnościowych układu oddechowego, pletyzmografii całego ciała oraz pojemności dyfuzyjnej płuc w rozpoznawaniu mikroangiopatii płucnej
2. Ustalenie roli badania perfuzyjnego TK klatki piersiowej w rozpoznawaniu mikroangiopatii płucnej
3. Ocena zależności pomiędzy wartościami znanych markerów zapalenia (CRP, fibrynogen), markerów wyrównania cukrzycy (HbA1c) oraz markerów biochemicznych (lipidogram, albuminuria, glikozuria), a czynnością układu oddechowego u chorych na cukrzycę i obrazem tomokomputerowym płuc

Zakłada się, że uzyskane wyniki mogą być przydatne w:

1. Ocenie występowania mikroangiopatii cukrzycowej
2. Opracowaniu schematu postępowania diagnostycznego w mikroangiopatii płucnej
3. Monitorowaniu chorych na cukrzycę leczonych insulinami wziewnymi.

3 MATERIAŁ I METODY

3.1 Materiał

Badaniem objęto osoby powyżej 17 roku życia, które nigdy nie paliły tytoniu. Badani zostali podzieleni na dwie grupy:

1. Grupa kontrolna – zdrowi ochotnicy (GK)
2. Grupa chorych na cukrzycę (DM)

Wszyscy badani nie mieli istotnych ostrych i przewlekłych schorzeń układu oddechowego wpływających na czynność płuc. Wszyscy uczestnicy otrzymali pisemną informację dotyczącą badania, następnie wyrazili pisemną, uświadomioną zgodę na udział. Badanie uzyskało akceptację Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy GUMed (NKEBN/14/2006). Prace były realizowane w dwóch miejscach:

- 1) Klinika Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego – badania czynnościowe układu oddechowego, test 6-minutowego chodu, pobieranie krwi oraz moczu na badania morfologiczne i biochemiczne.
- 2) Zakład Radiologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku – perfuzyjna tomografia komputerowa płuc.

Uczestnicy byli rekrutowani spośród chorych hospitalizowanych w Klinice Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii oraz Klinice Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, a także spośród chorych z poradni diabetologicznych na terenie Trójmiasta (Gdańsk, Gdynia, Sopot).

Kryteria włączenia obejmowały:

- 1) Kliniczne:
 - a) rozpoznanie cukrzycy typu 1 lub typu 2
 - b) minimalny okres trwania choroby przynajmniej 1 rok
 - c) brak współistnienia przewlekłych schorzeń układu oddechowego, w tym wywołanych przewlekłym paleniem tytoniu takich jak: włóknienie płuc o różnej etiologii, obturacyjne choroby płuc (astma, POChP), eozynofilowe lub neutrofilowe schorzenia naczyń płucnych (ziarniniak Wegenera, zespół Churga i Straussa), schorzenia tkanki łącznej
- 2) Farmakologiczne:
 - a) kontynuacja dotychczasowego leczenia cukrzycy zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi (doustne leki hipoglikemizujące i lub preparaty insuliny)
 - b) kontynuacja dotychczasowego leczenia innych schorzeń internistycznych zgodnie z obowiązującymi wytycznymi oraz dodatkowo

- 3) Pobranie krwi i moczu do badań morfologicznych i biochemicznych po wyrażeniu zgody

Kryteria wyłączenia obejmowały:

- a) palenie tytoniu obecne lub w przeszłości (dane z wywiadu)
- b) alergia na kontrast stosowany podczas badań radiologicznych – dane uzyskane z wywiadu zgodnie z oświadczeniem osoby badanej
- c) aktualne schorzenia układu oddechowego mające istotny wpływ na wynik badań czynnościowych płuc (np. zakażenie dróg oddechowych, urazy klatki piersiowej, stan po resekcji miąższu płucnego) lub współistnienie przewlekłych schorzeń układu oddechowego
- d) brak wyrażenia pisemnej zgody na udział w badaniu
- e) ciąża
- f) klaustrofobia (badanie tomograficzne klatki piersiowej)

Osoby z grupy kontrolnej poza wykluczeniem cukrzycy również musiały spełnić te same kryteria włączenia.

3.2 Metody

3.2.1 Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Badanie podmiotowe przeprowadzono opierając się na wywiadzie uzyskanym od osoby badanej oraz informacji od lekarza kierującego. Dane zbierano przy użyciu autorskiego kwestionariusza zawierającego szczegółowe pytania dotyczące rozpoznania, czasu trwania, współistniejących powikłań i leczenia cukrzycy (załącznik nr 1). Badanie przedmiotowe wykonano wykorzystując standardowy kwestionariusz badania fizykalnego używany w Klinice Alergologii. Kwalifikując chorych do badania zwrócono szczególną uwagę na pomiar masy ciała i wzrostu, ciśnienia tętniczego oraz tętna. Przeprowadzono również badanie fizykalne klatki piersiowej i jamy brzusznej.

3.2.2 Badania biochemiczne krwi i moczu

U wszystkich osób wykonano badania morfologiczne, biochemiczne krwi i moczu. Oceniano zależności pomiędzy wartościami znanych markerów zapalenia (CRP, fibrynogen), markerów wyrównania cukrzycy (HbA1c) oraz markerów biochemicznych (lipidogram, albuminuria, glikozuria), a czynnością układu oddechowego u chorych na cukrzycę. Stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy oceniono na podstawie stężenia HbA1c oznaczonego w surowicy krwi metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej z użyciem kationowego nieporowatego wymiennika jonowego na aparacie G8 (Tosoh Biosciences, Japan). Za kryterium ogólne wyrównania cukrzycy uznano zgodnie z zaleceniami Pol-

skiego towarzystwa Diabetologicznego stężenie $HbA1c < 6,5\%$ [290]. Stężenie CRP oznaczono testem immunochemicznym z użyciem lateksu na aparacie Architect c8000 (Abbott USA). Jako wynik prawidłowy określano wydalanie albuminy z moczem < 20 mg/l, mikroalbuminurię określono jako wydalanie albumin w moczu w granicach 20–300 mg/l, jawny białkomocz, gdy wydalanie albuminy w moczu było ≥ 300 mg/l.

Badania biochemiczne wykonano w Uniwersyteckim Centrum Medycyny Laboratoryjnej w Gdańsku (kierownik: dr n. med. Zenon Jakubowski). Zastosowano wartości referencyjne obowiązujące w Uniwersyteckim Centrum Medycyny Laboratoryjnej w Gdańsku.

3.2.3 Badania czynnościowe układu oddechowego

U wszystkich pacjentów założono wykonanie pełnego badania czynnościowego układu oddechowego obejmującego spirometrię statyczną i dynamiczną, pletyzmografię całego ciała, pomiar pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla metodą pojedynczego oddechu (DLCO) oraz test 6-minutowego chodu. Spirometrię, pomiar DLCO oraz pletyzmografię całego ciała wykonano zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (American Thoracic Society/European Respiratory Society, ATS/ERS) [169, 182, 183, 274]. Badanie przeprowadzono z zastosowaniem spirometru Lungtest 1000 z modulem dyfuzji oraz kabiny bodypletyzmoграфicznej o stałej objętości (*MES Poland*).

Oceniano następujące bezwzględne i względne wartości parametrów spirometrii, pletyzmografii oraz dyfuzji płuc:

1. Wskaźniki spirometryczne

- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (*forced expiratory volume in one second, FEV1*)
- pojemność życiowa (*vital capacity, VC*)
- natężona pojemność życiowa płuc (*forced vital capacity, FVC*)
- wskaźnik Tiffenau (*Tiffenau ratio FEV1/VC*)
- szczytowy przepływ wydechowy (*peak expiratory flow, PEF*)
- natężony przepływ wydechowy, gdy 50% FVC pozostało do wydmuchnięcia (*maximal expiratory flow at 50% of FVC, MEF_{50%}*)
- maksymalny uśredniony przepływ wydechowy pomiędzy wartościami 75% i 25% FVC, które pozostało do wydmuchnięcia – (*maximal expiratory flow 75%–25% of FVC, MEF_{75-25%}*)
- czas natężonego wydechu (*forced expiratory time, FET*)
- pojemność wdechowa (*inspiratory capacity, IC*)

4) Wskaźniki pletyzmografii całego ciała

- całkowity opór oskrzelowy (*total airway resistance, $R_{aw_{tot}}$*)
- całkowita pojemność płuc (*total lung capacity, TLC*)
- objętość zalegająca (*residual volume, RV*)
- torakalna objętość gazu (*thoracic gas volume, TGV*)

5) Wskaźniki oceniające dyfuzję płuc

- pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (*lung diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO*)
- objętość pęcherzykowa (*alveolar volume, VA*)
- pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla skorygowana do pojemności pęcherzykowej (*lung diffusing capacity for carbon monoxide/volume of alveolar, DLCO/VA*).

Spirometrię oraz pletyzmografię wykonywano w pozycji siedzącej, natomiast pomiar DLCO w trzech kolejnych pozycjach ciała: stojącej, leżącej na plecach i leżącej na brzuchu. Pomiar DLCO w pozycji na brzuchu ze względu na trudności techniczne wykonano tylko u wybranych osób. Każdorazowo przed testami czynnościowymi technik wykonujący pomiary szkolił badane osoby w zakresie prawidłowego wykonania badania. Procedurę DLCO w pozycji leżącej na plecach i brzuchu wykonano w modyfikacji własnej. Do przeprowadzenia pomiaru DLCO na plecach i brzuchu zastosowano przedłużacz (łącznik) o długości 10 cm i objętości 100 ml. Łącznik został dostarczony przez producenta spirometru z dodatkowym oprogramowaniem komputerowym korygującym zwiększoną przestrzeń martwą (rycina 4).



Rycina 4. Własna modyfikacja pomiaru DLCO w pozycji leżącej na plecach i brzuchu z użyciem łącznika

Figure 4. Author's modification of DLCO measurement with extension cord in supine and prone positions

Pomiar DLCO w pozycji leżącej na plecach i brzuchu wykonano na typowym transportowym wózku medycznym z twardym podłożem zapobiegającym zniekształcaniu się klatki piersiowej. Badany leżał płasko z kończynami wyprostowanymi wzdłuż ciała. Podczas pomiaru, pod głowę osoby badanej podkładano małą poduszkę, w celu ułatwienia wykonania badania. Analogicznie wykonywano badanie w pozycji na brzuchu. W pozycji na plecach twarz osoby badanej była zwrócona do góry, a w pozycji na brzuchu w lewą lub prawą stronę. Dla każdego ułożenia ciała wykonywano trzy pomiary. Do analizy wykorzystywano najlepsze wyniki.

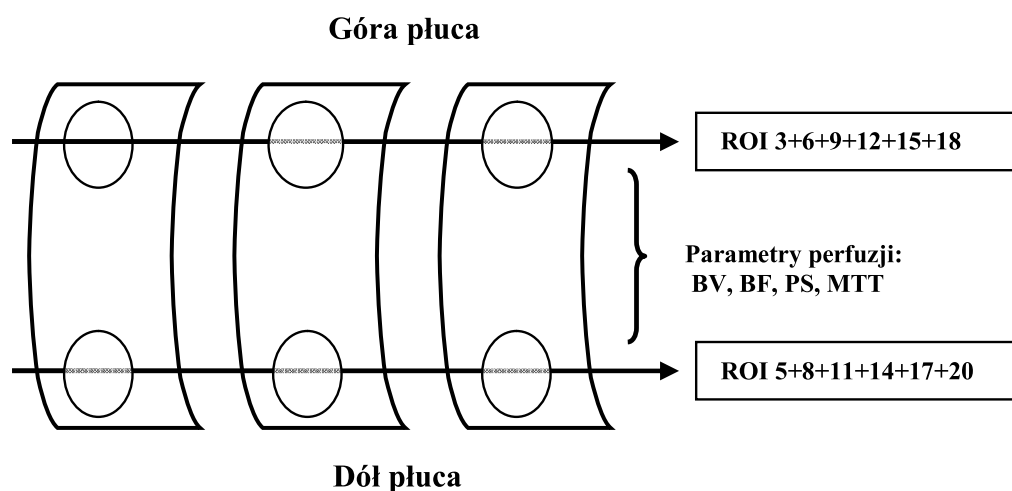
3.2.4 Test 6-minutowego chodu

Test 6-minutowego chodu przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ATS [8, 68]. Test wykonywano w Klinice Alergologii na płaskim korytarzu szpitalnym o długości prostej 25 metrów. Przed badaniem chory odpoczywał przez 10 min w pozycji siedzącej. Osoba wykonująca test instruowała badanego o technice marszu oraz możliwości odpoczynku. Podczas marszu badany otrzymywał co minutę informację o czasie pozostałym do zakończenia testu. Przed i po 6MWT mierzono ciśnienie tętnicze na ramieniu. W czasie całego testu monitorowano w sposób ciągły saturację krwi używając przenośnego pulsooksymetru (OXY-Test 500, MES Poland). W karcie obserwacji zapisywano wyniki pomiaru ciśnienia tętniczego krwi, saturacji krwi, nasilenie duszności oraz przebyte dystans w metrach.

3.2.5 Perfuzyjna tomografia komputerowa

Badania perfuzyjne płuc (pCT) zostały wykonane u wybranych osób z zastosowaniem 64-rzędowego tomografu komputerowego firmy GE (USA) typu *Light Speed VCT*. Przed wykonaniem właściwego badania perfuzyjnego wykonano tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości (*high resolution computed tomography, HRCT*) celem oceny całości miąższu płuc oraz wykluczeniem ewentualnej patologii. Zarówno HRCT jak i pCT wykonano aksjalnie (*axial protocol*). W obrazowaniu HRCT uzyskano obrazy o grubości 1,25 mm. Ocena perfuzji płuc została przeprowadzona w polu obejmującym obszar grubości 4 cm (od poziomu 2 cm poniżej rozwidlenia tchawicy), przez 40 s. W czasie badania podawano dożylnie bolus 40 ml niejonowego środka kontrastującego, za pomocą strzykawki automatycznej (Nemoto Dual Shot Alpha, Japan), z prędkością 4 ml/s i opóźnieniem 12 s. Badanie przeprowadzono w czasie wstrzymania oddechu lub podczas spokojnego spłyconego oddechu, tak, aby zminimalizować artefakty oddechowe. Badanie wykonano z rozdzielczością czasową (*temporal resolution*) 1 s (40 obrazów w 40 s). Uzyskano po 40 obrazów dla każdej 5 mm warstwy badania perfuzyjnego płuc. W ocenianym miąższu płuc wyznaczono

ręcznie 18 pól eliptycznych – regionów zainteresowania (*regions of interest, ROI*) (od 3 do 20), w których przeprowadzono pomiary perfuzji. Pomiary perfuzji płucnej dokonywano dwoma sposobami. W pierwszym oceniano całościową perfuzję sumując ROI. W drugim porównywano perfuzję pomiędzy górną częścią płuca, a dolną częścią płuca. Do części górnej zaliczono łącznie: ROI 3, ROI 6, ROI 9, ROI 12, ROI 15, ROI 18. Do części dolnej zaliczono łącznie: ROI 5, ROI 8, ROI 11, ROI 14, ROI 17, ROI 20. Schematyczne wyznaczenie mierzonych obszarów zamieszczono na rycinie 5.

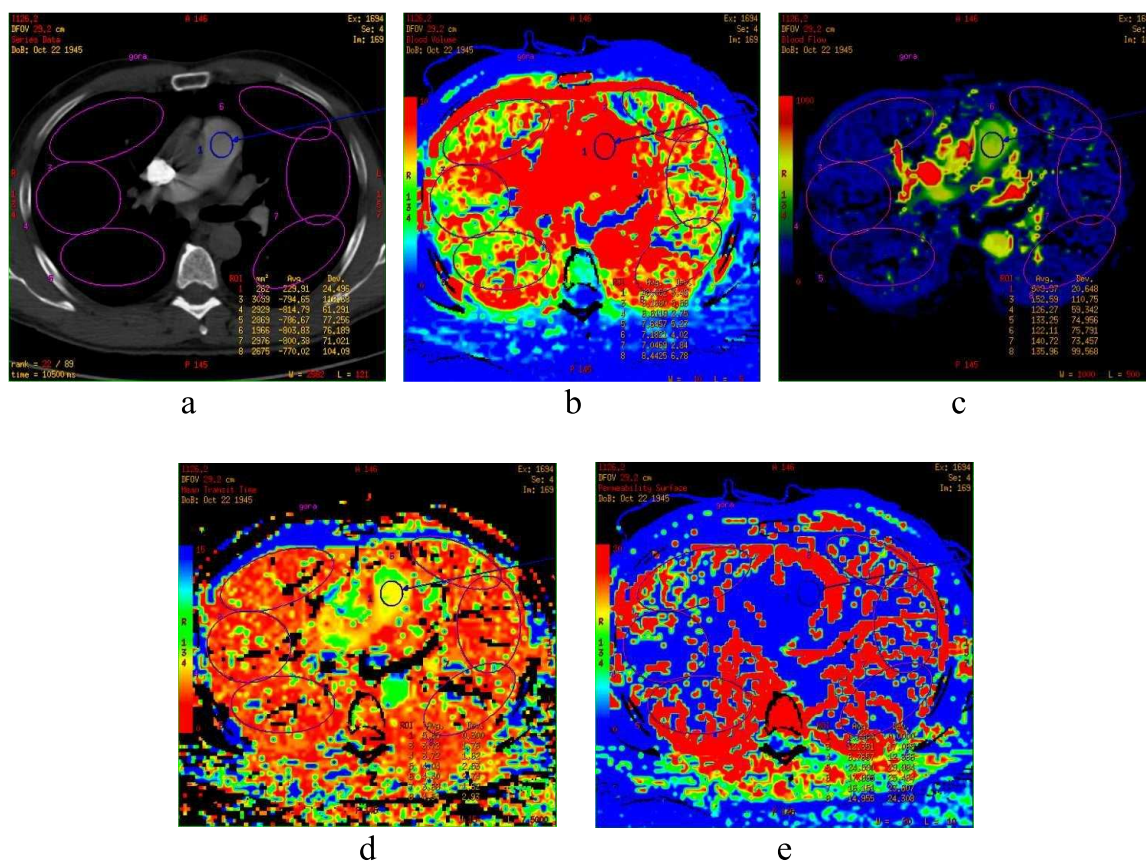


Rycina 5. Schemat wyznaczania i sumowania ROI w ocenie perfuzji płucnej

Figure 5. Diagram of determining and summing ROIs in pulmonary perfusion assessment

ROI nr 1 był zawsze umiejscowiony w pniu tętnicy płucnej (punkt odniesienia dla pomiarów), natomiast ROI od 3 do 20 w podobnej lokalizacji w obu polach płucnych, z podziałem na trzy części górną, środkową i dolną. ROI nr 2, umiejscowiony w naczyniu tętniczym – aorcie nie był obligatoryjnie wyznaczany podczas analizy danych. ROI były wyznaczane przez opisującego radiologa w mięszu płuc w ten sposób, aby ominąć duże naczynia i oskrzela oraz obwód płuc gdzie, perfuzja jest najmniejsza (rycina 6).

Pomiary wskaźników ilościowych perfuzji tkankowej zostały przeprowadzone przy użyciu standardowego oprogramowania CT Perfusion 4 (GE Healthcare, USA), na trzech poziomach, przy podziale pola płucnego na trzy strefy (przednią, środkową i tylną). Algorytm CT Perfusion umożliwia uchwycenie charakterystyki oraz ilościowych zmian intensywności obrazu w zbiorach obrazów TK następujących po podaniu środka kontrastowego (rycina 6).



Rycina 6. Przykładowe skany pCT z wyznaczonymi ROI dla poszczególnych parametrów: powierzchnia(a), BV(b), BF(c), MTT(d) i PS(e)

Figure 6. Examples of pCT scans for the following parameters: surface(a), BV(b), BF(c), MTT(d) and PS(e).

U wszystkich badanych osób przeprowadzono pomiar miejscowej perfuzji z oceną następujących parametrów:

- 1) objętość krwi (*blood volume*, BV) – objętość łożyska naczyniowego, do którego może dopłynąć krew (ml/100 g tkanki)
- 2) przepływ krwi (*blood flow*, BF) – objętość krwi przepływającej przez dany obszar w ciągu 1 minuty (ml/100 g/min)
- 3) średni czas przejścia (*mean transit time*, MTT) – średni czas, jakiego potrzebuje krew na przebycie drogi przez łożysko naczyniowe (w sekundach)
- 4) współczynnik przepuszczalności naczyń (*permeability surface*, PS) – przepuszczalność naczyń dla środka kontrastującego przedostającego się z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do zewnątrznaczyniowej (ml/100 g/min)

Radiolodzy opisujący uzyskane obrazy nie wiedzieli czy dana osoba choruje na cukrzycę, czy należy do grupy kontrolnej. Obszary ROI w mięszu płuc wy-

znaczone w pCT były analizowane wspólnie przez dwóch radiologów celem dokładniejszej analizy danych.

3.2.6 Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując komputerową bazę danych. Wielkości statystyczne zostały podzielone na dwie grupy: dane ilościowe i jakościowe. Porównywano grupy zdrowych i chorych na cukrzycę oraz podgrupy wśród chorych na cukrzycę (cukrzyca typu 1 i typu 2). Ponadto porównywano występowanie mikroangiopatii i makroangiopatii w poszczególnych grupach chorych na cukrzycę. Dla wszystkich parametrów obliczono następujące statystyki opisowe: liczbę danych, liczbę odpowiedzi, odsetkową liczbę odpowiedzi, średnią arytmetyczną, medianę, minimum, maksimum, odchylenie standardowe.

W przeprowadzonej analizie statystycznej wykorzystano następujące metody: test χ^2 , test T oraz analizę ANOVA. Test χ^2 jest testem badającym niezależność i zgodność zmiennych jakościowych. Bada on między innymi istotność związku pomiędzy występowaniem danego zjawiska określonego jedną zmienną opisową a występowaniem innego zjawiska określonego drugą zmienną. Zastosowano również test T dla prób niezależnych sprawdzający istotność statystyczną średniej różnicy pomiędzy wartościami dwóch zmiennych ilościowych uzyskanych dla każdego przypadku. W sytuacji, gdy liczba grup obserwacji była większa od dwóch, analizę dla zmiennych ciągłych przeprowadzono na podstawie analizy ANOVA. Sprawdza ona czy poszczególne grupy różnią się od siebie pod względem badanych zmiennych. Uzyskany poziom istotności mówi o prawdopodobieństwie popełnienia błędu odrzucając hipotezę zerową, która określa brak zależności pomiędzy badanymi zmiennymi. Jako istotny statystycznie poziom przyjęto $p=0,05$.

Dla niektórych parametrów oceniano trafność diagnostyczną wykonywanych badań – czułość (*sens*, *sensitivity*) oraz swoistość (*spec*, *specificity*), stosując następujące wzory [89]:

$$Sens = \frac{Prawdziwie\ dodatni}{Prawdziwie\ dodatni + Fałszywie\ ujemny}$$

$$Spec = \frac{Prawdziwie\ ujemny}{Fałszywie\ dodatni + Prawdziwie\ ujemny}$$

Czułość zdefiniowano, jako zdolność testu do wykrycia stanu chorobowego w przypadku, kiedy istnieje on rzeczywiście. Natomiast swoistość testu to zdolność do wykluczenia stanu chorobowego wśród osób zdrowych. Teoretycznie

optymalną trafnością klasyfikacji binarnej jest 100% czułość (wszyscy chorzy są klasyfikowani, jako chorzy) i 100% swoistość (wszyscy zdrowi są klasyfikowani, jako zdrowi).

Moc diagnostyczną testów określano przy użyciu krzywych ROC (*receiver operating characteristic curves*). Pole pod krzywą ROC – AUC (*area under curve*) było sprawdzianem zdolności rozdzielenia testu.

Do obliczeń statystycznych wykorzystano oprogramowanie *Statistica Data Miner + QC* (StatSoft Inc. Polska) licencjonowanego dla Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

4 WYNIKI

4.1 Badana populacja

Zbadano łącznie 184 osoby w wieku od 17 do 76 roku życia. W tej grupie było 78 kobiet i 106 mężczyzn. Badanych podzielono na dwie populacje: osoby zdrowe bez cukrzycy – grupa kontrolna (GK) oraz osoby chore na cukrzycę – grupa badana (DM). Żaden z uczestników badania nigdy nie palił tytoniu oraz nie chorował na przewlekłe schorzenia. Podstawowe dane dotyczące badanych grup zawarto w tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup

Table 1. Characteristics of study groups

Cecha / <i>Characteristic</i>	GK / <i>Control group</i>	DM / <i>Diabetes mellitus group</i>	p
Liczba badanych / <i>Number of persons</i>	97	87	–
Kobiety / <i>Females n (%)</i>	39 (40,3%)	39 (44,8%)	ns
Mężczyźni / <i>Males n (%)</i>	58 (59,7%)	48 (55,2%)	
Wiek (lata) / <i>Age(years)</i>	17-75	17-76	0,001
Średnia wieku (lata) / <i>Mean age (years)</i>	43,07	50,66	
Wzrost / <i>Height (cm)</i>	155-192	153-194	0,05
Średni wzrost / <i>Mean height (cm)</i>	171,33	168,93	
Masa ciała / <i>Weight (kg)</i>	50-130	47-140	0,01
Średnia masa ciała / <i>Mean weight (kg)</i>	79,14	86,52	
BMI	19-42	18-45	0,001
Średni BMI / <i>Mean BMI</i>	26,72	30,20	

Badane grupy nie różniły się pod względem płci. W obu badanych grupach było więcej mężczyzn. Osoby z GK były wyższe w porównaniu z grupą DM ($p < 0,05$). Średnia masa ciała, średni BMI oraz średni wiek były wyższe w grupie chorych na cukrzycę niż w grupie kontrolnej. Najpewniej związane jest to z częstszym współwystępowaniem otyłości u chorych na cukrzycę, szczególnie u chorych w starszym wieku. W badaniu fizykalnym osłuchowo nad polami płucnymi i sercem nie stwierdzono istotnych odchyleń od stanu prawidłowego.

4.2 Charakterystyka kliniczna i biochemiczna badanych grup

Wśród chorych na cukrzycę wyodrębniono dwie podgrupy: chorych na cukrzycę typu 1 (DM1) oraz cukrzycę typu 2 (DM2). Analizę kliniczną poszczególnych podtypów cukrzycy przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Charakterystyka typów cukrzycy w badanej populacji
 Table 2. Characteristics of diabetes types in study population

Cecha / Characteristic	Typ cukrzycy Type of diabetes mellitus		p
	DM1	DM2	
Liczba badanych / Number of persons	33	54	-
Kobiety / Females n (%)	20 (60,6%)	19 (35,2%)	ns
Mężczyźni / Males n (%)	13 (39,4%)	35 (64,8%)	ns
Wiek / Age	17-63	38-76	0,001
Średnia wieku (lat) / Mean age (years)	37,9 (±13,35)	58,8 (±8,34)	0,001
Masa ciała / Weight (kg)	47-117	68-140	0,001
Średnia masa ciała / Mean weight (kg)	73,6 (±18,84)	94,4 (±17,48)	0,001
BMI	18-40	24-45	0,001
Średni BMI / Mean BMI	25,63 (±5,55)	33 (±4,75)	0,001
Czas trwania cukrzycy (lata) / Duration of diabetes (years)	1-35	2-15	0,001
Średni czas trwania cukrzycy (lata) / Duration of insulin (years)	17,54 (±10,05)	10,66 (±5,56)	0,001
Stosowanie insuliny / Insulin use	33 (100%)	28 (51,8%)	0,001
Czas stosowania insuliny (lata) / Time insulin use (years)	1-35	2-15	0,001
Średni czas stosowania insuliny (lata) / Mean time insuline use (years)	16,93 (±9,24)	6,92 (±3,84)	0,001

(±SD)

Pomiędzy grupami chorych na cukrzycę wykazano istotne różnice dla wszystkich badanych cech. Średni czas trwania cukrzycy był dłuższy w grupie DM1. Dodatkowo w grupie DM 1 było 6 chorych leczonych z zastosowaniem pompy insulinowej. Trzej kolejni chorzy również byli leczeni w przeszłości z zastosowaniem pompy insulinowej. Wszyscy chorzy z tej grupy stosowali preparaty insuliny podskórnie. Chorzy w grupie DM1 byli istotnie młodsi ($p<0,001$) z mniejszą masą ciała ($p<0,001$) i mniejszym BMI ($p<0,001$). Średni czas trwania cukrzycy oraz czas stosowania insuliny był dłuższy u chorych na cukrzycę typu 1 ($p<0,001$).

Szczegółowej analizie poddano liczbę powikłań mikro- i makroangiopatycznych u chorych na cukrzycę. Dane dotyczące występowania powikłań cukrzycy oraz schorzeń współistniejących przedstawiono w tabeli 3.

Większość chorych, niezależnie od typu cukrzycy, miała przewlekłe powikłania w postaci mikro- lub makroangiopatii cukrzycowej. Nie stwierdzono istotnych różnic w współwystępowaniu powikłań mikroangiopatycznych w badanych grupach chorych na cukrzycę.

Tabela 3. Występowanie powikłań cukrzycy w zależności od typu cukrzycy
 Table 3. Diabetes mellitus complication depending on types of diabetes mellitus

Powikłania cukrzycy <i>Complications of diabetes mellitus</i>	Liczba powikłań / <i>Number of complications</i> n (%)	Typ cukrzycy / <i>Type of diabetes mellitus</i>		p
		Typ 1 <i>Type1</i> n (%)	Typ 2 <i>Type2</i> n (%)	
Mikroangiopatia / <i>Microangiopathy</i>	59 (67,8%)	24 (72,7%)	35 (64,8%)	ns
Makroangiopatia / <i>Macroangiopathy</i>	65 (74,7%)	16 (48,4%)	49 (90,7%)	0,001
Mikroalbuminuria / <i>Microalbuminuria</i>	44 (51,2%)	17 (53,2%)	27 (50,0%)	ns
Nefropatia / <i>Nephropathy</i>	27 (31%)	14 (42,4%)	13 (24,5%)	ns
Polineuropatia / <i>Polineuropathy</i>	27 (31%)	10 (30,3%)	17 (31,4%)	ns
Retinopatii / <i>Retinopathy</i>	38 (43,6)	17 (51,5%)	21 (38,8%)	ns
Choroba wieńcowa / <i>Coronary disorders</i>	37 (42,5%)	9 (27,2%)	28 (51,8%)	0,05
Zawał serca / <i>Myocardial infarction</i>	11 (12,6%)	1 (3%)	10 (18,5%)	0,05
Nadciśnienie tętnicze / <i>Arterial hypertension</i>	65 (74,7%)	18 (54,5%)	47 (87%)	0,001
Stopa cukrzycowa / <i>Diabetics foot</i>	8 (9,1%)	2 (6%)	6 (11,1%)	ns

n – liczba powikłań / *number of complications*

Natomiast w grupie chorych na cukrzycę typu 2 więcej zanotowano powikłań o charakterze makroangiopatii. Szczególnie często w tej grupie chorych współwystępowała choroba wieńcowa (51,8%) oraz nadciśnienie tętnicze (87%). W obu badanych grupach chorych na cukrzycę z jednakową częstością współwystępowała mikroalbuminuria, nefropatia, retinopatia oraz polineuropatia cukrzycowa. Dodatkowo w grupie chorych na cukrzycę u 3 chorych współistniała niedoczynność tarczycy, u 3 zaćma obuoczną, u 1 całkowita ślepota, u 2 obturacyjny bezdech senny (OBS), 2 chorych było po transplantacji nerek z powodu nefropatii cukrzycowej oraz 2 chorych po amputacji kończyny dolnej z powodu powikłań stopy cukrzycowej.

Następnie w obu grupach (GK vs DM) oraz podgrupach chorych na cukrzycę (DM1 vs DM2) analizowano wyniki badań morfologicznych i biochemicznych krwi oraz moczu. Wyniki te przedstawiono w tabeli 4 oraz tabeli 5.

Tabela 4. Charakterystyka wybranych parametrów biochemicznych krwi i moczu w grupie kontrolnej i badanej

Table 4. Characteristic of selected biochemical parameters of blood and urine in control and diabetes group

Cecha / Characteristic		GK / DM n	GK / Control group		DM / <i>Diabetes mellitus</i> group		p
			Średnia / Mean ± SD	n (%)	Średnia / Mean ±SD	n (%)	
CRP (mg/l)	P	91/85	1,62	88 (96,7)	5,22 (±5,30)	57 (67)	0,001
	N		(±1,61)	3 (3,3)		28 (33)	
Fibrynogen / Fibrinogen (g/l)	P	91/79	3,0	73 (80,2)	4,02 (±0,90)	28 (35,4)	0,001
	N		(±0,78)	18 (19,2)		51 (64,6)	
Cholesterol całkowity / Total cholesterol (mg/dl)	P	92/86	204,34	50 (54,4)	189,52 (±57,06)	54 (62,8)	ns
	N		(±41,94)	42 (45,6)		32 (37,2)	
Trójglicerydy / Triglycerides (mg/dl)	P	91/86	132,49	64 (70,3)	142,27 (±75,96)	57 (66,3)	ns
	N		(±78,05)	27 (29,7)		29 (33,7)	
LDL / LDL-cholesterol (mg/dl)	P	90/85	125,32	59 (65,6)	117,02 (±38,37)	63 (74,1)	ns
	N		(±39,14)	31 (34,4)		22 (25,8)	
Kreatynina / Creatinine (mg/dl)	P	94/86	0,87	94 (100)	1,11 (±0,58)	71 (82,6)	0,001
	N		(±0,15)	0 (0)		15 (17,4)	
BUN / Urea (mg/dl)	P	89/80	13,70	88 (98,8)	19,46 (±13,53)	65 (81,2)	0,001
	N		(±3,28)	1 (1,12)		15 (18,8)	
Badanie ogólne moczu / Urine test	P	95/86	-	93 (96,8)	-	38 (44,2)	0,001
	N			3 (3,2)		48 (55,8)	
Mikroalbuminuria / Microalbuminuria (mg/l)	P	96/86	-	91 (94,8)	-	42 (48,8)	0,001
	N			5 (5,2)		44 (51,2)	
Glukozeria / <i>Glucosu-</i> <i>ria</i> (mg/dl)	P	96/78	-	96 (100)	-	51 (65,4)	0,001
	N			0 (0)		27 (34,6)	
HbA1c (%)	P	80/85	5,45	80 (100)	8,39 (±2,08)	12 (14,1)	0,001
	N		(±0,34)	0 (0)		73 (85,9)	

n – liczba wykonanych pomiarów / number of measurement tests

P – prawidłowy / correct / N – nieprawidłowy / incorrect

Osoby zdrowe charakteryzowały się istotnie mniejszym stężeniem białka CRP oraz fibrynogenu w porównaniu do grupy chorych na cukrzycę ($p < 0,001$). Nie stwierdzono różnic w lipidogramie pomiędzy badanymi grupami. Jednakże osoby chorujące na cukrzycę miały nieznacznie niższe stężenie cholesterolu całkowitego w porównaniu do grupy kontrolnej. Chorzy na cukrzycę podlegają kompleksowej opiece diabetologicznej. Częściej wykonuje się u nich badania biochemiczne krwi, co wiąże się z lepszą wykrywalnością schorzeń współistniejących, w tym zaburzeń lipidowych. Z tego względu wcześniej stosuje się prawidłowe leczenie hipercholesterolemii. W grupie DM statyny przyjmowało codziennie 42 chorych (52,5%), inhibitory konwertazy angiotensyny 65 (77,3%), leki z grupy β -adrenolityków 43

(51,8%). Grupy różniły się także istotnie pod względem wyników oceniających stan funkcjonalny nerek. W GK wszystkie osoby miały prawidłową wartość kreatyniny, natomiast w grupie DM 15 (17,2%) pomiarów wartości kreatyniny i BUN było nieprawidłowych. Dodatkowo mikroalbuminurię wykryto u 44 (51,2%) chorych na cukrzycę i 5 (5,2%) osób z grupy kontrolnej. Mikroalbuminuria u 4 osób z GK nieznacznie przekraczała wartości prawidłowe. Natomiast u jednego badanego, mikroalbuminuria wynosiła 70 mg/l. Została ona skierowana na dalsze badania, które nie potwierdziły uszkodzenia nerek. Glukozurii nie zanotowano u żadnej z osób z GK, natomiast występowała u 27 (34,6%) chorych z grupy DM. Dodatkowo, w grupie chorych na cukrzycę tylko 12 (14,1%) osób miało prawidłowy stężenie HbA1c, co świadczyło o braku wyrównania glikemii przez ostatnie 3 miesiące. Równocześnie w tej grupie u 15 (17,2%) chorych stężenie HbA1c było większe od 10%.

Tabela 5. Charakterystyka wybranych parametrów biochemicznych krwi i moczu w grupie badanej chorych na cukrzycę.

Table 5. Characteristic of selected biochemical parameter of blood and urine in diabetes group

Cecha / Characteristic		DM1/ DM2	DM 1		DM 2		p
			Średnia / Mean ± SD	n (%)	Średnia / Mean ± SD	n (%)	
CRP (mg/l)	P	32/53	5,25	25 (78,2)	5,21	32 (60,4)	ns
	N		(±6,86)	7 (21,8)	(±4,15)	21 (39,6)	
Fibrynogen / Fibrinogen (g/l)	P	31/48	4,05	11 (35,5)	4,0	17 (35,4)	ns
	N		(±0,79)	20 (64,5)	(±0,97)	31 (65,6)	
Cholesterol całkowity / Total cholesterol (mg/dl)	P	32/54	179,5	22 (68,7)	195,4	32 (59,3)	ns
	N		(±57,4)	10 (31,3)	(±56,5)	22 (40,7)	
Trójglicerydy / Triglycerides (mg/dl)	P	32/54	108,3	26 (81,3)	162,37	31 (57,4)	0,05
	N		(±42,8)	6 (18,7)	(±84,1)	23 (42,6)	
LDL / LDL-cholesterol (mg/dl)	P	32/53	116,5	28 (87,5)	117,2	35 (66)	0,05
	N		(±26,6)	4 (12,5)	(±44,2)	18 (34)	
Kreatynina / Creatinine (mg/dl)	P	32/54	1,02	26 (81,3)	1,16	45 (83,4)	ns
	N		(±0,37)	6 (18,7)	(±0,68)	9 (16,6)	
BUN / Urea (mg/dl)	P	30/50	16,4	25 (83,4)	21,2	40 (80)	ns
	N		(±7,2)	5 (16,4)	(±15,9)	10 (20)	
Mikroalbuminuria / Microalbuminuria (mg/l)	P	32/54	115	15 (46,8)	80,33	27 (50,0)	ns
	N		(±133)	17 (53,2)	(±94,13)	27 (50,0)	
Glukozuria / Glucosuria (mg/dl)	P	31/47	-	15 (48,4)	-	36 (76,6)	0,05
	N		-	16 (51,6)	-	11 (23,4)	
HbA1c (%)	P	32/53	8,98	3 (9,4)	8,03	9 (16,9)	ns
	N		(±2,49)	29 (90,6)	(±1,7)	44 (83,1)	

n- liczba wykonanych pomiarów / number of measurement tests

P - prawidłowy / correct / N – nieprawidłowy / incorrect

Chorzy z grupy DM1 oraz DM2 nie różnili się istotnie wartościami wskaźników zapalnych takich jak: CRP i fibrynogen (tabela 5). W obu grupach średnia wartość CRP i fibrynogenu była większa od normy i istotnie większa w porównaniu do grupy kontrolnej. Również w obu grupach DM w porównaniu do GK częściej stwierdzano zaburzenia świadczące o uszkodzeniu funkcji nerek w przebiegu cukrzycy. W każdym typie cukrzycy, prawie z jednakową częstością, stwierdzono mikroalbuminurię 53,2% (DM1) vs 50,0% (DM2). W przeciwieństwie mikroalbuminurię w GK stwierdzono jedynie u 5% badanych ($p < 0,001$). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy stężeniem kreatyniny w grupie GK i grupie DM. Średnie wartości kreatyniny znajdowały się w granicach normy, jednakże w grupie kontrolnej były niższe w porównaniu z chorymi na cukrzycę ($p < 0,001$). U czterech chorych na cukrzycę typu 2 wartości kreatyniny były istotnie wyższe od prawidłowych i zawierały się przedziale pomiędzy 2,0 a 4,15 mg/dl. Dodatkowo glukozuria w cukrzycy typu 1 występowała z podobną częstością jak mikroalbuminuria. Obie grupy chorych na cukrzycę miały istotnie większe stężenie HbA1c (8,98% vs 8,03%). Stężenie HbA1c znacznie przekraczało wartość przyjętą za normę, czyli 6,5%. W grupie DM1 6 chorych miało stężenie HbA1c zawierające się w przedziale od 11,5% do 12,7% a u dwóch chorych stężenie HbA1c wynosiło odpowiednio 14% i 15%. Natomiast w grupie DM2 tylko 2 chorych miało stężenie HbA1c nieznacznie przekraczające 12%. U większości chorych na cukrzycę typu 2 stężenie HbA1c zawierało się w przedziale 8-10%.

4.3 Wyniki badań czynnościowych układu oddechowego

W obu badanych grupach wykonano pełne badanie spirometryczne (statyczne i dynamiczne), pletyzmografię całego ciała oraz pomiar pojemności dyfuzyjnej układu oddechowego. Badania czynnościowe układu oddechowego wykonywano w różnych pozycjach ciała. W obu grupach wykonano spirometrię oraz pletyzmografię całego w pozycji siedzącej. Pomiary DLCO wykonywano w pozycji stojącej oraz w pozycji leżącej na plecach. U wybranych osób zmierzono również DLCO w pozycji leżącej na brzuchu. W pierwszej kolejności porównywano wyniki badań czynnościowych pomiędzy GK a grupą DM. Następnie analizowano wyniki badań czynnościowych w podgrupie chorych na cukrzycę oraz u chorych, którzy mieli powikłania mikroangiopatyczne cukrzycy.

W tabeli 6 przedstawiono wyjściowe wyniki badań czynnościowych układu oddechowego (spirometria i pletyzmografia całego ciała w pozycji siedzącej, dyfuzja w pozycji stojącej) w obu badanych grupach.

Tabela 6. Wyniki badań czynnościowych układu oddechowego w badanych grupach
 Table 6. Results of pulmonary function tests in study groups

Mierzony parametr / Parameter	GK / Control group n=97		DM / Diabetes mellitus group n=87		p
	Wartość średnia (±SD) / Mean value (±SD)				
	bezwzględna / absolut value	%wn / %pv	bezwzględna / absolut value	%wn / %pv	
Spirometria / Spirometry					
FEV1 (l)	3,44 (±0,82)	101,4 (±12,35)	2,90 (±0,75)	94,9 (± 14,09)	0,001
VC (l)	4,73 (±1,06)	112 (±15,35)	4,06 (±1,01)	105,9 (±16,19)	0,001
FEV1/VC (%)	-	72,7 (±6,50)*	-	71,9 (±7,40)*	ns
PEF (l/s)	8,30 (±1,98)	102,83 (±16,3)	7,29 (±1,86)	96,13 (±17,7)	0,01
MEF _{50%} (l/s)	4,23 (±1,34)	90,1 (±23,4)	3,69 (±1,46)	84,3 (±28,8)	0,01 [†]
MEF _{75-25%} (l/s)	3,42 (±1,17)	86,95 (±21,45)	2,87 (±1,16)	81,1 (±23,65)	0,01
IC (l)	3,38 (±0,89)	114 (±19,18)	3,04 (±0,75)	113 (±21,98)	0,01 [†]
Pletyzmografia całego ciała / Whole body plethysmography					
	n=94		n=86		
R _{tot} (kPa/l/s)	0,22 (±0,11)	71,87 (±33,9)	0,26 (±0,13)	90,80 (±54,75)	0,05
TLC (l)	6,41 (±1,35)	105,12 (±12,89)	5,74 (±1,24)	98,34 (±14,18)	0,001
RV (l)	1,80 (±0,59)	95,36 (±28,03)	1,86 (±0,66)	92,49 (±25,57)	ns
ITGV (l)	3,19 (±0,71)	101,44 (±19,57)	2,95 (±0,78)	95,31 (±21,24)	0,05
Dyfuzja / Diffusing capacity					
	n=97		n=86		
VA (l)	6,38 (±1,12)	107,28 (±12,41)	5,71 (±1,31)	100,44 (±15,41)	0,001
DLCO (mmol/min/kPa)	9,88 (±2,39)	100,16 (±15,71)	8,86 (±2,47)	96,90 (±18,90)	0,01 [†]
DLCO/VA (mmol/min/kPa/l)	1,56 (±0,28)	85,97 (±14,51)	1,55 (±0,27)	90,96 (±18,15)	ns 0,05 ^{††}

%wn - odsetek wartości należnej / % predicted value

* - wartość aktualna / actual value

n – liczba wykonanych pomiarów / number of measurement tests

† - tylko dla wartości bezwzględnych / only for absolut values

††- tylko dla wartości względnych (%) / only for relative value(%)

W badanych grupach stwierdzono istotne różnice dotyczące objętości i pojemności płucnych. Wartości VC, TLC, ITGV oraz IC były istotnie większe w GK w porównaniu do grupy DM. Nie stwierdzono różnic dla RV w obu badanych grupach. Całkowity opór dróg oddechowych był nieznacznie, choć istotnie większy w grupie chorych na cukrzycę. Pomiędzy grupami stwierdzono również różnice dotyczące przepływów płucnych. Wartość FEV1 oraz PEF w GK była istotnie wyższa niż w DM ($p < 0,001$). Odnotowano także istotne różnice w przepływach w obrębie małych oskrzeli dla wartości $MEF_{75-25\%}$ oraz $MEF_{50\%}$. W obu badanych populacjach stwierdzono istotne różnice w pomiarach dyfuzji dla tlenu węgla. Średnia wartość bezwzględna całkowitego DLCO w pozycji stojącej była istotnie większa w GK w porównaniu do grupy DM, jednakże nie było różnicy w wartościach względnych (%). Z drugiej strony wartość bezwzględna DLCO skorygowana do VA w GK i DM była podobna, jednakże nieistotna statystycznie (1,56 mmol/min/hPa vs 1,55 mmol/min/hPa). Średnie różnice wartości bezwzględnych (ml) i względnych (%) dla FEV1, VC, PEF, $MEF_{50\%}$, $MEF_{75-25\%}$, IC, TLC oraz ITGV były znacząco mniejsze w grupie chorych na cukrzycę (tabela 7).

Tabela 7. Średnie różnice wartości pomiędzy badanymi grupami
Table 7. Mean pulmonary variables of the participants in the study

Parametr / <i>Parameter</i>	Bezwzględna różnica wartości średnich (ml) / <i>Absolute difference in mean values (ml)</i>	Względna różnica wartości średnich (%) / <i>Relative difference in mean values (%)</i>
FEV1 (l)	54	6,5
VC (l)	67	6,1
PEF (l/s)	1001	6,7
$MEF_{50\%}$ (l/s)	54	5,8
$MEF_{75-25\%}$ (l/s)	55	5,8
IC (l)	34	1
TLC (l)	67	6,8
ITGV (l)	24	6,1

W dalszej kolejności porównano wyniki badań czynnościowych pomiędzy grupami chorych na cukrzycę. W tabeli 8 przedstawiono wyniki badań czynnościowych układu oddechowego (spirometria i pletyzmografia w pozycji siedzącej, dyfuzja w pozycji stojącej) w grupie chorych na cukrzycę z uwzględnieniem typów cukrzycy.

Analizując grupę chorych na cukrzycę, stwierdzono, że w DM1 wartość FEV1 oraz $MEF_{75-25\%}$ są istotnie wyższe niż w grupie DM2. Pomiędzy grupami chorych na cukrzycę nie stwierdzono istotnych różnic dla następujących wskaźników: TLC, VC, PEF, ITGV, R_{tot} , oraz $MEF_{50\%}$. Wartości IC oraz RV były istotnie większe u chorych na cukrzycę typu 2.

Tabela 8. Wyniki badań czynnościowych układu oddechowego w grupie chorych na cukrzycę.

Table 8. Results of pulmonary function tests in diabetes mellitus group

Mierzony para- metr / <i>Parameter</i>	DM 1 n=33		DM 2 n=54		p
	Wartość średnia (±SD) / <i>Mean value (±SD)</i>				
	bezwzględna / <i>absolut value</i>	%wn / %pv	bezwzględna / <i>absolut value</i>	%wn / %pv	
Spirometria / <i>Spirometry</i>					
FEV1 (l)	3,16 (±0,92)	95,33 (±12,67)	2,75 (±0,59)	94,72 (±15,0)	0,05
VC (l)	4,24 (±1,18)	106,09 (±16,47)	3,95 (±0,88)	105,81 (±16,17)	ns
FEV1/VC (%)	-	74,93 (±7,21)*	-	70,05 (±6,94)*	0,01
PEF (l/s)	7,30 (±2,09)	95,00 (±19,77)	7,28 (±1,72)	96,83 (±16,60)	ns
MEF _{50%} (l/s)	4,06 (±1,58)	86,60 (±23,43)	4,81 (±9,42)	82,22 (±31,73)	ns
MEF _{75-25%} (l/s)	3,23 (±1,42)	84,39 (±22,75)	2,63 (±0,88)	78,53 (±23,13)	0,05
IC (l)	2,91 (±0,94)	107,06 (±24,11)	3,16 (±0,71)	115,23 (±16,13)	0,05
Pletyzmografia całego ciała / <i>Whole body plethysmography</i>					
	n=33		n=53		
R _{tot} (kPa/l/s)	0,28 (±0,16)	107,77 (±74,95)	0,23 (±0,10)	82,16 (±39,12)	ns
TLC (l)	5,51 (±1,29)	97,24 (±13,33)	5,88 (±1,20)	99,03 (±14,77)	ns
RV (l)	1,55 (±0,54)	89,50 (±22,30)	2,04 (±0,66)	94,11 (±27,07)	0,01
ITGV (l)	2,92 (±0,79)	100,27 (±20,70)	2,96 (±0,78)	94,22 (±21,18)	ns
Dyfuzja / <i>Diffusing capacity</i>					
	n=33		n=53		
VA (l)	5,60 (±1,33)	101,48 (±14,87)	5,78 (±1,30)	99,79 (±15,84)	ns
DLCO (mmol/min/kPa)	8,82 (±2,52)	90,51 (±15,64)	8,89 (±2,46)	100,88 (±19,78)	ns 0,001 [†]
DLCO/VA (mmol/min/kPa/l)	1,56 (±0,24)	86,97 (±14,41)	1,54 (±0,29)	93,45 (±19,85)	ns

%wn - odsetek wartości należnej / % predicted value

* - wartość aktualna / actual value

n – liczba wykonanych pomiarów / number of measurement tests

†- tylko dla wartości względnych (%) / only for relative value(%)

Średnia wartość całkowitego DLCO w pozycji stojącej była istotnie niższa u chorych na cukrzycę w porównaniu do grupy kontrolnej. W obu podgrupach chorych na cukrzycę nie stwierdzono istotnych różnic dla całkowitego oraz skorygowanego DLCO. Wartość DLCO/VA w grupie DM1 była taka sama jak w GK, natomiast w grupie DM2 nieznacznie niższa (1,56 mmol/min/kPa/l vs 1,54 mmol/min/kPa/l) jednakże nieistotna statystycznie.

Kolejno analizowano wpływ pozycji ciała na wyniki pomiaru dyfuzji w obu badanych grupach. Pomiary przeprowadzono w pozycji stojącej, a następnie w pozycji leżącej na plecach (tabela 9).

Tabela 9. Wyniki dyfuzji w grupie kontrolnej i chorych na cukrzycę w zależności od pozycji ciała (pozycja stojąca i pozycja leżąca na plecach)

Table 9. Results of pulmonary diffusion capacity assessment in control and diabetes groups in relation to body position (standing and lying supine)

Mierzony parametr/ <i>Parameter</i>	GK / <i>Control group</i> n=96				DM / <i>Diabetes mellitus group</i> n=86				p
	Stojąca / <i>Vertical</i>		Leżąca na plecach / <i>Supine</i>		Stojąca / <i>Vertical</i>		Leżąca na plecach / <i>Supine</i>		
	Wartość średnia / (±SD) / <i>Mean value / (±SD)</i>								
	bezwzględna / <i>absolut value</i>	%wn / %pv	bezwzględna / <i>absolut value</i>	%wn / %pv	bezwzględna / <i>absolut value</i>	%wn / %pv	bezwzględna / <i>absolut value</i>	%wn / %pv	
VA (l)	6,38 (±1,12)	107,28 (±12,4)	6,50 (±1,18)	108,44 (±14,8)	5,71 (±1,31)	100,44 (±15,4)	5,81 (±1,43)	102,34 (±16,5)	0,05
DLCO (mmol/min/ kPa)	9,88 (±2,39)	100,16 (±15,7)	10,62 (±2,45)	107,74 (±17,1)	8,86 (±2,47)	96,90 (±18,9)	8,43 (±2,80)	91,70 (±22,5)	0,001
DLCO/VA (mmol/min/ kPa/l)	1,56 (±0,28)	85,97 (±14,5)	1,68 (±0,31)	92,14 (±17,0)	1,55 (±0,27)	90,96 (±18,1)	1,46 (±0,34)	85,32 (±21,0)	0,001

n – liczba wykonanych pomiarów / number of measurement tests

%wn – odsetek wartości należnej / % predicted value

W GK odnotowano, że zarówno średnia wartość całkowitego DLCO jak również DLCO/VA wzrosła istotnie w pozycji leżącej na plecach. Natomiast w grupie DM średnia wartość tych samych wskaźników dyfuzji w pozycji leżącej na plecach była istotnie niższa.

W kolejnym etapie badań przeanalizowano wyniki dyfuzji w zależności od pozycji ciała (pozycja stojąca i pozycja leżąca na plecach) w zależności od typu cukrzycy (tabela 10).

Tabela 10. Wyniki dyfuzji w grupie chorych na cukrzycę w zależności od pozycji ciała
 Table 10. Results of pulmonary diffusion capacity assessment in the diabetes group
 in relation to body position

Mierzony parametr / <i>Parameter</i>	DM1 n=33				DM2 n=53				p
	Stojąca / <i>Vertical</i>		Leżąca na plecach / <i>Supine</i>		Stojąca / <i>Vertical</i>		Leżąca na plecach / <i>Supine</i>		
	Wartość średnia /(±SD) / <i>Mean value/(±SD)</i>								
	bezwzględna / <i>absolute value</i>	%wn / %pv	bezwzględna / <i>absolute value</i>	%wn / %pv	bezwzględna / <i>absolute value</i>	%wn / %pv	bezwzględna / <i>absolute value</i>	%wn / %pv	
VA (l)	5,60 (±1,33)	101,48 (±14,8)	5,91 (±1,74)	106,36 (±18,1)	5,78 (±1,30)	99,79 (±15,8)	5,75 (±1,21)	99,84 (±15,1)	ns
DLCO (mmol/min/ kPa)	8,82 (±2,52)	90,51 (±15,6)	8,49 (±3,37)	86,06 (±22,8)	8,89 (±2,46)	100,88 (±19,7)	8,39 (±2,42)	95,22 (±21,7)	0,001
DLCO/VA (mmol/min/ kPa/l)	1,56 (±0,24)	86,97 (±14,4)	1,44 (±0,34)	80,00 (±18,5)	1,54 (±0,29)	93,45 (±19,8)	1,47 (±0,35)	88,64 (±22,0)	0,001

n – liczba wykonanych pomiarów / number of measurement tests

%wn – odsetek wartości należnej / % predicted value

W obu typach cukrzycy stwierdzono, że bezwzględna i względna średnia wartość całkowitego DLCO oraz skorygowana do VA była istotnie mniejsza w pozycji leżącej na plecach.

W wybranej grupie 27 zdrowych osób i 24 chorych na cukrzycę wykonano dodatkowo pomiar DLCO w pozycji leżącej na brzuchu (tabela 11). Techniczne trudności w uzyskaniu prawidłowego i powtarzalnego wyniku oraz długi czas badania uniemożliwiły przeprowadzenie pomiarów w całej populacji badanych osób.

Tabela 11. Wyniki dyfuzji w pozycji stojącej, na plecach oraz na brzuchu w grupie kontrolnej i chorych na cukrzycę.

Table 11. Results of diffusion capacity assessment in standing, supine and prone positions in control and diabetes mellitus groups

Mierzony parametr / Parameter	Stojąca / <i>Vertical</i>		Plecy / <i>Supine</i>		Brzuch / <i>Prone</i>		p
	Wartość średnia /(±SD) / <i>Mean value/(±SD)</i>						
	bezwzględna / <i>absolut</i> value	%wn / %pv	bezwzględna / <i>absolut</i> value	%wn / %pv	bezwzględna / <i>absolut</i> value	%wn / %pv	
GK / <i>Control group</i> n = 27							
VA (l)	6,52 (±1,27)	104,48 (±11,4)	6,80 (±1,36)	109,48 (±13,0)	7,21 (±1,46)	116,07 (±15,1)	0,001 [*] 0,001 ^{**} 0,001 ^{***}
DLCO (mmol/min/ kPa)	9,33 (±2,14)	90,92 (±14,7)	10,17 (±1,98)	99,63 (±12,9)	9,33 (±2,27)	91,81 (±19,2)	0,001 [*] ns 0,01 ^{***}
DLCO/VA (mmol/min/ kPa/l)	1,47 (±0,25)	79,37 (±14,7)	1,57 (±0,35)	85,11 (±19,5)	1,32 (±0,36)	71,85 (±20,8)	0,01 [*] 0,01 ^{**} 0,01 ^{***}
DM n= 24							
VA (l)	5,50 (±1,54)	96,83 (±12,9)	6,07 (±1,93)	106,79 (±17,4)	5,88 (±1,36)	105,33 (±18,2)	0,001 [*] 0,05 ^{**} ns
DLCO (mmol/min/ kPa)	8,49 (±3,06)	89,00 (±19,8)	7,87 (±3,81)	81,04 (±25,5)	6,51 (±2,36)	68,66 (±18,7)	0,001 [*] 0,001 ^{**} 0,05 ^{***}
DLCO/VA (mmol/min/ kPa/l)	1,54 (±0,30)	88,25 (±19,4)	1,27 (±0,33)	72,00 (±17,2)	1,10 (±0,29)	62,42 (±15,9)	0,001 [*] 0,001 ^{**} 0,001 ^{***}

n – liczba wykonanych pomiarów / number of measurement tests

%wn – odsetek wartości należnej / % predicted value

ns – brak istotności statystycznej / non significant

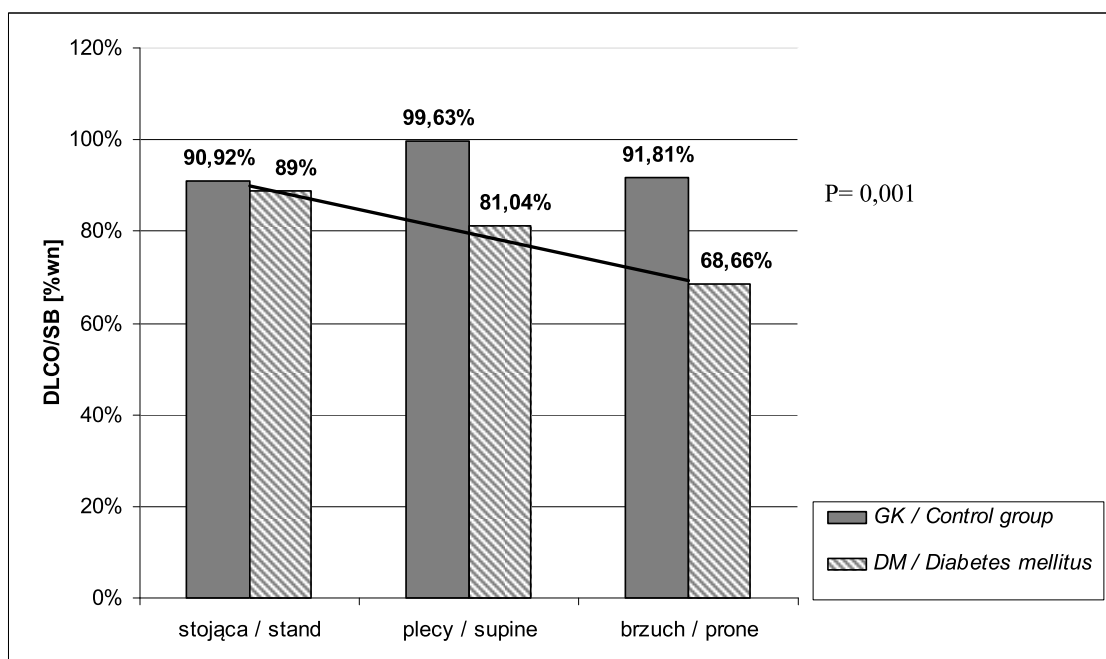
* - stojąca/plecy / vertical/supine

** - stojąca/brzuch / vertical/prone

*** - plecy/brzuch / supine/prone

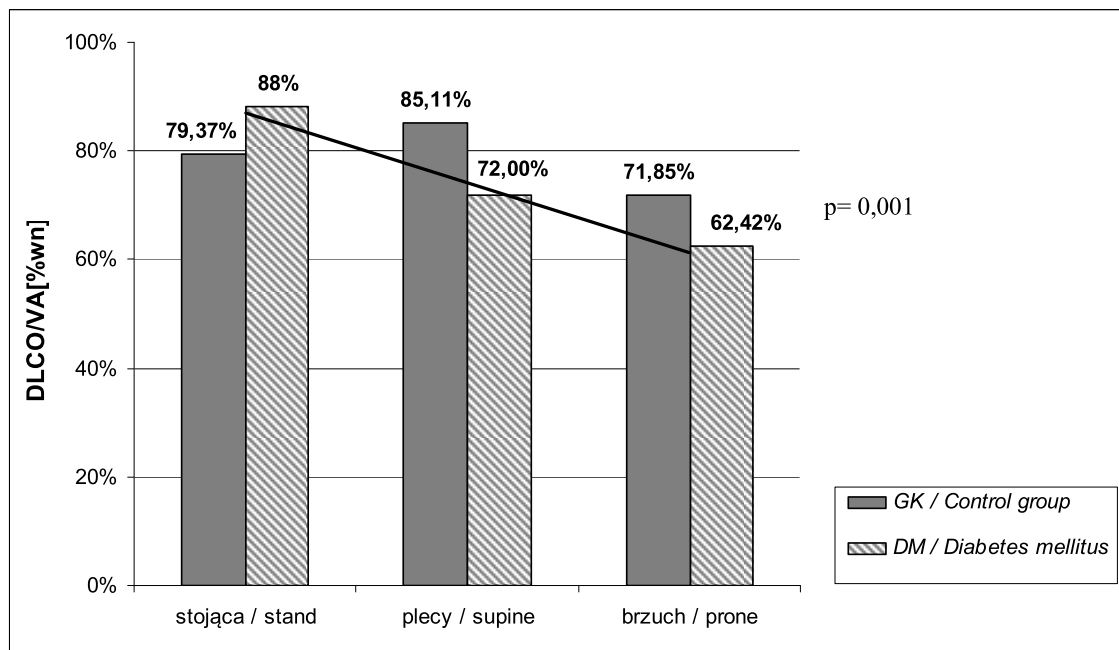
Podczas pomiaru dyfuzji w pozycji leżącej na brzuchu, badani mieli istotne trudności z dokonaniem pełnego wdechu oraz utrzymaniem powietrza w płucach przez okres 10 s. Było to spowodowane utrudnieniem ruchomości klatki piersiowej związane z wymuszoną pozycją ciała. Takie trudności nie istniały w pozycji leżącej na plecach. W GK wyjściowa wartość bezwzględna DLCO i DLCO/VA

zwiększała się w pozycji leżącej na plecach. Następnie DLCO w pozycji leżącej na brzuchu wracała do wartości wyjściowej. Natomiast wartość DLCO/VA w pozycji leżącej na brzuchu obniżała się poniżej wyjściowej. W grupie DM wyjściowa wartość DLCO i DLCO/VA obniżała się w pozycji leżącej na plecach oraz dodatkowo obniżała się w pozycji leżącej na brzuchu. Odsetkowe zależności wartości DLCO i DLCO/VA u osób zdrowych i chorych na cukrzycę przedstawiono na rycinie 7 i 8.



Rycina 7. Średnie wartości odsetkowe DLCO w grupie kontrolnej i chorych na cukrzycę

Figure 7. Mean percentage values of DLCO in control and diabetes mellitus groups



Rycina 8. Średnie wartości odsetkowe DLCO/VA w grupie kontrolnej i chorych na cukrzycę

Figure 8. Mean percentage values of DLCO/VA in control and diabetes mellitus group

Kolejno analizowano wyniki wartości dyfuzji w grupie chorych na cukrzycę, u których współistniała mikroangiopatia cukrzycowa (tabela 12).

Tabela 12. Wyniki dyfuzji u chorych na cukrzycę ze współistniejącymi powikłaniami mikroangiopatycznymi

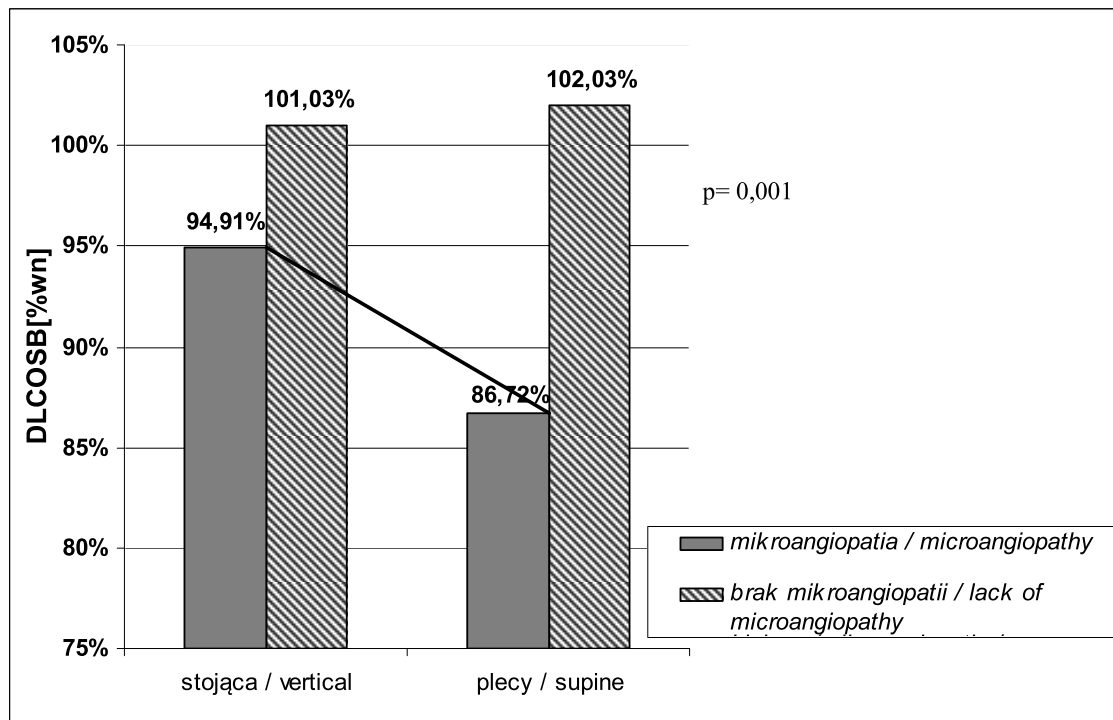
Table 12. Results of diffusion capacity evaluation in diabetics with coexisting microangiopathic complications

Mierzony parametr / <i>Parameter</i>	Stojąca / <i>Vertical</i>		Leżąca na plecach / <i>Supine</i>		p
	Wartość średnia /(±SD) / <i>Mean value</i> /(±SD)				
	bezwzględna / <i>absolut value</i>	%wn / %pv	bezwzględna / <i>absolut value</i>	%wn / %pv	
Mikroangiopatia obecna / <i>Microangiopathy present</i> n = 58					
VA (l)	5,42 (±1,33)	99,84 (±16,57)	5,51 (±1,24)	101,87 (±16,74)	0,05
DLCO (mmol/min/kPa)	8,28 (±2,37)	94,91 (±20,37)	7,58 (±2,36)	86,72 (±22,52)	0,001
DLCO/VA (mmol/min/kPa/l)	1,53 (±0,27)	92,43 (±19,40)	1,39 (±0,34)	83,79 (±21,89)	0,001
Brak mikroangiopatii / <i>Lack of microangiopathy</i> n=28					
VA (l)	6,30 (±1,04)	101,67 (±12,87)	6,44 (±1,59)	103,32 (±16,41)	ns
DLCO (mmol/min/kPa)	10,0 (±2,27)	101,03 (±14,90)	10,19 (±2,87)	102,03 (±18,97)	ns
DLCO/VA (mmol/min/kPa/l)	1,59 (±0,27)	87,92 (±15,10)	1,60 (±0,32)	88,57 (±19,25)	ns

n – liczba wykonanych pomiarów / number of measurement tests

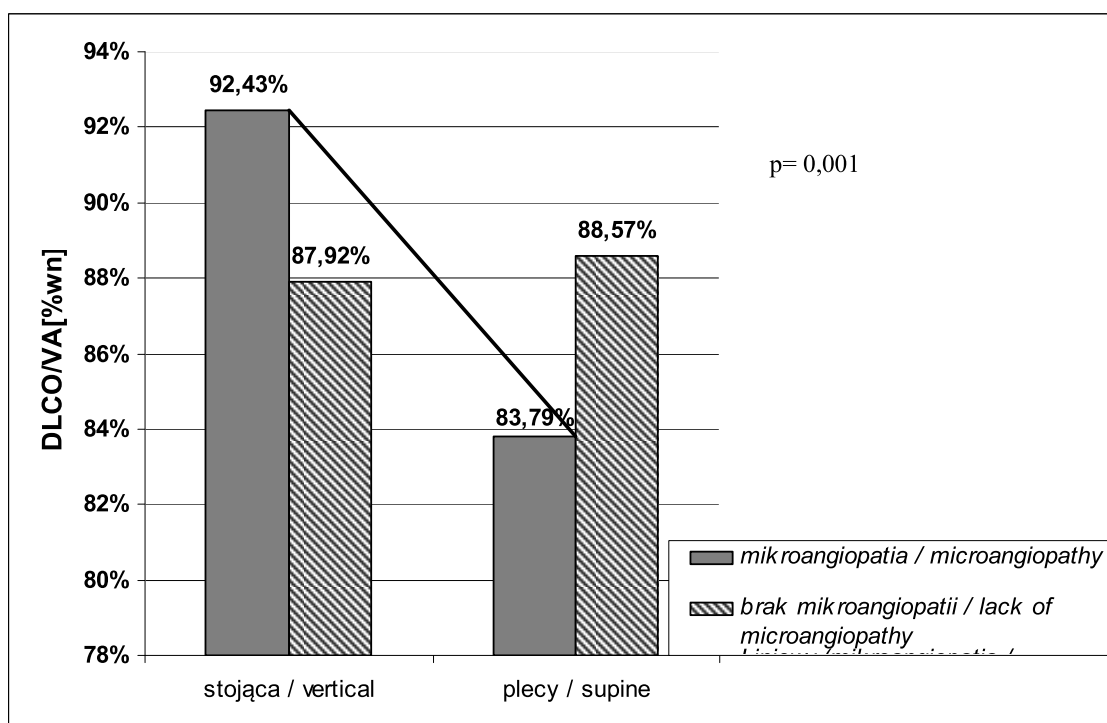
%wn – odsetek wartości należnej / % predicted value

Chorzy na cukrzycę ze współistniejącą mikroangiopatią cukrzycową mieli równocześnie obniżone DLCO i DLCO/VA w pozycji leżącej na plecach w porównaniu do pozycji stojącej (rycina 9 i 10). W przeciwieństwie, u chorych na cukrzycę bez współistniejącej mikroangiopatii nie wykazano podobnej zależności. Test ten okazał się dobrym wskaźnikiem różnicującym obie grupy chorych na cukrzycę ($p > 0,001$).



Rycina 9. Średnie wartości odsetkowe DLCO u chorych na cukrzycę w zależności od współistnienia mikroangiopatii

Figure 9. Mean percentage values of DLCO in diabetics in relation to coexistence of microangiopathy



Rycina 10. Średnie wartości odsetkowe DLCO/VA u chorych na cukrzycę w zależności od współistnienia mikroangiopatii

Figure 10. Mean percentage values of DLCO/VA in diabetics in relation to coexistence of microangiopathy

Podobne obserwacje stwierdzono w grupie chorych na cukrzycę ze współistniejącą makroangiopatią cukrzycową (tabela 13).

Tabela 13. Wyniki dyfuzji u chorych na cukrzycę ze współistniejącymi powikłaniami makroangiopatycznymi.

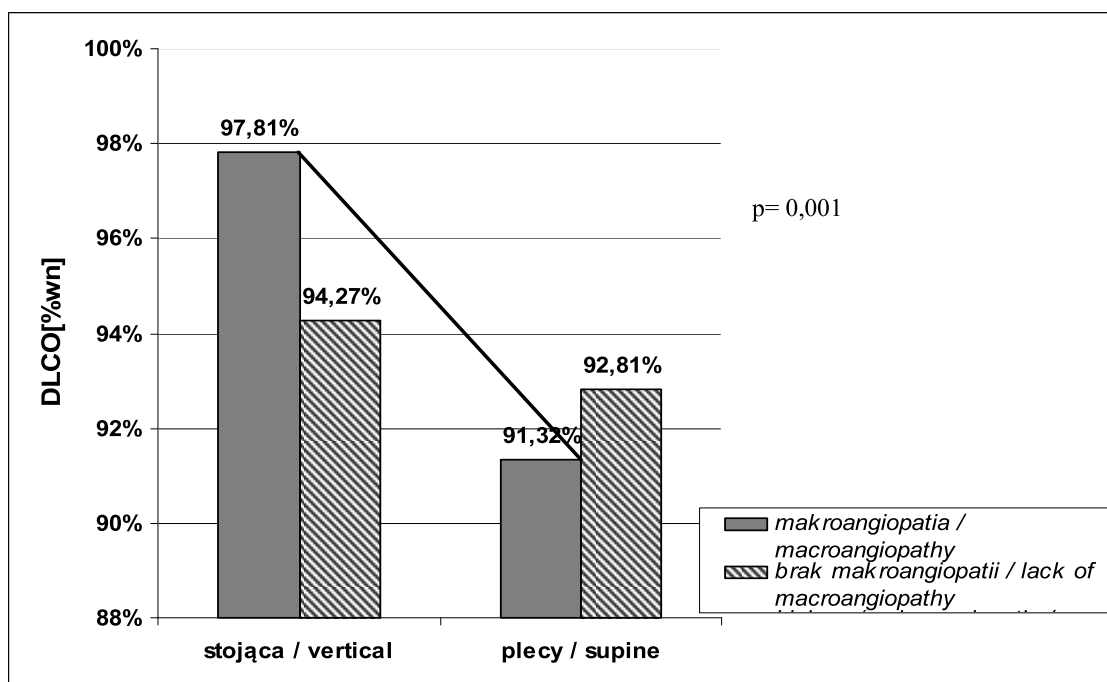
Table 13. Results of diffusion capacity assessment in diabetics with coexisting macroangiopathic complications

Mierzony para- metr / <i>Parameter</i>	Stojąca / <i>Vertical</i>		Leżąca na plecach / <i>Supine</i>		p
	Wartość średnia /(±SD) / <i>Mean value/(±SD)</i>				
	bezwzględna / <i>absolut value</i>	%wn / %pv	bezwzględna / <i>absolut value</i>	%wn / %pv	
Makroangiopatia obecna / <i>Present microangiopathy</i> n = 64					
VA (l)	5,69 (±1,30)	100,50 (±16,20)	5,71 (±1,23)	101,39 (±15,98)	ns
DLCO (mmol/min/kPa)	8,59 (±2,46)	97,81 (±20,78)	8,03 (±2,47)	91,32 (±23,16)	0,001
DLCO/VA (mmol/min/kPa/l)	1,50 (±0,28)	91,14 (±20,14)	1,41 (±0,35)	85,20 (±22,56)	0,001
Brak makroangiopatii / <i>Lack of microangiopathy</i> n=22					
VA (l)	5,77 (±1,34)	100,27 (±13,16)	6,09 (±1,90)	105,13 (±18,20)	ns
DLCO (mmol/min/kPa)	9,67 (±2,39)	94,27 (±11,85)	9,61 (±3,41)	92,81 (±20,96)	ns
DLCO/VA (mmol/min/kPa/l)	1,67 (±0,19)	90,45 (±10,77)	1,59 (±0,29)	85,68 (±16,45)	ns

n – liczba wykonanych pomiarów / number of measurement tests

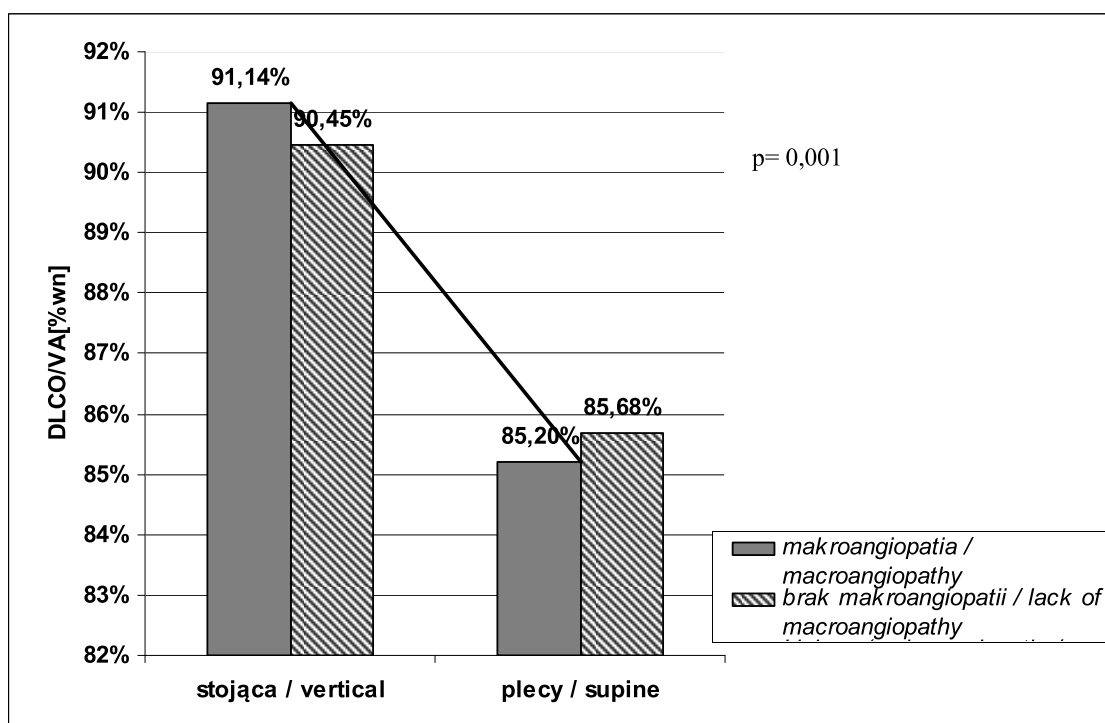
%wn – odsetek wartości należnej / % predicted value

Chorzy na cukrzycę ze współistniejącą makroangiopatią cukrzycową mieli równocześnie obniżone DLCO i DLCO/VA ($p < 0,001$) w pozycji leżącej na plecach w porównaniu do pozycji stojącej. W przeciwieństwie, u chorych na cukrzycę bez współistniejącej makroangiopatii nie stwierdzono istotnego obniżenia DLCO i DLCO/VA w pozycji leżącej na plecach (rycina 11 i 12). Test ten również okazał się dobrym wskaźnikiem różnicującym obie grupy chorych na cukrzycę.



Rycina 11. Średnie wartości odsetkowe DLCO u chorych na cukrzycę w zależności od współistnienia makroangiopatii

Figure 11. Mean percentage values of DLCO in diabetics in relation to coexistence of macroangiopathy



Rycina 12. Średnie wartości odsetkowe DLCO/VA u chorych na cukrzycę w zależności od współistnienia makroangiopatii

Figure 12. Mean percentage values of DLCO/VA in diabetics in relation to coexistence of macroangiopathy

4.4 Wyniki testu 6-minutowego chodu

Celem określenia wydolności wysiłkowej przeprowadzono test 6-minutowego chodu w obu badanych podgrupach (tabela 14). Do testu zakwalifikowano łącznie 124 osoby (64 – GK, 60 – DM). Nie wszyscy badani wyrazili zgodę na przeprowadzenia tego testu. Najczęstszą przyczyną odmowy w obu grupach była obawa przed nadmiernym zmęczeniem podczas szybkiego marszu.

Grupy różniły się istotnie pod względem długości przebytego dystansu. Średni 6MWD był o ponad 109 metrów krótszy w grupie DM ($p < 0,001$). 6MWD u chorych na cukrzycę typu 1 był istotnie dłuższy niż u chorych na cukrzycę typu 2 (541 m vs 522 m $p < 0,05$). Osoby chore na cukrzycę były starsze, miały większą masę ciała oraz większe BMI w porównaniu do grupy kontrolnej. Dodatkowo w grupie DM występowały przewlekłe powikłania cukrzycy (mikro- i makroangiopatia cukrzycowa). Powikłania cukrzycy występowały z tą samą częstością w obu grupach cukrzycy.

Tabela 14. Wyniki testu 6 minutowego chodu w grupie kontrolnej i chorych na cukrzycę
 Table 14. 6-minute walking test results in the control and diabetes mellitus groups

Parametr / <i>Parameter</i>	GK / <i>Control group</i> n = 64	DM / <i>Diabetes mellitus</i> n = 60	p
Średni 6MWD/($\pm$ SD) / <i>Mean 6MWD/($\pm$SD)</i>	639,45 ($\pm$ 44,33)	530,38 ($\pm$ 76,95)	0,001
Minimum / <i>Minimum</i> (m)	575	125	-
Maksymalny / <i>Maximum</i> (m)	775	600	-
	DM 1 n= 24	DM 2 n= 36	
Średni 6MWD/($\pm$ SD) / <i>Mean 6MWD/($\pm$SD)</i>	541,66 ($\pm$ 55,98)	522,86 ($\pm$ 88,19)	0,05
Minimum / <i>Minimum</i> (m)	450	125	-
Maksymalny / <i>Maximum</i> (m)	600	600	-

n – liczba wykonanych pomiarów / *number of measurement tests*

m – dystans przebyty w metrach / *walking distance (m)*

Test był dobrze tolerowany przez osoby badane. W czasie przeprowadzania testu chodu nie było istotnych działań niepożądanych. Żaden z uczestników nie zgłaszał bólu o charakterze wieńcowym podczas oraz po teście chodu. Istotny ból kończyn dolnych uniemożliwiający kontynuowanie testu chodu wystąpił u 6 chorych na cukrzycę (DM1 – 2, DM2 – 4). W obu grupach podczas testu chodu nie stwierdzono również wystąpienia duszności uniemożliwiającej kontynuowanie badania. Do najczęstszych zgłaszanych objawów należały: ogólne zmęczenie, bóle mięśni i stawów kończyn dolnych oraz dyskomfort podczas chodzenia. Częstość objawów nie różniła się istotnie pomiędzy grupami. Podczas oraz po 6MWT nie stwierdzono istotnego spadku saturacji w badanych grupach.

4.5 Perfuzyjna tomografia komputerowa klatki piersiowej

4.5.1 Charakterystyka badanej grupy

Przed wykonaniem właściwego badania perfuzyjnego wykonano tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości (TKHR) celem oceny całości miąższu płuc oraz wykluczeniem ewentualnej patologii. Do badania zakwalifikowano łącznie 30 osób (GK – 15, DM – 15). W badaniu TKHR klatki piersiowej u 4 osób (GK – 1, DM – 3) uwidoczniło się istotne zmiany w miąższu płuc, które uniemożliwiły dalszą analizę uzyskanych tomogramów. U dwóch osób w badaniu TKHR stwierdzono zmiany pozapalne, a u kolejnych dwóch zmiany najpewniej po przebytej gruźlicy płuc. Z tego względu dalej nie analizowano tych przypadków. W grupie chorych na cukrzycę 6 osób miało rozpoznaną cukrzycę typu 1, 7 osób – typu 2. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 15,1 ($\pm$ 8,0) lat. 12 chorych na cukrzycę było leczonych insuliną, średni czas stosowania insuliny

wynosił 13,2 ($\pm 9,7$) lat. W grupie DM statyny przyjmowało codziennie 8 chorych (66,6%), inhibitory konwertazy angiotensyny 10 (83,3%), leki z grupy β -adrenolityków 4 (36,3%). Charakterystykę badanych grup oraz wyniki badania biochemicznych krwi i moczu przedstawiono w tabeli 15 i 16.

Tabela 15. Charakterystyka badanych grup

Table 15. Characteristics of study groups

Parametr / <i>Parameter</i>	GK / <i>Control group</i> n=13	DM / <i>Diabetes mellitus</i> n= 13	p
	Wartość średnia/(±SD) / <i>Mean value/(±SD)</i>		
Wiek (lata) / <i>Age(years)</i>	46,76 (±10,28)	48,84 (±14,02)	ns
Płeć K/M / <i>Gender F/M</i>	5 (38,5%) / 8 (61,5%)	5 (38,5%) / 8 (61,5%)	-
Wzrost / <i>Height (cm)</i>	173,23 (±11,70)	168,69 (±7,84)	ns
Waga / <i>Weight (kg)</i>	82,92 (±20,68)	89,76 (±26,17)	ns
BMI	27,53 (±5,47)	31,30 (±8,04)	ns

n – liczba wykonanych pomiarów / number of measurement tests

Tabela 16. Charakterystyka wybranych parametrów biochemicznych krwi i moczu w grupie kontrolnej i badanej

Table 16. Characteristics of chosen blood and urine biochemical parameters in the control and diabetes groups.

Cecha / <i>Characteristic</i>	GK / <i>Control group</i>	DM / <i>Diabetes mellitus group</i>	p
	Średnia wartość/(±SD) / <i>Mean value/(±SD)</i>		
CRP (mg/l)	2,01 (±1,33)	3,63 (±2,81)	0,05
Fibrynogen / <i>Fibrinogen</i> (g/l)	2,87 (±0,65)	3,85 (±0,56)	0,05
Cholesterol całkowity / <i>Total cholesterol</i> (mg/dl)	214,45 (±39,63)	184,61 (±33,20)	ns
Trójglicerydy / <i>Triglycerides</i> (mg/dl)	145,00 (±70,33)	160,46 (±71,92)	ns
LDL / <i>LDL-cholesterol</i> (mg/dl)	135,54 (±33,79)	108,30 (± 31,77)	0,05
Kreatynina / <i>Creatinine</i> (mg/dl)	0,91 (±0,11)	1,04 (±0,28)	ns
BUN / <i>Urea</i> (mg/dl)	13,88 (±3,95)	17,00 (±4,30)	ns
Mikroalbuminuria / <i>Microalbuminuria</i> (mg/l)	-	87,06 (±74,91)	-
Glukozuria / <i>Glucosuria</i> (mg/dl)	-	800,00 (±273,86)	-
HbA1c (%)	5,44 (±0,32)	9,31 (±1,58)	0,001

W obu grupach z jednakową częstością występowała nadwaga i otyłość. Grupy nie różniły się istotnie pod względem wieku, wzrostu i masy ciała. Wartość CRP oraz stężenie fibrynogenu były istotnie większe u chorych na cukrzycę. Stężenie cholesterolu całkowitego było wyższe w GK niż w grupie DM, jednakże różnice nie były istotne. W grupie chorych na cukrzycę stwierdzo-

no w 5 przypadkach współwystępowanie mikroalbuminurii i glukozurii. Wartości kreatyniny oraz BUN nie różniły się istotnie w obu badanych grupach. Średnie stężenie HbA1c u chorych na cukrzycę wynosił 9,31% co świadczy o braku metabolicznego wyrównania cukrzycy. U większości chorych na cukrzycę, u których wykonano perfuzyjną tomografię komputerową występowały przewlekłe powikłania cukrzycy (tabela 17).

Tabela 17. Powikłania występujące wśród chorych na cukrzycę, u których wykonano perfuzyjną tomografię klatki piersiowej

Table 17. Coexisting complications in diabetics in whom chest pCT was performed

Powikłania cukrzycy / <i>Diabetes mellitus complications</i>	Łącznie liczba powikłań / <i>Summary of complications n(%)</i>
Mikroangiopatia / <i>Microangiopathy</i>	10 (76,9%)
Makroangiopatia / <i>Macroangiopathy</i>	11 (84,6%)
Mikroalbuminuria / <i>Microalbuminuria</i>	5 (38,4%)
Jawna nefropatia / <i>Nephropathy</i>	1 (7,7%)
Polineuropatia / <i>Polineuropathy</i>	7 (53,8%)
Retinopatia / <i>Retinopathy</i>	7 (53,8%)
Choroba wieńcowa / <i>Coronary disorders</i>	11 (84,6%)
Zawał serca / <i>Myocardial infarction</i>	1 (8,33%)
Nadciśnienie tętnicze / <i>Arterial hypertension</i>	10 (76,9%)
Stopa cukrzycowa / <i>Diabetics foot</i>	1 (7,7%)

n – liczba wykonanych pomiarów / *number of measurement tests*

4.5.2 Wyniki badań czynnościowych układu oddechowego oraz 6 minutowego testu chodu u osób z wykonaną perfuzyjną tomografią komputerową

Przed wykonaniem badania perfuzyjnego klatki piersiowej, przeprowadzono spirometrię, pletyzmografię całego ciała oraz pomiar pojemności dyfuzyjnej. Dyfuzję wykonano na stojąco oraz w pozycji leżącej na plecach. Dodatkowo u wszystkich badanych wykonano 6MWT. Wyniki badań czynnościowych oraz 6MWT zawarto w tabeli 18.

Tabela 18. Wyniki badań czynnościowych układu oddechowego w badanych grupach
 Table 18. Results of pulmonary function tests in study groups

Mierzony parametr / Parameter	GK / Control group		DM / Diabetes mellitus group		p
	Wartość średnia /(±SD) / Mean value /(±SD)				
	bezwzględna / absolut value	%wn / %pv	bezwzględna / absolut value	%wn / %pv	
Spirometria / Spirometry					
FEV1 (l)	3,31 (±0,91)	96,84 (±8,60)	2,90 (±0,57)	92,15 (±12,34)	ns
VC (l)	4,93 (±1,35)	115,38 (±14,51)	4,02 (±0,70)	102,46 (±14,52)	0,05
PEF (l/s)	8,50 (±2,40)	103,23 (±14,20)	7,67 (±1,79)	99,61 (±20,78)	ns
MEF _{50%} (l/s)	3,45 (±1,40)	72,92 (±19,41)	4,12 (±1,57)	93,23 (±29,61)	0,05
MEF _{75-25%} (l/s)	2,84 (±1,11)	71,76 (±17,38)	3,30 (±1,25)	89,00 (±29,91)	0,05†
IC (l)	3,56 (±1,25)	114,30 (±13,78)	3,07 (±0,74)	110,53 (±19,01)	ns
Pletyzmografia całego ciała / Whole body plethysmography					
R _{tot} (kPa/l/s)	0,18 (±0,13)	61,45 (±44,14)	0,21 (±0,16)	70,58 (±54,06)	ns
TLC (l)	6,86 (±1,58)	107,16 (±16,93)	5,72 (±1,29)	97,30 (±18,66)	0,05*
RV (l)	1,95 (±0,63)	98,83 (±31,80)	1,79 (±1,00)	89,84 (±42,49)	ns
ITGV (l)	3,19 (±0,68)	98,66 (±17,04)	2,86 (±0,93)	91,53 (±25,54)	ns
Dyfuzja w pozycji stojącej / Stand diffusing capacity					
VA (l)	6,63 (±1,40)	109,07 (±12,71)	5,57 (±0,82)	97,30 (±13,54)	0,05
DLCO (mmol/min/kPa)	9,71 (±2,27)	98,07 (±15,14)	8,95 (±2,51)	96,84 (±22,30)	ns
DLCO/VA (mmol/min/kPa/l)	1,47 (±0,24)	84,53 (±16,65)	1,59 (±0,37)	91,23 (±23,49)	ns
Dyfuzja w pozycji leżącej na plecach / Supine diffusing capacity					
VA (l)	6,83 (±1,25)	110,16 (±15,72)	5,69 (±0,90)	99,38 (±13,53)	0,01
DLCO (mmol/min/kPa)	10,34 (±1,81)	103,08 (±15,12)	8,53 (±3,07)	92,07 (±28,07)	0,05
DLCO/VA (mmol/min/kPa/l)	1,57 (±0,22)	88,58 (±19,18)	1,51 (±0,47)	86,23 (±27,63)	ns

Mierzony parametr / <i>Parameter</i>	GK / <i>Control group</i>		DM / <i>Diabetes mellitus group</i>		p
	Wartość średnia /(±SD) / <i>Mean value /(±SD)</i>				
	bezwzględna / <i>absolut value</i>	%wn / %pv	bezwzględna / <i>absolut value</i>	%wn / %pv	
6MWT					
Średni 6MWD/(±SD) / <i>Mean 6MWD/(±SD) (m)</i>	627,77 (±34,10)	-	531,81 (±52,54)	-	0,001
Minimum / <i>Minimum (m)</i>	600	-	450	-	-
Maksymalny / <i>Maximum (m)</i>	700	-	600	-	-

%wn – odsetek wartości należnej / *% predicted value*

† – tylko dla wartości względnych (%) / *only for relative values (%)*

* – tylko dla wartości bezwzględnych / *only for absolute values*

ns – brak istotności statystycznej / *non significant*

m – długość dystansu w metrach / *walking distance (m)*

Wszystkie wyniki badań czynnościowych układu oddechowego były prawidłowe. W żadnej grupie nie stwierdzono ograniczenia rezerw wentylacyjnych o typie obturacji lub restrykcji. Wartości VC oraz TLC były istotnie mniejsze u chorych na cukrzycę w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$). Natomiast wartości przepływów w małych oskrzelach MEF_{50%} oraz MEF_{75-25%} były większe u tych chorych. Dla pozostałych parametrów badań spirometrycznych i pletyzmograficznych nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami. Nie było różnic pomiędzy całkowitą i skorygowaną dyfuzją w pozycji stojącej pomiędzy badanymi. Pomiar dyfuzji ujawnił istotną różnicę pomiędzy całkowitym DLCO w pozycji leżącej na plecach w obu grupach. U chorych na cukrzycę, DLCO było istotnie mniejsze w pozycji leżącej na plecach w porównaniu do grupy kontrolnej (10,34 mmol/min/kPa vs 8,53 mmol/min/kPa $p < 0,05$). W pozycji leżącej na plecach średnia wartość DLCO była o 11% niższa u chorych na cukrzycę w porównaniu do osób bez cukrzycy. Brak istotnych różnic dla DLCO/VA mógł być spowodowany ograniczoną liczebnością badanych grup.

Grupy różniły się istotnie pod względem długości przebytego dystansu. Średni 6MWD był o ponad 95 metrów krótszy w grupie osób chorych na cukrzycę ($p < 0,001$). Test chodu był dobrze tolerowany przez wszystkie osoby badane. W czasie przeprowadzania testu chodu nie było istotnych działań niepożądanych. Żaden z uczestników nie zgłaszał bólu o charakterze wieńcowym podczas oraz po teście chodu. Również w obu grupach nie stwierdzono wystąpienia duszności lub dolegliwości bólowych kończyn dolnych uniemożliwiających kontynuowanie badania.

4.5.3 Wyniki perfuzyjnej tomografii komputerowej w badanych grupach

Analiza wariancji ANOVA wykazała brak wpływu umiejscowienia danego ROI w części górnej, środkowej i dolnej na wartości parametrów perfuzji. Badanie ANOVA również nie wykazało istotnych różnic średnich powierzchni poszczególnych ROI oraz sum powierzchni ROI od 3 do 20 pomiędzy poszczególnymi badanymi. Dlatego też w dalszej analizie statystycznej wyników pomiarów TK badano łącznie wyniki uzyskane dla ROI od 3 do 20. Wyniki ROI nr 1 były analizowane osobno ze względu na anatomiczną lokalizację tego obszaru. Analizie poddane były wartości parametrów perfuzji oraz średnie i sumy wartości powierzchni pól (mm^2) dla wyznaczonych obszarów.

Łącznie przeanalizowano wyniki tomografii perfuzyjnej płuc 26 niepalących osób (13 – GK i 13 – DM). W wykonanym TKHR u żadnego chorego nie wykryto patologii w mięszu płuc. W pCT klatki piersiowej nie stwierdzono istotnych różnic dla średniej powierzchni ROI oraz parametrów BF, BV, PS i MTT w obrębie ROI 1 pomiędzy osobami chorymi na cukrzycę i grupą kontrolną. Stwierdzono istotne różnice dla pomiarów wskaźników ilościowych perfuzji tkankowej w obszarach ROI 3-20 takich jak: BF ($p=0,05$), BV ($p=0,05$) oraz PS ($p=0,01$) pomiędzy chorymi na cukrzycę i grupą kontrolną. Nie stwierdzono istotnych różnic dla MTT. Szczegółowe wartości poszczególnych parametrów zostały przedstawione w tabeli 19. Wartości BF, BV, PS były istotnie wyższe u chorych na cukrzycę w porównaniu z grupą kontrolną. MTT nie różnił się istotnie pomiędzy osobami zdrowymi a chorymi na cukrzycę.

Tabela 19. Parametry perfuzji w grupie kontrolnej i chorych na cukrzycę

Table 19. Perfusion chest computed tomography parameters in diabetes mellitus and control group

Parametr / <i>Parameter</i>	GK / <i>Control group</i>	DM / <i>Diabetes mellitus group</i>	p
ROI 1(mm^2)	299,53 ($\pm 72,57$)*	384,00 ($\pm 225,14$)	ns
ROI 3-20 (mm^2)	1999,44 ($\pm 120,68$)	2041,19 ($\pm 497,95$)	ns
BF ROI 1	705,60 ($\pm 133,2$)	750,51 ($\pm 271,98$)	ns
BF ROI 3-20	191,29 ($\pm 69,51$)	252,89 ($\pm 115,32$)	0,05
BV ROI 1	61,83 ($\pm 6,17$)	64,18 ($\pm 22,12$)	ns
BV ROI 3-20	11,52 ($\pm 4,19$)	16,11 ($\pm 6,10$)	0,05
MTT ROI 1	5,33 ($\pm 1,02$)	4,68 ($\pm 1,64$)	ns
MTT ROI 3-20	4,26 ($\pm 0,73$)	4,11 ($\pm 1,11$)	ns
PS ROI 1	0,04 ($\pm 0,16$)	2,95 ($\pm 10,45$)	ns
PS ROI 3-20	12,48 ($\pm 10,13$)	30,76 ($\pm 24,58$)	0,05

($\pm$ SD)

Następnie porównano wartości parametrów ilościowych perfuzji tkankowej BF, BV, MTT oraz PS dla zsumowanych ROI w górnych i dolnych częściach płuc (tabela 20).

Tabela 20. Parametry perfuzji w grupie kontrolnej i chorych na cukrzycę
Table 20. Perfusion parameters in control and diabetes mellitus groups

Parameter / <i>Parameter</i>	GK / <i>Control group</i>	DM / <i>Diabetes mellitus group</i>	p
ROI góra (mm ²) / <i>ROI top (mm²)</i>	1592,12 (±227,52)	1744,37 (±593,59)	ns
ROI dół (mm ²) / <i>ROI down (mm²)</i>	2073,96 (±1091,56)	1940,71 (±378,18)	ns
BF ROI góra / <i>BF ROI top</i>	176,72 (±55,08)	202,78 (±87,39)	ns
BF ROI dół / <i>BF ROI down</i>	207,51 (±92,87)	309,69 (±150,36)	0,05
BV ROI góra / <i>BV ROI top</i>	10,65 (±3,20)	12,59 (±5,37)	ns
BV ROI dół / <i>BV ROI down</i>	12,79 (±5,63)	18,06 (±7,32)	0,05
MTT ROI góra / <i>MTT ROI top</i>	4,35 (±0,87)	4,29 (±1,24)	ns
MTT ROI dół / <i>MTT ROI down</i>	4,31 (±0,97)	4,08 (±1,17)	ns
PS ROI góra / <i>PS ROI top</i>	12,89 (±9,13)	29,32 (±24,50)	0,05
PS ROI dół / <i>PS ROI down</i>	11,09 (±10,87)	33,68 (±27,34)	0,01

(±SD)

W pCT klatki piersiowej nie stwierdzono istotnych różnic w średniej powierzchni ROI pomiędzy górnymi i dolnymi ROI w badanych grupach. Wykazano istotne różnice dla wskaźników ilościowych perfuzji tkankowej BF dół ($p=0,05$), BV dół ($p=0,05$) oraz PS góra ($p=0,05$) i dół ($p=0,01$) pomiędzy górną i dolną częścią płuc. Lokalna objętość i przepływ krwi w wyznaczonych polach (ROI) była większa w dolnej części płuc u chorych na cukrzycę. Dodatkowo, parametr PS zarówno w części górnej jak i dolnej płuc znacząco różnił się w badanych grupach. Współczynnik przepuszczalności naczyń dla kontrastu był znacząco większy u chorych na cukrzycę. W badanych grupach również nie stwierdzono istotnych różnic dla MTT.

4.6 Ocena czułości i swoistości wybranych testów w rozpoznawaniu mikroangiopatii cukrzycowej układu oddechowego

W badanych grupach określono efektywność diagnostyczną wybranych testów biochemicznych, czynnościowych układu oddechowego i parametrów perfuzji płuc. Uzyskane wyniki badań biochemicznych i czynnościowych układu oddechowego zestawiono w tabeli 21, wyniki perfuzji płuc zestawiono w tabeli 22.

Tabela 21. Efektywność diagnostyczna wybranych testów biochemicznych i czynnościowych układu oddechowego

Table 21. Effectiveness of chosen biochemical and lung function parameters

Cecha / Characteristic	Parametr / Parameter	AUC	SE	CI (-)95%	CI (+)95%	Cut off	SEN	SPE
	Fibr	0,809	0,033	0,746	0,873	3,40	0,772*	0,725
	CRP	0,818	0,032	0,756	0,880	2,96	0,659	0,890
	HbA1c	0,971	0,013	0,945	0,996	6,08	0,929	0,975
	FEV1	0,701	0,039	0,625	0,777	3,42	0,557	0,851
	FEV1%	0,635	0,041	0,555	0,716	91,00	0,845	0,402
	VC (L)	0,687	0,039	0,610	0,764	4,78	0,526	0,828
	VC (%)	0,630	0,041	0,549	0,711	113,00	0,505	0,759
stojąca vertical	DLCO	0,632	0,041	0,551	0,713	7,72	0,907	0,244
	DLCO%	0,546	0,043	0,462	0,631	90,00	0,784	0,360
	DLCO/VA	0,481	0,043	0,396	0,566	1,260	0,897	0,186
	DL _{CO} /VA%	0,401	0,043	0,318	0,485	65,00	0,969	0,093
leżąca lying	DLCO	0,749	0,037	0,676	0,822	8,590	0,823	0,628
	DLCO%	0,725	0,038	0,652	0,799	99,00	0,698	0,663
	DLCO/VA	0,673	0,040	0,594	0,751	1,410	0,865	0,453
	DL _{CO} /VA%	0,601	0,042	0,518	0,684	76,00	0,896	0,337
	TLC	0,657	0,041	0,577	0,737	5,690	0,755	0,523
	TLC%	0,637	0,042	0,556	0,719	97,00	0,755	0,500
	RV	0,491	0,043	0,406	0,576	0,700	0,989	0,024
	RV%	0,537	0,043	0,452	0,621	73,00	0,830	0,235
	Rtot	0,576	0,047	0,484	0,668	0,380	0,185	0,967
	Rtot%	0,582	0,047	0,490	0,674	130,00	0,185	0,978
	6MWT	0,934	0,020	0,896	0,973	575,00	1,000	0,650

AUC – pole pod krzywą / *area under curve*, SE – błąd standardowy / *standard error*, CI – przedział ufności / *confidence interval*, Cut off – punkt odcięcia, SEN – czułość / *sensitivity*, SPE – swoistość / *specificity*, Fibr – fibrynogen / *fibrinogen*

* Wyniki odpowiadające dużej czułości i swoistości zaznaczono pogrubioną czcionką / The results corresponding with high sensitivity and specificity are printed in bold

Wykorzystując krzywe ROC wykazano, które z badanych parametrów mogą służyć do różnicowania chorych z cukrzycową mikroangiopatią płucną od osób zdrowych bez mikroangiopatii. Największą czułością i swoistością odznaczają się następujące parametry biochemiczne fibrynogen, CRP, HbA1c, czynnościowe układu oddechowego FEV1 i VC, TLC oraz DLCO i DLCO% w pozycji leżącej. Również wykazano dużą czułość i swoistość dla 6-minutowego testu chodu. Wśród pomiarów perfuzji największą czułość i swoistość wykazano dla parametrów BV, BF oraz PS. Przykładowe krzywe ROC dla wybranych parametrów przedstawiono na rycinie 13.

Tabela 22. Efektywność diagnostyczna wybranych parametrów perfuzji płuc

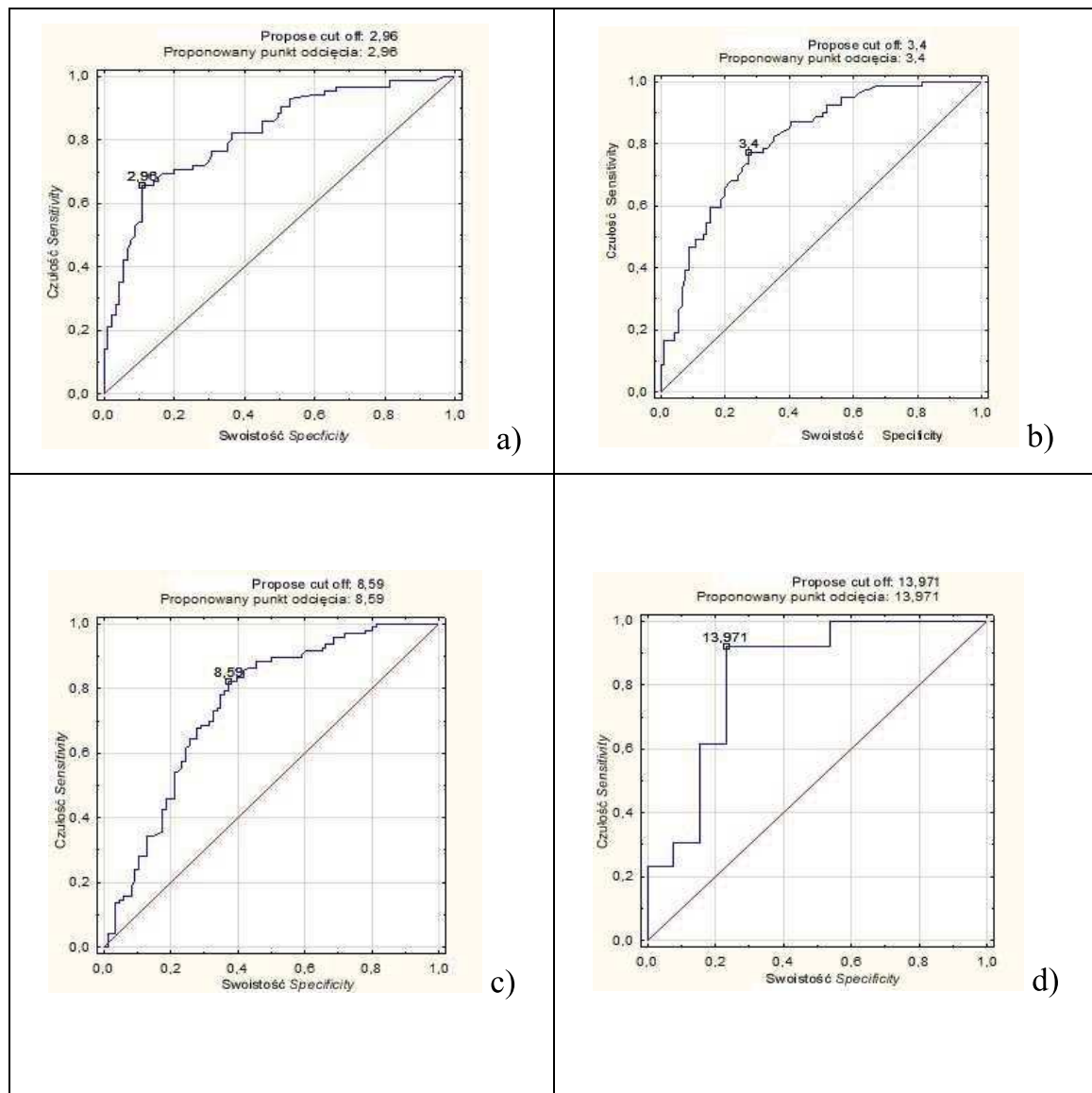
Table 22. Effectiveness of selected lung perfusion parameters

Parametr <i>Parameter</i>	AUC	SE	CI (-) 95%	CI (+) 95%	Cut off	SEN	SPE
MTT ROI 3-20	0,598	0,116	0,370	0,826	4,236	0,615	0,692
MTT ROI (<i>t</i>)	0,533	0,118	0,302	0,763	4,962	0,385	0,769
MTT ROI (<i>d</i>)	0,568	0,116	0,340	0,796	3,240	1,000	0,308
BF ROI 3-20	0,633	0,112	0,413	0,853	339,61	0,385	1,000
BV ROI 3-20	0,734	0,100	0,538	0,929	13,741	0,692	0,769
PS ROI 3-20	0,834	0,084	0,670	0,998	13,971	0,923	0,769
BF ROI (<i>t</i>)	0,598	0,116	0,371	0,825	292,00	0,308	1,000
BV ROI (<i>t</i>)	0,592	0,115	0,366	0,818	18,594	0,231	1,000
BV ROI (<i>t</i>)	0,728	0,101	0,531	0,925	25,084	0,538	0,923
BF ROI (<i>d</i>)	0,669	0,111	0,452	0,885	354,33	0,462	1,000
BV ROI (<i>d</i>)	0,675	0,108	0,463	0,886	18,248	0,538	0,846
PS ROI (<i>d</i>)	0,858	0,074	0,712	1,000	8,045	1,000	0,615

AUC – pole pod krzywą / *area under curve*, SE – błąd standardowy / *standard error*, CI – przedział ufności / *confidence interval*, Cut off – punkt odcięcia, SEN – czułość / *sensitivity*, SPE – swoistość / *specificity*, (*t*) – góra / *top*, (*d*) – dół / *down*

* Wyniki odpowiadające dużej czułości i swoistości zaznaczono pogrubioną czcionką / The results corresponding with high sensitivity and specificity are printed in bold

Wykorzystując krzywe ROC wykazano, które z badanych parametrów mogą służyć do różnicowania chorych z cukrzycową mikroangiopatią płucną od osób zdrowych bez mikroangiopatii. Największą czułością i swoistością odznaczają się następujące parametry biochemiczne fibrynogen, CRP, HbA1c, czynnościowe układu oddechowego FEV1 i VC, TLC oraz DLCO i DLCO% w pozycji leżącej. Również wykazano dużą czułość i swoistość dla 6-minutowego testu chodu. Wśród pomiarów perfuzji największą czułość i swoistość wykazano dla parametrów BV, BF oraz PS. Przykładowe krzywe ROC dla wybranych parametrów przedstawiono na rycinie 13.



Rycina 13. Krzywe ROC dla wybranych parametrów: a) CRP, b) fibrynogen, c) DLCO w pozycji leżącej, d) PS ROI 3-20

Figure 13. ROC curves for the following parameters: a) CRP, b) fibrinogen, c) lying DLCO, d) PS ROI 3-20

5 DYSKUSJA

Powikłania cukrzycy przyciągają uwagę badaczy reprezentujących rozmaite dyscypliny kliniczne, w tym coraz częściej specjalistów chorób płuc. Jednakże pomimo stosunkowo obszernej literatury, stale wzbogacanej o nowe doniesienia naukowe, powikłania płucne cukrzycy wciąż pozostają trudnym do wyjaśnienia fenomenem. Długotrwała cukrzyca uszkadza miąższ i naczynia płucne oraz struktury kolagenu i chrząstek szkieletu kostnego klatki piersiowej [170, 235]. Fakt wpływu cukrzycy na płuca znajduje potwierdzenie w badaniach histopatologicznych miąższu płuc oraz w badaniach czynnościowych układu oddechowego [73, 134, 273]. Pomimo, że wielu badaczy zajmowało się wpływem cukrzycy na układ oddechowy, wyniki tych badań są niejednoznaczne. W badaniach występują rozbieżności odnośnie uzyskanych wyników spirometrycznych, pletyzmograficznych i pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla, co utrudnia jednoznaczną interpretację otrzymanych wyników. Co więcej większość przeprowadzonych badań czynnościowych układu oddechowego dotyczyła osób niepalących tytoń oraz bez współistniejących schorzeń płucnych. Z drugiej strony u chorych na cukrzycę, współistniejąca otyłość, palenie tytoniu, niewydolność serca oraz inne schorzenia związane z cukrzycą mogą istotnie wpływać na obniżenie czynności płuc [134]. Autorzy omawiając przyczyny tych rozbieżności wskazują konieczność kontynuowania badań w różnych populacjach chorych na cukrzycę, w tym u osób palących tytoń. Dodatkowo, mimo względnie licznych prac z tej dziedziny, wciąż nie ma wykorzystania tej wiedzy w codziennej praktyce klinicznej. Do chwili obecnej nie wprowadzono powszechnych, akceptowalnych i powtarzalnych metod, które wcześniej wykrywają i monitorują mikroangiopatię płucną. Jedną z przyczyn odpowiedzialnych za ten fakt może być rezerwa naczyniowa i pojemnościowa miąższu płuc. Kompensuje ona częściową utratą miąższu płucnego w przebiegu cukrzycy. Próby wprowadzenia insuliny wziewnej do powszechnego stosowania mogą stanowić dalszą motywację do podjęcia badań nad przebiegiem mikroangiopatii płucnej powstałej na skutek przewlekłej hiperglikemii [5, 104].

W Polsce, cukrzyca i jej narządowe powikłania są również szeroko rozpowszechnione. Dotychczas nie przeprowadzono całościowych badań oceniających fakt wpływu powikłań tej choroby na funkcje układu oddechowego. Częściowo problemem tym na początku lat 90. XX wieku zajęli się Strojek i wsp. [254, 255, 256]. Jednakże ich badania skupiały się jedynie wokół chorych na cukrzycę typu 1.

Brak całościowego ujęcia tematu stanowił znaczącą zachętę do pogłębienia wiedzy dotyczącej cukrzycowej mikroangiopatii płucnej. W niniejszej pracy podjęto próbę usystematyzowania roli badań czynnościowych układu oddechowego, perfuzyjnej tomografii komputerowej klatki piersiowej oraz innych badań

dotatkowych w rozpoznawaniu płucnych powikłań cukrzycy. Wyniki tego rodzaju badań mogą w przyszłości przynieść wymierne korzyści kliniczne, profilaktyczne, poznawcze oraz finansowe. Mogą przyczynić się do usprawnienia kompleksowej opieki nad chorymi na cukrzycę typu 1 i typu 2.

5.1 Rola badań czynnościowych układu oddechowego u chorych na cukrzycę

Wpływ powikłań cukrzycy na ograniczenie rezerw wentylacyjnych układu oddechowego jest szeroko dyskutowany od wielu lat. Powikłania cukrzycy mogą powodować stopniowe pogorszenie funkcji płuc. Proces ten jest długotrwały, przebiega subklinicznie i bezobjawowo. Poza stopniowym obniżaniem wartości funkcji płuc nie występują charakterystyczne objawy kliniczne tak jak w nefropatii, retinopatii lub neuropatii cukrzycowej. Wynika to najpewniej z dużej rezerwy naczyniowej i pojemnościowej pęcherzyków płucnych.

5.1.1 Spirometria i pletyzmografia całego ciała u chorych na cukrzycę

W dużych badaniach epidemiologicznych wykazano, że dorośli chorzy na cukrzycę mają upośledzone funkcje płuc w porównaniu do osób zdrowych [163, 289]. W badaniu *The Normative Aging Study* udowodniono, że mężczyźni z predyspozycją do rozwoju cukrzycy lub rozwiniętą cukrzycą typu 2 mają obniżone wartości FEV1 i FVC w okresie poprzedzającym rozwój cukrzycy oraz w czasie jej trwania w porównaniu do grupy kontrolnej [163]. Podobne zależności znaleziono w prospektywnym badaniu ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*) [289]. Populację badaną stanowiło 1100 chorych na cukrzycę typu 2 o różnym nasileniu, czasie trwania i leczenia (palących i niepalących tytoń). Grupę kontrolną stanowiło 10162 zdrowych osób w średnim wieku. Podczas trzyletniego okresu obserwacji wykazano znamienne obniżenie FVC u chorych na cukrzycę w porównaniu do grupy kontrolnej (64 vs 58 ml/rok, $p=0,01$). Ekstrapolując dane chorych i zdrowych w wieku pomiędzy 50-80 rokiem życia stwierdzono, że chorzy na cukrzycę tracą rocznie 1,920 ml pojemności życiowej w porównaniu do 1,740 ml u osób zdrowych [108, 289]. Podobne zależności wykazali Lange i wsp. [148]. Dodatkowo zauważyli, że rozwój cukrzycy zapośrednicza znaczące przyspieszenie obniżenia wartości spirometrycznych.

Tabela 23. Przegląd wybranych badań dotyczących cukrzycy typu 1

Table 23. Review of selected studies patients with Type 1 diabetes mellitus

Autorzy, rok publikacji, pozycja piśmiennictwa / Authors, years of the study, references	n (k/m) / n(f/m)	Średni wiek (lata) / Mean age (years)	Czas trwania cukrzycy (lata) / Duration of DM (years)	Wartość średnia $\pm$ (SD) / Mean value $\pm$ (SD)		
				FEV1 %wn / %pv	FVC %wn / %pv	TLC %wn / %pv
Schernthaner i wsp. 1977 [232]	20	31,2 ($\pm$ 12)	10,9	74,1 ($\pm$ 6,8)	107 ($\pm$ 15,5)	110 ($\pm$ 15,7)
Sandler i wsp. 1986 [228]	22 (11/11)	19,5 ($\pm$ 5)	4,7 ($\pm$ 5,5)	-	101,6 ($\pm$ 12,7)	110 ($\pm$ 11,3)
Sandler i wsp. 1987 [227]	40	31 ($\pm$ 2)	11 ($\pm$ 1,1)	-	98 ($\pm$ 14,3)	-
Primhak i wsp. 1987 [210]	88 (48/40)	12 ($\pm$ 3)	5 ($\pm$ 4)	87 ($\pm$ 6)	92 ($\pm$ 9)	-
Baraldi i wsp. 1992 [11]	33 (17/16)	13 ($\pm$ 2)	5 ($\pm$ 3,1)	97 ($\pm$ 9)	100 ($\pm$ 9)	-
Strojek i wsp. 1992 [256]	31 (17/14)	31 ($\pm$ 5)	12 ($\pm$ 5)	97,9 ($\pm$ 13,9)	99,7 ($\pm$ 10,9)	95,7 ($\pm$ 12,1)
Quatraro i wsp. 1993 [212]	27 (27/0)	23 ($\pm$ 6)	-	96 ($\pm$ 10)	94 ($\pm$ 9)	-
Innocenti i wsp. 1994 [115]	23 (9/14)	32 ($\pm$ 13)	9 ($\pm$ 9)	90,5 ($\pm$ 17,7)	87,5 ($\pm$ 13,1)	-
Fuso i wsp. 1996 [80]	20 (11/9)	29 ($\pm$ 7)	14 ($\pm$ 8)	102 ($\pm$ 10)	105 ($\pm$ 14)	97 ($\pm$ 11)
Pieron i wsp. 1997 [205]	20 (10/10)	45 ($\pm$ 13)	21($\pm$ 8)	97 ($\pm$ 8)	101 ($\pm$ 10)	-
Scano i wsp. 2000 [231]	9 (4/5)	31 ($\pm$ 11)	9 ($\pm$ 5)	100 ($\pm$ 8)	95 ($\pm$ 10)	102 ($\pm$ 9)
Benbassat i wsp. 2001 [17]	15 (9/6)	40 ($\pm$ 11)	25 ($\pm$ 10)	98 ($\pm$ 14)	98 ($\pm$ 12)	-
Boulbou i wsp. 2003 [26]	16 (9/7)	37,3 ($\pm$ 12,8)	16,6 ($\pm$ 8,8)	98,5 ($\pm$ 13,1)	92,6 ($\pm$ 12,6)	92,6 ($\pm$ 14,5)
Villa i wsp. 2004 [271]	39 (21/18)	10,9 ($\pm$ 2,6)	3,6 ($\pm$ 2,4)	101,7 ($\pm$ 12,6)	101,9 ($\pm$ 13)	98,4 ($\pm$ 17,8)
Cazzato i wsp. 2004 [35]	38 (19/19)	10 ($\pm$ 1,8)	3,2 ($\pm$ 3,3)	99 ($\pm$ 2)	88 ($\pm$ 7)	-

(SD)

n – liczba wykonanych pomiarów / number of measurement tests

k – kobiety / female

m – mężczyźni / male

%wn – odsetek wartości należnej / % predicted value (pv)

Obniżenie rezerw wentylacyjnych u chorych na cukrzycę wydaje się być odwrotnie zależne od stężenia glukozy, czasu trwania oraz stopnia ciężkości cukrzycy i jest niezależne od palenia tytoniu a także otyłości [51, 65, 69, 150]. Jednoznacznie nie udowodniono, jaki typ zaburzeń wentylacyjnych występuje u chorych na cukrzycę. W tabelach 23 i 24 przedstawiono najważniejsze badania

dotyczące oceny czynności układu oddechowego u chorych na cukrzycę typu 1 i 2.

Tabela 24. Przegląd wybranych badań dotyczących cukrzycy typu 2

Table 24. Review of selected studies patients with Type 2 diabetes mellitus

Autorzy, rok publikacji, pozycja piśmiennictwa / <i>Authors, years of the study, references</i>	n (k/m) / <i>n (f/m)</i>	Średni wiek (lata) / <i>Mean age (years)</i>	Czas trwania cukrzycy (lata) / <i>Duration of DM (years)</i>	Wartość średnia/(±SD) / <i>Mean value/(±SD)</i>		
				FEV1 %wn / %pv	FVC %wn / %pv	TLC %wn / %pv
Isotani i wsp. 1999 [116]	54 (23/31)	55 (±10)	11 (±6,8)	104 (±11,1)	100 (±11)	-
Davis i wsp. 2000 [51]	421 (215/208) 65**	63,8	7,0	89,8	88,7	-
Benbassat i wsp. 2001 [17]	12 (8/3)	60 (±8)	13 (±6)	104 (±16)	100 (±16)	-
Marvisi i wsp. 2001 [173]	30 (13/17)	63 (±9,5)	10,9 (±5,4)	97,2 (±14,3)	-	95,8 (±13,9)
Boulbou i wsp. 2003 [27]	33	58,6 (±6,9)	-	96,1 (±12,7)	92,1 (±13,7)	88,2 (±11,6)
Lau i wsp. 2004 [152]	40 (26/14)	50 (±7)	8 (±5)	97 (±13)	87 (±30)	91,4 (±12,6)
Sinha i wsp. 2004 [244]	29 (21/8)	46,7 (±12)	4,4 (±6,1)	80 (±14)	81 (±14)	-
Yeh i wsp. 2008 [289]	1100 (528/572) 209**	-	-	92,5 (±14,1)	96,5 (±13,2)	-
Chance i wsp. 2008 [36]	69 (38/31)	47 (±11)	8 (±6)	95 (±10)	90 (±14)	-
Kabitz i wsp. 2008 [125]	21 (21/0)	63,6 (±7,5)	13 (±10)	103 (±11)	107 (±14)	97 (±11,7)
Klein i wsp. 2011 [135]	76 (43/33)	55 (±1)	-	75,3 (±0,7)	71,2 (±0,7)	-

(±SD)

** – aktualni palacze / *current smokers*

n – liczba wykonanych pomiarów / *number of measurement tests*

k – kobiety / *female*

m – mężczyźni / *male*

%wn – odsetek wartości należnej / *% predicted value (pv)*

Związek cukrzycy z upośledzeniem czynności układu oddechowego

Dane dostępne z dużych badań przekrojowych wskazują na związek pomiędzy cukrzycą a upośledzoną czynnością układu oddechowego. Jednakże jednoznaczne wyjaśnienie tego zjawiska pozostaje do tej pory nie w pełni zrozumiałe. W jednym z

pierwszych badań dotyczących związku cukrzycy z funkcją płuc, Schernthaner i wsp. [232] nie znaleźli znaczących różnic pomiędzy wskaźnikami spirometrycznymi, dyfuzją w grupie chorych na cukrzycę typu 1. Porównywali 20 chorych na cukrzycę typu 1 z 20 osobami grupy kontrolnej. Żaden z uzyskanych parametrów spirometrycznych (VC, TLC, FRC, DLCO oraz DLCO/VA) nie był istotnie obniżony w grupie chorych na cukrzycę typu 1. Ostatnio Klein i wsp. [134] przeanalizowali 54 angielskojęzyczne badania z bazy MEDLINE (od 1.01.1976 r. do 31.12.2009 r.) oceniające funkcję płuc u chorych na cukrzycę typu 2. Ostatecznie do dalszej analizy włączono wybrane 34 badania. Wśród analizowanych badań, 12 w sposób bezpośredni określało związek cukrzycy typu 2 z funkcją płuc. Pozostałe 22 badania oceniały patofizjologiczne i histopatologiczne związki uszkodzenia płuc u chorych na cukrzycę typu 2. Analiza danych wykazała, że osoby dorosłe chore na cukrzycę typu 2 mają mniejszą objętość płuc w porównaniu z osobami dorosłymi bez cukrzycy, niezależnie od BMI oraz palenia tytoniu. Podobne dane przedstawił van den Borst i wsp. [268] w metaanalizie z 40 badań obejmujących 3.182 chorych na cukrzycę i 27.080 osób grupy kontrolnej. W metaanalizie uwzględniono badania zarówno u chorych na cukrzycę typu 1 jak również typu 2. Dane pochodziły od osób, które nie chorowały na przewlekłe choroby układu oddechowego. Ciekawym aspektem omawianej pracy było stwierdzenie, że cukrzyca jest związana z łagodnym, choć istotnym upośledzeniem funkcji płuc o charakterze restrykcji. Dodatkowo metaanaliza regresji ujawniła, iż różnice pomiędzy wynikami badań nie były związane z BMI, paleniem tytoniu, czasem trwania cukrzycy oraz wartościami HbA1c (wszystkie $p > 0,05$). Odmienne dane przedstawił Lecube i wsp. [155] u 25 otyłych kobiet chorych na cukrzycę typu 2. Średni BMI w grupie badanej wynosił $44,0 (\pm 8,7)$ kg/m², a średni obwód talii $130,0 \pm 10,8$ cm. Wykazano, że w grupie otyłych kobiet przeważa typ obturacyjny ograniczenia rezerw wentylacyjnych z równoczesnym obniżeniem przepływów w obrębie małych oskrzeli. Ponadto kobiety chore na cukrzycę miały zwiększoną wartość RV ($99,9 \pm 22,3\%$ vs $80,3 \pm 15,2\%$, $p < 0,001$). Dodatkowe dane o wpływie cukrzycy na funkcję płuc uzyskano z *The Fremantle Diabetes Study* [50]. Dokonano w nim analizy poszczególnych wartości spirometrycznych (FVC, FEV1, VC oraz PEF) w grupie 495 osób pochodzenia europejskiego chorych na cukrzycę typu 2. Żaden z badanych nie miał dodatkowych, przewlekłych schorzeń układu oddechowego. Po 7 latach wykonano kontrolne badania spirometryczne w wybranej podgrupie 125 (25,3%) chorych na cukrzycę. Z 495 osób, 268 (54,1%) nie było dostępnych lub nie wyraziło zgody na dalsze badanie, natomiast 102 osoby (20,6%) zmarły. W całej grupie stwierdzono 10% obniżenie wartości spirometrycznych w porównaniu do pomiarów wyjściowych. Stwierdzono również istotny roczny spadek poszczególnych wartości spirometrycznych: FEV1 71 ml/rok (1,1%/rok), FVC 68 ml/rok (1,5%/rok), VC 84 ml/rok (1,6%/rok) oraz PEF 17 l/min 93,1%/rok), dla wszystkich wartości $p < 0,001$. Równocześnie zauważono, że obniżeniu FEV1 o 10% towarzyszył 12% wzrost śmiertelności w badanej grupie chorych. Dodat-

kowo wykazano związek pomiędzy obniżeniem FVC a wzrostem stężenia HbA1c. Wzrost HbA1c o 1% był związany z obniżeniem FVC o 4% wartości należnej. Podobną zależność stwierdzono w ogólnej populacji niezależnie od schorzeń współistniejących [9, 138, 149]. Lee i wsp. [156] potwierdzili związek obniżenia FVC ze wzrostem umieralności osób z zespołem metabolicznym. Przebadano grupę 5.633 osób w wieku 18-79 lat, które nigdy nie paliły tytoniu, bez schorzeń sercowo-naczyniowych i chorób obturacyjnych układu oddechowego. Stwierdzono, że 10% redukcja FVC jest związana z 77% wzrostem umieralności wśród chorych z zespołem metabolicznym. Jednakże takiej zależności nie potwierdzono u chorych z już rozwiniętą cukrzycą. Związek pomiędzy pogorszeniem funkcji płuc a rozwojem zespołu metabolicznego był również w kręgu zainteresowań innych badaczy. Steele i wsp. [249] obserwowali grupę 320 dorosłych osób ($40,4 \pm 6,0$ lat) z dodatnim rodzinnym wywiadem w kierunku cukrzycy. U 20% rozpoznano zespół metaboliczny. Ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego było ściśle powiązane z obniżeniem wartości FEV1 oraz FVC. Natomiast w badaniu Fimognari i wsp. [76] znaleziono dodatkowo ścisły związek pomiędzy rozwojem zespołu metabolicznego z restrykcyjnym typem zaburzeń wentylacyjnych. Odmienne wnioski wysunęli badacze z Tajwanu [109]. W dwuletniej obserwacji 450 dorosłych osób (199 kobiet i 225 mężczyzn), wykazali ścisły związek rozwoju zespołu metabolicznego z obniżeniem wskaźnika FEV1. Nie było związku pomiędzy rozwojem zespołu metabolicznego, a obniżeniem FVC. Wskaźniki FEV1, wiek, BMI oraz aktywność fizyczna były niezależnymi czynnikami rozwoju tego zespołu. W innym badaniu Klein i wsp. [135] wykazali także znamienne obniżenie FEV1 oraz FVC u chorych na cukrzycę typu 2. Dodatkowo, zauważono, że w grupie chorych na cukrzycę w porównaniu do kontrolnej, częściej występują objawy ze strony układu oddechowego takie jak skrócenie oddechu i/lub kaszel. Z oceny zostały wyłączone wszystkie osoby, które w okresie 3 miesięcy przed badaniem chorowały na zapalenie płuc lub ostrą niewydolność krążenia.

Niniejsza analiza miała na celu określenie rzeczywistej przydatności testów czynnościowych układu oddechowego w ocenie funkcji płuc u chorych na cukrzycę. Badanie przeprowadzono na dużej, dobrze udokumentowanej grupie 87 chorych na cukrzycę (tabela 2 i 3). Do testów kwalifikowano tylko osoby, które nigdy nie paliły tytoniu oraz nie miały przewlekłych schorzeń układu oddechowego (dane z wywiadu). W dostępnym piśmiennictwie brak jest wiarygodnych danych odnośnie zastosowania pletyzmografii całego ciała do oceny czynności układu oddechowego u chorych na cukrzycę. Wydaje się, że pomiary TLC, FRC, RV oraz oporów oskrzelowych mogą mieć istotne znaczenie w ocenie układu oddechowego w tej grupie chorych.

W porównaniu do badań wymienionych w tabeli 19 i 20, w niniejszej pracy, u wszystkich wykonano całościową ocenę stanu czynnościowego układu oddechowego (spirometria, pletyzmografia całego ciała, pomiar pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węglowego). Mierzono również parametry dotychczas rzadko wy-

korzystywane w ocenie funkcji płuc u chorych na cukrzycę, takie jak RV, ITGV, IC, $MEF_{50\%}$, $MEF_{75-25\%}$, R_{tot} [155, 270]. W prezentowanej rozprawie średnie wartości mierzonych wskaźników spirometrycznych i pletyzmograficznych FEV1, VC, PEF, $MEF_{50\%}$, $MEF_{75-25\%}$, TLC, IC oraz ITGV były znacząco mniejsze w całej grupie chorych na cukrzycę, niezależnie od jej typu (tabela 6). Różnica wartości średnich dla FEV1 u chorych na cukrzycę w porównaniu do grupy kontrolnej wynosiła 54 ml (6,5%). Dla innych parametrów różnice wartości średnich wynosiły odpowiednio: VC 67 ml (6,1%), PEF 1001ml (6,7%), FEV1 54ml (6,5%), IC 34 ml (1%), TLC 67 ml (6,8%) oraz ITGV 24 ml (6,1%). Zmierzane parametry funkcji płuc były niższe o 5-6% w grupie chorych na cukrzycę, w porównaniu do grupy kontrolnej (tabela 7). Wartość RV w obu grupach nie różniła się istotnie. Całkowity opór dróg oddechowych u chorych na cukrzycę w porównaniu do kontroli był nieznacznie istotnie wyższy. Również dane dotyczące oceny przepływów w drobnych drogach oddechowych są niejednoznaczne. W cytowanej wcześniej pracy Lecube i wsp. [155] stwierdzono znaczące obniżenie przepływów w małych oskrzelach ($MEF_{75-25\%}$) u chorych na cukrzycę typu 2 ($72,5 \pm 40,7\%$ vs $97,8 \pm 24,4\%$). Natomiast Verma i wsp. [270] nie wykazali istotnych różnic dla $MEF_{75-25\%}$ pomiędzy chorymi na cukrzycę typu 1 i 2 oraz grupą kontrolną. Pozostaje to w sprzeczności z wynikami niniejszej pracy, w której wykazano istotne obniżenie zarówno $MEF_{50\%}$ jak i $MEF_{75-25\%}$ (średnio 5,8%) w całej grupie chorych na cukrzycę (tabela 7). Obniżenie tych wskaźników może być związane z uszkodzeniem bariery pęcherzykowej-włośniczkowej oraz pośrednio z zaburzeniem funkcjonowania surfaktantu. Prowadzi to do zmniejszenia średnicy oskrzelików oraz do wzrostu oporu, a także obniżenia przepływów w drogach oddechowych [155, 74]. Uzyskane rezultaty badań pozwoliły również na określenie czułości i swoistości wybranych parametrów czynnościowych układu oddechowego. Najwyższą czułość i swoistość wykazano dla TLC (75% i 52%), VC (52% i 82%) oraz FEV1 (56% i 85%). Dotyczyło to zarówno wartości względnych jak i bezwzględnych. Wartość RV odznaczała się dużą czułością (98%), jednakże bardzo małą swoistością (2,5%). Natomiast R_{tot} odznaczał się małą czułością (18%) i dużą swoistością (96%). Dlatego wydaje się, że parametry RV i R_{tot} są obecnie mało użyteczne w różnicowaniu chorych z mikroangiopatią i bez mikroangiopatii płucnej (tabela 21).

Przedstawione wyniki potwierdzają fakt celowości wykonywania badań czynnościowych układu oddechowego u chorych na cukrzycę. Co więcej, przydatne w praktyce klinicznej okazały się również pomiary, które wcześniej nie były rozpatrywane przez badaczy.

5.1.2 Pojemność dyfuzyjna płuc u chorych na cukrzycę

Ponadfizjologiczne stężenia glukozy we krwi wpływają destrukcyjnie na ściany naczyń krwionośnych i pęcherzyki płucne prowadząc do uszkodzenia bariery pęcherzykowo-włośniczkowej. Uszkodzenie bariery pęcherzykowo-

włośniczkowej jest istotą powikłań cukrzycy w płucach. Zmiany w naczyniach i ścianie pęcherzyków płucnych prowadzące do ich przebudowy mogą znacznie upośledzać pojemność dyfuzyjną płuc. Dlatego pomiar DLCO ma większe znaczenie praktyczne, niż spirometria lub pletyzmografia całego ciała w ocenie uszkodzenia płuc w cukrzycy [128]. W wielu badaniach potwierdzono obniżenie DLCO u chorych na cukrzycę typu 1 oraz typu 2. Przegląd najważniejszych badań, w których wykorzystano pomiar DLCO w ocenie funkcji płuc u chorych na cukrzycę przedstawiono w tabeli 25.

Tabela 25. Wyniki pomiaru DLCO u chorych na cukrzycę i w grupie kontrolnej
Table 25. Results of DLCO in diabetes mellitus and controls groups

Pozycja piśmiennictwa / <i>References</i>	Wyniki / <i>Results</i>
[16], [43], [26], [193], [185], [233]	Obniżenie DLCO w cukrzycy typu 1 w porównaniu do grupy kontrolnej
[1], [91], [94]	Obniżenie DLCO w cukrzycy typu 2 w porównaniu do grupy kontrolnej
[92]	Wzrost DLCO w cukrzycy typu 2, po podaniu iv insuliny
[56]	Wzrost DLCO w cukrzycy typu 1, po przeszczepie trzustki
[232], [13], [185], [281], [198], [28]	Brak różnicy w DLCO w cukrzycy typu 1, typu 2 i w grupie kontrolnej

W większości dostępnych badań uwzględniono tylko małe grupy chorych na cukrzycę typu 1 lub typu 2. W przeciwieństwie do badań ujętych w tabeli 25, niniejsza praca obejmowała wykonanie spirometrii, pletyzmografii oraz pomiar dyfuzji w różnych pozycjach ciała.

Niewielu badaczy porównuje obniżenie wartości DLCO lub DLCO/VA pomiędzy typami cukrzycy w odniesieniu do grupy kontrolnej. Schuyler i wsp. [239] w latach siedemdziesiątych XX wieku przeprowadzili jedno z pierwszych badań nad rolą testów czynnościowych w ocenie funkcji płuc u chorych na cukrzycę. W małej grupie niepalących chorych na cukrzycę typu 1 (11 mężczyzn, wiek 21-28 lat) wykryto obniżenie sprężystości mięszu płuc oraz obniżenie TLC. Jednakże nie znaleziono różnic odnośnie pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla. Takiej zależności nie wykazano w porównywalnej wiekowo, zdrowej 12 osobowej grupie kontrolnej młodych mężczyzn. Również Schernthaner i wsp. w badaniu opublikowanym w tym samym czasie i w podobnej grupie chorych, nie stwierdził różnic dotyczących TLC i dyfuzji u młodych chorych na cukrzycę [232]. Wysunięto wówczas wniosek, że samo pogrubienie przegrody pęcherzykowo-włośniczkowej może być niewystarczające do zaburzenia dyfuzji u chorych na cukrzycę. Co więcej stwierdzono, że uszkodzenie bariery jest kompen-

sowane przez zwiększoną objętość krwi włosniczkowej. W następnych latach przedstawiono kolejne przesłanki potwierdzające uszkodzenie bariery pęcherzykowo-włosniczkowej w płucach u chorych na cukrzycę. Sandler i wsp. [228] w grupie 22 młodych ($19,5 \pm 5$ lat), niepalących chorych na cukrzycę typu 1 stwierdził znamienne obniżenie DLCO/VA ($5,25 \pm 0,68$ vs $5,61 \pm 0,57$ ml/min/mmHg/l, $p < 0,05$) oraz sprężystości płuc. Znaczące obniżenie DLCO odnotowano u 16 z 22 chorych na cukrzycę, w tym u chorych z subkliniczną neuropatią obwodową. Obniżenie DLCO miało również bezpośredni związek z współwystępowaniem powikłań narządowych cukrzycy (neuropatia obwodowa). Pomimo istotnego zaburzenia dyfuzji u chorych na cukrzycę nie stwierdzono obniżenia TLC w tej grupie chorych. W przeciwieństwie do wcześniejszych prac, fakt zmniejszenia DLCO tłumaczono mniejszą objętością krwi włosniczkowej w cukrzycowo zmienionych kapilarach płucnych oraz przedwczesnym starzeniem się płuc. Podobne rezultaty uzyskano również u dzieci i dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 [26, 271]. Villa i wsp. [271] oceniali funkcje płuc oraz pojemność dyfuzyjną u 39 dzieci chorych na cukrzycę typu 1 (wiek $10,9 \pm 2,6$ lata, średni czas trwania cukrzycy $3,6 \pm 2,4$ lat) oraz w 30 osobowej, zdrowej grupie kontrolnej. Nie znaleziono istotnych różnic spirometrycznych pomiędzy wartościami FVC i FEV1. U dzieci z niedostateczną kontrolą glikemii (HbA1c $8,7 \pm 0,5\%$) stwierdzono obniżenie wartości DLCO/VA w porównaniu do dzieci bez cukrzycy (DLCO/VA% $86,7 \pm 12,6\%$ vs $102,0 \pm 15,7\%$, $p=0,013$). Obniżona pojemność dyfuzyjna u dzieci chorych na cukrzycę była bezpośrednio związana ze złą kontrolą cukrzycy.

Pomiar pojemności dyfuzyjnej w pozycji leżącej na plecach

Ciekawym aspektem pozostaje mało zbadana ocena dyfuzji w pozycji leżącej na plecach. Fuso i wsp. [80] wykazali, że u 20 badanych (9 kobiet, 11 mężczyzn, wiek 29 ± 7 lat, czas trwania cukrzycy 14 ± 8 lat) chorych na cukrzycę insulinozależną następuje obniżenie DLCO w pozycji leżącej na plecach w porównaniu do pomiarów wykonanych w pozycji siedzącej. Takich zmian nie wykazano w grupie kontrolnej. W przeciwieństwie, u osób zdrowych w pozycji leżącej na plecach DLCO wzrasta. Obniżenie DLCO w pozycji leżącej na plecach interpretowano wzrostem sztywności kapilar, co powodowało zmniejszenie objętości krwi włosniczkowej. Według badaczy tego rodzaju zmiany były dowodem obecności mikroangiopatii płucnej w przebiegu cukrzycy. Zależność dyfuzji od zmiany pozycji ciała badano wcześniej u zdrowych osób. Stwierdzono, że dyfuzja zmniejsza się wraz z wiekiem niezależnie od pozycji ciała, w jakiej jest badana [37, 247]. Wykazano również, że DLCO u osób zdrowych zwiększa się w pozycji leżącej na plecach w stosunku do siedzącej lub stojącej [14, 49, 159]. Tego rodzaju zjawisko można wytłumaczyć zmniejszoną perfuzją szczytów płuc w pozycji wyprostowanej (siedząca, stojąca), która ulega zwiększeniu w pozycji

leżącej na skutek zwiększonej rekrutacji kapilar płucnych w płatach górnych obu płuc [49, 159, 253]. W tym przypadku (pozycja leżąca) perfuzja staje się bardziej jednorodna w całych płucach. W pozycji pionowej istnieje znacząca różnica w perfuzji pomiędzy wierzchołkiem płuc a ich podstawą, która wynika z niskiego ciśnienia hydrostatycznego w tętnicy płucnej. Przepływ płucny przez szczyty jest dziesięciokrotnie mniejszy niż u podstawy. West i wsp. [284] dokonali podziału płuc na trzy strefy. Strefa I (szczyty płuc) może być częściowo pozbawiona perfuzji. Jest to wynikiem chwilowego zwiększenia ciśnienia pęcherzykowego, które przewyższa ciśnienie w naczyniach włosowatych. W strefie II (części środkowe płuc), ciśnienie w naczyniach włosowatych jest stale wyższe od ciśnienia w pęcherzykach płucnych. Dlatego przepływ w naczyniach włosowatych jest stały. Natomiast w strefie III ciśnienie śródnaczyniowe jest największe, co wymusza maksymalny przepływ krwi. Podczas zmiany pozycji ciała z wyprostowanej na leżącą przepływ płucny ulega wyrównaniu, co również prowadzi do zmiany kształtu kapilar płucnych. W pozycji siedzącej przyjmują kształt eliptyczny, natomiast w leżącej okrągły [37]. Zjawisko to jest bezpośrednio uwarunkowane zwiększeniem napływu krwi do kapilar płucnych [37, 206]. Należy zauważyć, że w miarę starzenia się organizmu dochodzi do rozwoju zmian miażdżycowych w naczyniach. Rozwój miażdżycy usztywnia ściany naczyń krwionośnych i wtórnie zmniejsza podatność i rekrutację naczyń na napływ krwi. Ten mechanizm może niwelować uzyskanie wzrostu dyfuzji w pozycji leżącej, szczególnie u osób chorych. Dotyczy to również cukrzycy, której rozwój wywołuje wiele powikłań narządowych, w tym rozwój przedwczesnej miażdżycy naczyń krwionośnych. Jednakże nie wszyscy badacze wykazują podobne zmiany DLCO. Terzano i wsp. [260] nie wykazali znamiennej różnicy DLCO u chorych na POChP w zależności od pozycji ciała, w której było wykonywane badanie. Dodatkowo Faggiano i wsp. [71] wykazali występowanie zmienności DLCO w pozycji siedzącej i leżącej u chorych na przewlekłą niewydolność serca.

Pomiar pojemności dyfuzyjnej w pozycji leżącej na brzuchu

Kolejnym aspektem pozostaje mało zbadana ocena dyfuzji w pozycji leżącej na brzuchu. Wpływ pozycji na brzuchu na pomiar DLCO jest wciąż w sferze dyskusji. Większość aktualnej literatury naukowej zajmuje się wpływem pozycji na brzuchu na wymianę gazową w płucach u chorych na zespół ostrej niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome, ARDS*) [84, 276, 190]. Pozycja leżąca na brzuchu usprawnia wymianę gazową w płucach w tej grupie chorych. W nielicznych badaniach oceniano DLCO na brzuchu u chorych na inne choroby niż ARDS. Lin i wsp. [161] nie potwierdzili korzystnego wpływu pozycji leżącej na brzuchu na DLCO u chorych na samoistną proteinozę płucną. Również w grupie kontrolnej nie wykazali podobnych zmian. Natomiast Peces-Barba i wsp. [200] stwierdzili niższą pojemność dyfuzyjną w pozycji leżącej na brzuchu w porównaniu do leżącej na plecach. Badanie było wykonane u 14 zdrowych, niepalących osób. Mniejszą pojemność dyfuzyjną w pozycji leżącej na brzuchu tłumaczono zmianą położenia serca. W tej pozycji serce zajmuje większą powierzchnię, tym samym zmniejszając perfuzję w III strefie płuc. Jednakże odmienne wnioski zasugerowali Albert i wsp. [4]. U 4 mężczyzn i 3 kobiet zastosowano TKHR klatki piersiowej do oceny ucisku mięszu płucnego przez serce. Badanie było wykonane standartowo na plecach oraz na brzuchu. Autorzy, analizując uzyskane obrazy radiologiczne, stwierdzili, że w pozycji leżącej na plecach znaczna część obu płuc zlokalizowana jest pod sercem. Zasugerowali, że może mieć to związek z uciskiem na otaczający miąższ płuca. W pozycji na brzuchu zależność ta była znacznie mniejsza.

Przedstawiona praca, w porównaniu do prac innych autorów, dotyczy znacznie większej populacji. Stwierdzono, że pomiar DLCO w pozycji wyprostowanej różnicuje grupę kontrolną od chorych na cukrzycę (tabela 6). Wartość względna i bezwzględna wskaźnika DLCO i DLCO/VA odznaczała się dużą czułością w wykrywaniu zaburzeń dyfuzji w tej grupie badanych. Następnie stwierdzono, że lepszym wskaźnikiem różnicującym obie grupy jest pomiar DLCO w pozycji leżącej na plecach. U chorych na cukrzycę stwierdza się obniżenie dyfuzji w pozycji leżącej, natomiast u osób zdrowych nie stwierdza się takiej zależności (tabela 9). W dalszej kolejności wskazano na przydatność dodatkowego pomiaru DLCO w pozycji leżącej na brzuchu w różnicowaniu obu grup badanych (tabela 11). Wartości względne i bezwzględne DLCO i DLCO/VA w pozycji leżącej na plecach i brzuchu odznaczała się dużą czułością w różnicowaniu obu grup badanych osób.

Wartość wyjściowa DLCO i DLCO/VA u chorych na cukrzycę była największa w pozycji stojącej. Stopniowo obniżała się na plecach a następnie na brzuchu. W GK nie wykazano tak ścisłej zależności. W tej grupie wyjściowa wartość DLCO i DLCO/VA zwiększała się w pozycji leżącej na plecach. Następnie DLCO w pozycji leżącej na brzuchu wracała do wartości wyjściowej.

Natomiast wartość DLCO/VA w pozycji leżącej na brzuchu obniżała się poniżej wyjściowej.

Współwystępowanie zaburzeń dyfuzji oraz powikłań naczyniowych w cukrzycy

Ciekawym aspektem omawianej pracy jest ocena zależności dyfuzji od współistnienia powikłań mikro- lub makroangiopatycznych cukrzycy [54, 226]. Przykładowo w badaniu prowadzonym przez Chance i wsp. [36] oceniano funkcję płuc u chorych na cukrzycę typu 2 z współwystępowaniem powikłań cukrzycy. U 69 niepalących chorych na cukrzycę typu 2 częstość retinopatii wynosiła 32%, mikroalbuminurii – 38% oraz neuropatii – 28%. Uogólniona mikroangiopatia korelowała z istotnie niższymi wartościami pojemności dyfuzyjnej płuc oraz wyższym odsetkiem HbA1c. W innych badaniach znaleziono także związek pomiędzy obniżeniem DLCO, a powikłaniami systemowymi cukrzycy, szczególnie mikroalbuminurią [94, 167, 226, 233, 244], nefropatią [189] i neuropatią cukrzycową [6, 287]. Marvisi i wsp. [173] wykazali, że obniżenie DLCO jest skorelowane ze stopniem ciężkości mikroalbuminurii. Natomiast nie zaobserwowali istotnych zmian w odniesieniu do retinopatii. Również Ljubić i wsp. [166] wykazali podobne zależności w odniesieniu do nefropatii cukrzycowej. Z kolei grupa badaczy japońskich, znalazła ścisły związek pomiędzy obniżeniem DLCO i retinopatią cukrzycową [116]. U 54 chorych na cukrzycę typu 2 (31 kobiet, 23 mężczyzn, średnia wieku $54,9 \pm 10$ lat), znaleziono ścisłą zależność pomiędzy występowaniem cukrzycowej retinopatii proliferacyjnej a obniżeniem pojemności dyfuzyjnej płuc. Zależności takiej nie wykazano dla chorych z współistniejącą retinopatią nieproliferacyjną (prostą). Ostatnio, Agarwal i wsp. [1] wykazali podobne zależności w odniesieniu do nefropatii cukrzycowej, retinopatii i neuropatii u chorych na cukrzycę typu 2. Jednakże poza obniżeniem DLCO/VA nie było innych różnic statystycznych pomiędzy wynikami badań spirometrycznych.

Współwystępowanie zaburzeń dyfuzji oraz powikłań neuropatycznych w cukrzycy

Warto zwrócić uwagę na fakt, że u chorych na cukrzycę występuje także uszkodzenie układu autonomicznego w płucach (neuropatia cukrzycowa) [6, 113, 264]. W cukrzycy dochodzi do dysfunkcji układu cholinergicznego oraz odnerwienia adrenergicznego płuc, co jest jednym z wykładników neuropatii cukrzycowej [6]. Co więcej w cukrzycy dochodzi również do osłabienia spoczynkowego napięcia nerwu błędnego [113]. Neuropatia cukrzycowa prowadzi do zmniejszenia odpowiedzi skurczowej oskrzeli na bodźce cholinergiczne oraz

hiperwentylację zimnym powietrzem [98, 229]. Williams i wsp. [287] stwierdzili u 17 (33%) chorych na cukrzycę nieprawidłową odpowiedź wentylacyjną na hipoksję, hiperkapnię lub wysiłek fizyczny. U części chorych stwierdzono także nadmierną reakcję wentylacyjną podczas wysiłku przypominającą zmiany po wagotonii. W innych badaniach również zauważono nieprawidłową regulację oddychania u chorych na cukrzycę [282]. Scano i wsp. [231] stwierdzili, że większe odczucie duszności u chorych na cukrzycę jest związane z małym przyrostem objętości oddechowej (*tidal volume, TV*) oraz ze zmniejszonym wysiłkiem oddechowym w czasie hipoksji. Dodatkowo u chorych na cukrzycę, szczególnie typu 2, współistnienie otyłości może zaburzać regulację oddychania [107, 291]. Otyłość prowadzi do zwiększenia objętości krwi oraz objętości wyrzutowej serca, co także powoduje wzrost DLCO [230]. Może to być mechanizm kompensujący, który powoduje, że obniżenie DLCO u chorych na cukrzycę jest procesem stopniowym i długotrwałym. Kolejnym aspektem jest osłabienie regulacji autonomicznej serca, na co wskazuje wyższa częstość akcji serca na plecach w spoczynku, niż w pozycji pionowej w porównaniu z grupą kontrolną [177].

Wpływ cukrzycy na strukturę i funkcje układu mięśniowo-szkieletowego

Wykazano również istotny wpływ cukrzycy na osłabienie siły i wytrzymałości mięśni oddechowych w tym przede wszystkim przepony [125, 275]. Przewlekła hiperglikemia jest także związana z wadliwym metabolizmem mięśni, w tym również oddechowych [146]. Cukrzyca wpływa w niekorzystny sposób na strukturę tkanki łącznej w miększym płuc oraz chrząstek szkieletu kostnego klatki piersiowej [170]. Długotrwała hiperglikemia powoduje nieenzymatyczną glikolizację białek [29]. Prowadzi to do zmian biochemicznych w tkance łącznej [235, 236]. Zmiany dotyczą przede wszystkim kolagenu i elastyny [281]. Powstałe produkty glikozylacji są bardziej odporne na normalne przemiany biochemiczne, w porównaniu do osób zdrowych bez cukrzycy. Wykazano, że kolagen u chorych na cukrzycę jest bardziej odporny na trawienie przez pepsynę i kolagenazę [251]. W konsekwencji prowadzi to do zmniejszenia ruchomości klatki piersiowej [234]. Wynikiem tego może być nieprawidłowa mechanika płuc objawiająca usztywnieniem klatki piersiowej, zmniejszeniem TLC oraz zaburzeniami dyfuzji przez barierę pęcherzykowo-włosniczkową [26].

Związek pomiędzy markerami zapalnymi a obniżeniem funkcji płuc u chorych na cukrzycę

Z klinicznego punktu widzenia ważne jest zwrócenie uwagi na rolę współistnienia procesu zapalnego z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy [63]. Stan

zapalny wywołuje uszkodzenie naczyń krwionośnych wielu narządów, w tym również mięszu płuc. Wykładnikiem biochemicznym stanu zapalnego u chorych na cukrzycę z powikłaniami naczyniowymi jest wzrost markerów zapalnych w surowicy. Należą do nich przede wszystkim CRP oraz fibrynogen [45, 199]. Uważa się, że podwyższenie stężenia CRP jest niezależnym czynnikiem rozwoju cukrzycy [53]. CRP jest również ściśle związane z otyłością [53]. Wzrost stężenia CRP u osób otyłych jest związany ze wzrostem wydzielania IL-6 oraz TNF- α w adipocytach, które regulują wytwarzanie CRP przez hepatocyty [209, 265,]. Stwierdzono także silny związek podwyższonego stężenia CRP oraz fibrynogenu z obniżeniem wartości FEV1 oraz FVC u osób bez współistniejącej cukrzycy [126]. Dodatkowo, wzrost stężenia markerów zapalenia jest ściśle związany ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej, zawału serca oraz udaru mózgu [78, 154, 220]. Thyagarajan i wsp. [262] w długoterminowym wielośrodkowym badaniu stwierdzili związek obniżenia funkcji płuc zależny od wzrostu stężenia fibrynogenu. W długoletniej obserwacji stwierdzili znaczące obniżenie FVC oraz FEV1 u osób z podwyższonym stężeniem fibrynogenu. W wielu innych badaniach potwierdzono także ścisłą zależność pomiędzy wzrostem stężenia CRP i fibrynogenu a rozwojem powikłań mikroangiopatycznych u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 [118, 225, 237, 238]. Dodatkowo wykazano, że wzrost stężenia CRP w surowicy u chorych na cukrzycę może być zależny od BMI, HbA1c, płci żeńskiej oraz współistniejących schorzeń układu sercowo-naczyniowego [131]. Jednakże Lim i wsp. [160] przedstawili odmienne wyniki. Badanie obejmowało populację 718 Azjatów chorych na cukrzycę (408 (57%) - kobiet, 309 (43%) - mężczyzn). Stwierdzono, że chorzy na cukrzycę z większym stężeniem CRP oraz większym BMI mają mniejszą podatność na rozwój retinopatii cukrzycowej. Jednakże wyjaśnienie takiej zależności w badanym materiale jest trudne. Fakt ten częściowo był tłumaczony istnieniem mechanizmów adaptacyjnych oraz zmienionym oddziaływaniem CRP na monocyty.

Dodatkowo można zadać pytanie, czy zmiany naczyniowe w płucach w przebiegu cukrzycy są odwracalne? Dieterle i wsp. [56] przedstawili ciekawe spostrzeżenia próbując odpowiedzieć na to pytanie. U chorych na cukrzycę typu 1, po przeszczepie trzustki stwierdzono znamienne poprawę funkcji płuc. Poprawa dotyczyła podstawowych wskaźników spirometrycznych FEV1, FVC, wskaźnika Tiffenau oraz pojemności dyfuzyjnej płuc. Jednym z możliwych wyjaśnień zaproponowanych przez autorów jest właściwa regulacja glikemii po przeszczepie trzustki. Zauważono również znaczenie wpływu regulacji glukozy na czynność płuc u chorych na mukowiscydozę. Czynność płuc uległa znaczącej poprawie pod wpływem wczesnej intensywnej insulinoterapii [19, 57]. Ostatnio zwrócono także szczególną uwagę na związek pomiędzy zwiększoną hospitalizacją z powodu zapalenia płuc a obniżeniem wartości DLCO u chorych na cukrzycę typu 2 [136].

W prezentowanej rozprawie udokumentowano współistnienie upośledzenia funkcji płuc z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy oraz wysokimi stężeniami

CRP i fibrynogenu. Chorzy na cukrzycę ze współistniejącą mikroangiopatią i/lub makroangiopatią cukrzycową wykazywali równocześnie obniżone DLCO i DLCO/VA w pozycji leżącej na plecach w porównaniu do pozycji stojącej. Nie stwierdzono takiej zależności u chorych na cukrzycę bez współistniejących powikłań naczyniowych (tabela 12 i 13). Test ten okazał się dobrym wskaźnikiem różnicującym obie grupy chorych na cukrzycę. Współwystępowanie powikłań cukrzycy oraz obniżenie DLCO wskazują na zależność pomiędzy uszkodzeniem płuc a przebiegiem cukrzycy. Fakt ten można wytłumaczyć uszkodzeniem łożyska naczyniowego w płucach na skutek mikroangiopatii cukrzycowej.

Powiązanie występowania powikłań cukrzycy z brakiem metabolicznego jej wyrównania

Ciekawym aspektem omawianej pracy jest ściśle powiązanie występowania powikłań cukrzycy z brakiem metabolicznego jej wyrównania oraz wzrostem stężenia CRP i fibrynogenu w surowicy krwi. U chorych na cukrzycę CRP oraz fibrynogen były istotnie większe w porównaniu do osób zdrowych (tabela 4). Badania te odznaczały się dużą czułością i swoistością w różnicowaniu chorych z cukrzycą i bez cukrzycy. CRP odznaczało się 66% czułością i 89% swoistością, natomiast stężenie fibrynogenu odpowiednio 77% czułością i 72% swoistością (tabela 21). Natomiast stopień podwyższenia stężenia CRP i fibrynogenu nie był zależny od typu cukrzycy. U większości chorych na cukrzycę występowały jej przewlekłe powikłania. Dominującym powikłaniem w cukrzycy typu 1 była mikroangiopatia. Najczęstszym powikłaniem wg kolejności była mikroalbuminuria, retinopatia i neuropatia. Natomiast makroangiopatia dominowała w grupie chorych na cukrzycę typu 2. Najczęstszym powikłaniem w cukrzycy typu 2 były nadciśnienie tętnicze, stabilna choroba wieńcowa oraz mikroalbuminuria (tabela 3). Dane te są zbieżne z większością wcześniej omawianych prac.

Z przedstawionego materiału wynika, że pomiar pojemności dyfuzyjnej jest szczególnie przydatny do określania płucnych powikłań cukrzycy. Klinicznego znaczenia nabiera pomiar DLCO w pozycji na brzuchu. W celu szczegółowego analizowania funkcji płuc u chorych na cukrzycę należy wykonać trzy kolejne pomiary dyfuzji w odpowiednich pozycjach ciała (pionowa, leżąca na plecach i leżąca na brzuchu) (tabela 9 i 11). Ważne jest porównanie wartości DLCO pomiędzy kolejnymi pomiarami. Jednakże wykonanie w pełni powtarzalnych pomiarów w pozycji leżącej na plecach, a szczególnie na brzuchu może być istotnie utrudnione. Osoby chore na cukrzycę, w szczególności otyłe oraz w starszym wieku z innymi schorzeniami współistniejącymi mogą mieć trudności techniczne w wykonaniu prawidłowych pomiarów dyfuzji. Bardzo często badani mają istotne trudności z wstrzymaniem oddechu na 10 s w wymuszonej pozycji ciała, co uniemożliwia prawidłowe wykonanie badania. Dodatkowo, do przeprowadzenia pomiarów należy w pracowni posiadać odpowiednią aparaturę, która

umożliwi wykonanie DLCO w pozycji leżącej. Tego rodzaju ograniczenia spowodowały, że DLCO w pozycji leżącej na brzuchu wykonano w ograniczonej liczbie grupie 51 osób.

5.1.3 Test 6-minutowego chodu

Zdolność do chodzenia na określonym dystansie jest szybkim, tanim i ważnym składnikiem oceny jakości życia oraz wydolności wysiłkowej. Test w prosty sposób odzwierciedla codzienną aktywność życiową lub jej ograniczenie. Może być wykonany u wielu starszych, schorowanych osób, u których istnieją przeciwwskazania do wykonania badań na cykloergometrze rowerowym lub bieżni [201]. W piśmiennictwie niewiele jest prac oceniających zastosowanie 6MWT u chorych na cukrzycę. Cukrzyca należy do schorzeń, które ograniczają normalną aktywność ruchową [31]. Przykładowo Janevic i wsp. [119] stwierdzili znamienne zmniejszenie przebytego dystansu podczas testu chodu u starszych kobiet (>60 roku życia) chorych na cukrzycę z towarzyszącą niewydolnością serca. Podobne obserwacje u chorych na cukrzycę z współistniejącą zastoinową niewydolnością krążenia zostały zauważone przez innych autorów [172, 263]. Równocześnie Ingle i wsp. [114] obserwowali u chorych na cukrzycę z współistniejącą lewokomorową niewydolnością krążenia skrócenie przebytego dystansu w teście chodu. Co więcej, zauważyli, że cukrzyca jest dodatkowym czynnikiem ograniczającym przebyty dystans niezależnie od współistnienia lewokomorowej niewydolności krążenia. Skrócenie przebytego dystansu w teście chodu stwierdzono również u chorych na cukrzycę ze współistniejącą obwodową niewydolnością krążenia [42, 175]. W 2010 roku van Slotem i wsp [269] opublikowali pracę oceniającą wpływ neuropatii cukrzycowej na codzienną aktywność fizyczną. W grupie 100 chorych na cukrzycę typu 2, neuropatia obwodowa występowała u 40, natomiast otyłość u 53 ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) chorych. Średni 6MWD u chorych na cukrzycę wyniósł 537 ± 89 m. Dzienną aktywność określano mierząc liczbę wykonanych kroków. Chorzy na cukrzycę wykonywali 6500 kroków/dzień, co było znacznie poniżej zaleceń. Uważa się, że dzienna aktywność powinna wynosić 10.000 kroków/dzień [267]. Neuropatia obwodowa oraz otyłość były ściśle związane z obniżeniem aktywności fizycznej w grupie chorych na cukrzycę.

W prezentowanej pracy 6MWT wykonano łącznie u 124 osób (64 – GK, 60 – DM). Nie wszystkie osoby badane wyraziły chęć do przeprowadzenia tego testu. Najczęstszą przyczyną odmowy w obu grupach była obawa przed nadmiernym zmęczeniem podczas wysiłku fizycznego. Podobnie jak w cytowanych powyżej badaniach grupy różniły się istotnie pod względem długości przebytego dystansu. Osoby chore na cukrzycę miały gorszą tolerancję wysiłku fizycznego. Średnio przebyły dystans krótszy o ponad 109 m w porównaniu do GK (tabela 14). Ciekawym aspektem omawianej pracy jest fakt, że chorzy na cukrzycę typu

1 przebywali średnio 19 m więcej niż chorzy na cukrzycę typu 2. Częściowym wytłumaczeniem może być fakt, że chorzy na cukrzycę typu 2 byli istotnie starsi z większą masą ciała i większym BMI. Liczba powikłań cukrzycy była podobna w obu grupach chorych na cukrzycę. Jednakże więcej powikłań mikroangiopatycznych występowało u chorych na cukrzycę typu 1. Natomiast w grupie chorych na cukrzycę typu 2 było więcej powikłań o charakterze makroangiopatii. Szczególnie często w tej grupie chorych współwystępowała choroba wieńcowa (51,8%) oraz nadciśnienie tętnicze (87%). Polineuropatia czuciowa występowała z jednakową częstością w obu typach cukrzycy (30,3% vs 31,4%). Istotny ból kończyn dolnych uniemożliwiający kontynuowanie testu chodu wystąpił u 6 chorych na cukrzycę (DM1 – 2, DM2 – 4).

Warunki wykonania 6MWT są zbliżone do naturalnych, w jakich pokonuje się obciążenie fizyczne. W niniejszym badaniu próba chodu okazała się bardzo przydatna w różnicowaniu obu grup oraz określaniu codziennej wydolności fizycznej w grupie chorych na cukrzycę (czułość 100% i swoistość 65%) (tabela 21).

5.2 Rola perfuzyjnej tomografii komputerowej w ocenie płuc u chorych na cukrzycę

Badanie perfuzji z zastosowaniem pCT jest stosunkowo nową metodą diagnostyczną, umożliwiającą obrazowanie hemodynamiki tkanek i narządów. Jego celem jest ilościowa lub porównawcza ocena parametrów przepływu krwi przez tkanki lub narządy. pCT jest nieinwazyjną, czułą metodą obrazowania, pozwalającą na ilościową ocenę krążenia. Ocena dokonywana jest poprzez określenie zmian gęstości tkankowej podczas przepływu środka kontrastującego przez łożysko naczyniowe badanych struktur (np. płuc, mózgu). Obecnie pCT znalazła przede wszystkim zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu chorych z udarem niedokrwiennym mózgu [101, 129, 141], w ocenie angiogenezy nowo tworzonych naczyń w przebiegu chorób nowotworowych [164], w ocenie przerzutów nowotworów układu endokrynnego [97].

Szerokie zastosowanie pCT daje nowe możliwości obrazowania naczyń płucnych i miąższu płuc. Wydaje się, że tego rodzaju badanie może znaleźć również zastosowanie w diagnostyce mikroangiopatii płucnej. Częstość występowania mikroangiopatii płucnej wśród chorych na cukrzycę jest trudna do oszacowania. Ze względu na dużą rezerwę fizjologiczną, dysfunkcja płuc u chorych na cukrzycę pozostaje subkliniczna i bezobjawowa. Poza stopniowym obniżaniem wartości funkcji płuc nie występują charakterystyczne objawy kliniczne stwierdzane do podobnych w nefropatii lub retinopatii. W dostępnym piśmiennictwie i w komputerowej bazie danych MEDLINE brak jest danych dotyczących zastosowania wielorządowych tomografów komputerowych i badań pCT do rozpoznawania mikroangiopatii płucnej u chorych na cukrzycę. Dostęp-

ne dane z tego zakresu dotyczą zagadnień pokrewnych, nie są ściśle powiązane z mikroangiopatią płucną [25, 102, 123]. Próbowano wykazać zależność pomiędzy ciężkością astmy [93], rozedmą płuc [90, 224] mukowiscydozą [60] a zmianami morfologicznymi, które były uwidocznione w tomografii komputerowej.

Zaburzony transport substancji gazowych w pęcherzykach płucnych osób chorych na cukrzycę wskazuje na stopniowe zmniejszanie rezerw małych naczyń płucnych. Dodatkowo, pogrubienie ścian naczyń włosowatych występujące w cukrzycy prowadzi do upośledzenia wymiany gazowej. Dlatego należy oczekiwać zmian perfuzji w obszarze z uogólnioną płucną mikroangiopatią cukrzycową. Zasadnicze staje się pytanie jak zmienia się perfuzja płucna w tej grupie chorych. Czy są mechanizmy kompensujące ten fakt? Czy dochodzi do zmniejszenia łożyska naczyniowego spowodowanego pogrubieniem ścian, czy odwrotnie konieczny jest większy rzeczywisty przepływ, aby skompensować zmniejszoną efektywną wymianę gazową? W przedstawionej pracy wysunięto hipotezę, że uszkodzenie naczyń płucnych w przebiegu cukrzycowej mikroangiopatii płucnej może mieć odzwierciedlenie w obrazowaniu pCT płuc w tej grupie chorych. Dlatego jednym z głównych celów badania było określenie przydatności pCT klatki piersiowej w ocenie miąższu płuc chorych na cukrzycę. Oceniano wybrane parametry perfuzji: BF, BV, PS oraz MTT pomiędzy osobami bez lub z cukrzycą. W opisywanej grupie chorych na cukrzycę wartości BF, BV, PS z wyjątkiem MTT były istotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną (tabela 19). Dodatkowo wykazano różnicę w perfuzji miąższu płuc pomiędzy jego górną i dolną powierzchnią. Lokalna objętość i przepływ krwi w wyznaczonych polach była większa w dolnej części płuc u chorych na cukrzycę (BF dół $p=0,05$), (BV dół $p=0,05$), (PS dół $p=0,01$). Współczynnik przepuszczalności naczyń był większy także w górnej części płuc u chorych na cukrzycę. Takiej zależności nie wykazano w grupie kontrolnej (tabela 20). Zmienione parametry perfuzji u chorych na cukrzycę współistniały z zaburzeniami funkcji płuc oraz z powikłaniami naczyniowymi cukrzycy.

Ważnym elementem oceny pCT było wykazanie różnicy przepływów pomiędzy ROI 1 a ROI 3-20. W badaniu oceniano wybrane parametry perfuzji w ściśle określonych miejscach miąższu płuc (ROI 3-20). ROI 1 zlokalizowany w tętnicy płucnej, był swoistym punktem odniesienia dla badanej perfuzji. ROI 1 wyznaczał obszar reprezentujący krew wpływającą do miąższu płuc po podaniu kontrastu. Brak różnic pomiędzy badanymi grupami w tym miejscu wskazuje, że wspomniane różnice dla ROI 3-20 wynikają tylko ze stanu czynnościowego miąższu płucnego. Co więcej wskazuje, że dopiero w miąższu płuc następowała zmiana wartości parametrów perfuzji pomiędzy badanymi grupami. Gdyby istniała istotna różnica parametrów perfuzji dla ROI 1 oznaczałoby to, że na wynik uzyskany dla ROI 3-20 wpływałby również stan układu krążenia pomiędzy miejscem iniekcji a miąższem płucnym.

Ocenę parametrów perfuzji płuc poszerzono o badania biochemiczne oraz czynnościowe układu oddechowego (spirometria, pletyzmografia, dyfuzja). W

grupie chorych na cukrzycę CRP oraz fibrynogen były znacząco większe niż w kontrolnej (tabela 16). U większości chorych na cukrzycę współistniała mikro- i makroangiopatia cukrzycowa (79,9% vs 84,6%) (tabela 17). Chorzy na cukrzycę mieli wyraźnie mniejsze wartości VC, TLC. Także u chorych na cukrzycę DLCO było istotnie mniejsze w pozycji leżącej na plecach w porównaniu do grupy kontrolnej (10,34 mmol/min/kPa vs 8,53 mmol/min/kPa, $p < 0,05$). Średnia wartość DLCO w pozycji leżącej na plecach była o 11% niższa u chorych na cukrzycę w porównaniu do osób bez cukrzycy (tabela 18).

Z klinicznego punktu widzenia tego rodzaju zmiany mogą mieć istotne znaczenie praktyczne w ocenie miąższu płuc u chorych na cukrzycę. Co więcej, wykazanie zmian w perfuzji u chorych na cukrzycę stanowi dodatkowe potwierdzenie rozpoznania mikroangiopatii płucnej w tej grupie chorych. Miles [181] wskazuje na wzrost BF, BV i PS jako wyznaczników zmian nowotworowych, co jest następstwem zwiększonej gęstości i przepuszczalności naczyń na skutek nieprawidłowego nowotworzenia naczyń. Znajduje to potwierdzenie w wynikach innych autorów, którzy wykazali również zmiany przepuszczalności naczyń na skutek angiogenezy nowotworowej [257, 293]. Wydaje się, że w tym przypadku szczególnego znaczenia nabiera wzrost PS. Jest on wskaźnikiem uszkodzenia i wzrostu przepuszczalności znacznika (środka kontrastowego) przez morfologicznie nieprawidłowe naczynia [180], podczas gdy wartość PS w zdrowej tkance pozostaje niezmieniona [179]. Trzeba również zaznaczyć, że badania te nie dotyczyły płuc. Powszechnie wiadomo, że mikroangiopatia płucna związana jest z nieprawidłową budową naczyń mikrokążenia płucnego. Przedstawione wyniki mogą świadczyć o dużym stopniu uszkodzenia funkcji i struktury śródbłónka naczyń mikrokążenia płucnego na skutek braku metabolicznego wyrównania cukrzycy oraz długiego okresu trwania choroby. Obniżenie wartości DLCO u chorych na cukrzycę nie musi być równoznaczne z jednoczasowym obniżeniem parametrów perfuzji. Uszkodzenie bariery pęcherzykowo-włośniczkowej sprzyja ucieczce kontrastu z wnętrza naczyń do przestrzeni pozanaczyniowej. Najpewniej z tego powodu obserwowano istotne różnice dla parametru PS. Parametr PS mierzony w obrębie ROI 3-20 odznaczał się dużą czułością (92%) oraz swoistością (77%) (tabela 22). Z drugiej strony może to być uszkodzenie „niewystarczające” do zaburzenia poziomu dyfuzji w płucach. W grupie osób, u których wykonano pCT nie było różnic w DLCO w pozycji stojącej. Różnice ujawniły się dopiero podczas wykonywania DLCO w pozycji leżącej na plecach. Analizując wyniki pCT płuc należy zwrócić uwagę na obszar miąższu płuc, który stanowi anatomiczną i czynnościową przestrzeń martwą. W tej przestrzeni pęcherzyki płucne oraz otaczające je naczynia pozostają fizjologicznie nieczynne. W celu zmniejszenia skutków mikroangiopatii dochodzi do stopniowego angażowania nieczynnych naczyń płucnych. Są to swoiste płucne zmiany adaptacyjne opóźniające wystąpienie zaburzeń wentylacyjnych.

Tego rodzaju zmiany mogą świadczyć o istnieniu mechanizmu kompensacji, który wyrównuje stopniowe uszkodzenie płucnego łożyska naczyniowego w

przebiegu cukrzycy. Mechanizm ten oddziałuje wielokierunkowo przez zwiększenie rzeczywistego przepływu krwi oraz jej objętości a także zwiększenie przepuszczalności naczyń. Wydaje się również, że działania wyrównawcze są przez długi okres skuteczne, co ma bezpośrednie przełożenie na występowanie bezobjawowej mikroangiopatii płucnej.

Również otyłość i przedwczesna miażdżycza związana z cukrzycą są dodatkowymi czynnikami, które niekorzystnie wpływają na funkcję układu krążenia i oddychania. Wpływają one na wzrost ciśnienia tętniczego, częstość akcji serca oraz oporu naczyniowego, co z kolei prowadzi do zwiększonego przepływu krwi przez naczynia płucne [230]. Powyższe zmiany mogą stanowić dodatkowy mechanizm kompensujący uszkodzenie bariery włósczkowej w płucach, a w sposób pośredni wpływać na wzrost badanych parametrów perfuzji.

5.2.1 Ograniczenia zastosowania perfuzji płuc u chorych na cukrzycę

Perfuzja w płucach jest nierównomiernie rozmieszczona. Jest większa w płucu prawym niż w lewym oraz u podstawy niż u szczytu płuc [38, 72]. Liczne czynniki mogą dodatkowo wpływać na niejednorodność perfuzji w płucach. Należą do nich: grawitacja, ciśnienie hydrostatyczne w naczyniach, objętość minutowa serca, ruchy serca i dużych naczyń, częstość oddechów [72]. W perfuzyjnych badaniach płuc jeden z poważniejszych problemów stanowią artefakty ruchowe, które mogą wymuszać odrzucenie sporego odsetka badań. Dłuższy czas skanowania (30-40 s) jest niezbędny do wyliczania przepuszczalności (PS). Również rozdęcie płuc podczas wdechu wpływa na zmianę perfuzji płucnej. Podczas wdechu dochodzi do skurczu małych naczyń płucnych i wypchnięcia krwi do krążenia systemowego. Z tego względu, aby zoptymalizować pomiary, badanie pCT powinno zostać wykonane podczas zatrzymania oddechu po zakończonym wydechu. Do innych istotnych ograniczeń należy względnie mały obszar objęty badaniem perfuzyjnym. W zależności od klasy tomografu, jest to zazwyczaj obszar od 10 do 40 mm.

Innym ograniczeniem pomiarów perfuzji w płucach jest odpowiednie wykreślenie ROI. Dobór ROI ma istotny wpływ na późniejszą interpretację uzyskanych obrazów perfuzji płucnej. ROI może być dobierany automatycznie przez program komputerowy lub indywidualnie przez radiologa. ROI może również obejmować cały przekrój płuca lub tylko wybrane fragmenty miąższu. W niniejszej pracy dobierano odpowiednie eliptyczne ROI w podobnych lokalizacjach w płucu lewym i prawym. Ze względów anatomicznych dobór ROI nie mógł być symetryczny. Jednakże wyznaczenie takich pól było celowe, aby ominąć duże naczynia płucne i oskrzela, co minimalizowało artefakty perfuzji. W piśmiennictwie brak jest odpowiednich opracowań poszukujących optymalnego ROI w odniesieniu do pCT u chorych na cukrzycę. Tymczasem wyznaczenie takiego obszaru jest sprawą kluczową dla interpretacji otrzymanych wyników badań.

Istotą bowiem nowych metod diagnostycznych (pCT) jest wskazanie obszaru płuca, gdzie proces ten jest najbardziej zaznaczony.

Istotnym ograniczeniem pCT jest także konieczność stosowania jodowego środka cieniującego podczas badania perfuzji oraz wysoka dawka promieniowania [101]. Innym istotnym przeciwwskazaniem do wykonania pCT jest niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min). Ważne jest również nieprzyjmowanie preparatów metforminy na dwie doby przed i po wykonaniu badania z użyciem jodowego środka cieniującego. Celem ograniczenia działań niepożądanych, w niniejszym badaniu stosowano wyłącznie niejonowy środek kontrastujący. Wszystkie osoby badane przed wykonaniem pCT miały ocenione stężenie kreatyniny. Badanie perfuzyjne było wykonane tylko u osób z prawidłową wartością kreatyniny.

6 PODSUMOWANIE

Wyniki niniejszej pracy potwierdzają, że płuca są kolejnym narządem, który jest uszkodzany przez cukrzycę. Ponadfizjologiczne stężenia glukozy we krwi wpływają destrukcyjnie na ściany naczyń krwionośnych prowadząc do rozwoju mikroangiopatii naczyniowej. W przypadku układu oddechowego zmiany w strukturze i funkcji płuc określane są mianem mikroangiopatii płucnej. Zmiany te są ściśle powiązane z otyłością, czasem trwania cukrzycy, brakiem kontroli glikemii, wzrostem stężenia CRP oraz fibrynogenu. Uszkodzenie układu oddechowego w cukrzycy obejmuje nie tylko miąższ płuc, ale także szkielet chrząstko-kostny klatki piersiowej oraz mięśnie oddechowe. Dochodzi także do dysfunkcji układu cholinergicznego oraz odnerwienia adrenergicznego płuc. Tego rodzaju zmiany istotnie wpływają na upośledzenie funkcji układu oddechowego. Uszkodzenie układu oddechowego w cukrzycy może być wykryte dwoma sposobami. W pierwszym, przez bezpośrednie pobranie materiału do badania histopatologicznego. Tego rodzaju postępowanie nie jest powszechnie stosowane z powodu małej przydatności klinicznej przy dużym narażeniu chorego na powikłania. Jednakże wynik badania potwierdza lub wyklucza istnienie zmian patologicznych w miąższu płuc. Ze względów etycznych materiał do badania nie może być pobierany u każdego chorego na cukrzycę. W drugim zmiany mogą być wykryte w sposób pośredni i nieinwazyjny przy wykorzystaniu badań oceniających funkcję płuc. Literatura dotycząca badań czynnościowych układu oddechowego jest niepełna. Dyskusja nad przydatnością tych badań trwa od kilkunastu lat. Jednakże do tej pory nie wypracowano jednolitego stanowiska odnośnie wykonywania badań czynnościowych u chorych na cukrzycę. Do chwili obecnej nie jest w pełni poznany pełny mechanizm uszkodzenia płuc w przebiegu cukrzycy. Również rola badań czynnościowych w wykrywaniu tego zjawiska nie jest akceptowana przez wszystkich badaczy. Jednak fakt uszkodzenia struktury płuc w cukrzycy jest bezsporny. Wydaje się, że ocena funkcji układu oddechowego w tej grupie chorych może stanowić ważny element zapobiegania i leczenia rozpoznanych powikłań cukrzycy. Badania czynnościowe układu oddechowego mogą być przydatne w monitorowaniu stopnia zaawansowania mikroangiopatycznych powikłań cukrzycy, na równi z oceną okulistyczną, nefrologiczną i neurologiczną obligatoryjną w tej grupie chorych.

Przydatność badań czynnościowych układu oddechowego w ocenie płucnej mikroangiopatii cukrzycowej

Zasadniczym celem niniejszej pracy było określenie przydatności badań czynnościowych układu oddechowego w ocenie płucnej mikroangiopatii cukrzycowej. Uzyskane wyniki wskazują na dużą przydatność badań czynnościowych w wykrywaniu tego rodzaju zaburzenia. Przydatne okazały się zarówno zwykła spirometria jak również pletyzmografia całego ciała oraz pomiar dyfuzji przez barierę pęcherzykowo-włośniczkową w płucach. Szczególnie pomocne okazały się pomiary DLCO w różnych pozycjach ciała (stojąca, na plecach, na brzuchu). Tego rodzaju pomiary najlepiej różnicowały chorych z powikłaniami płucnymi cukrzycy. Chorzy na cukrzycę z współistniejącą mikroangiopatią i/lub makroangiopatią cukrzycową mieli równocześnie obniżone DLCO i DLCO/VA w pozycji leżącej na plecach w porównaniu do pozycji stojącej. Dodatkowo wskaźniki te obniżały się w pozycji leżącej na brzuchu. W przeciwieństwie, u chorych na cukrzycę bez współistniejącej mikroangiopatii nie wykazano podobnej zależności. Wydaje się również, że 6MWT jest dobrym uzupełnieniem badań czynnościowych układu oddechowego. Test ten jest prostym, akceptowanym przez chorych badaniem określającym wydolność wysiłkową. Jest nieinwazyjny i możliwy do przeprowadzenia w prawie każdych warunkach (szpital, poradnia). U chorych na cukrzycę przebyty dystans jest znacząco mniejszy w porównaniu do grupy kontrolnej. Dlatego też wynik testu w prosty sposób odzwierciedla codzienną aktywność życiową związaną z cukrzycą i jej powikłaniami.

Rola badania pCT klatki piersiowej w rozpoznawaniu mikroangiopatii płucnej w cukrzycy

Drugim ważnym celem pracy było ustalenie roli badania pCT klatki piersiowej w rozpoznawaniu mikroangiopatii płucnej. Tego rodzaju badanie pozwala na szybką, nieinwazyjną, ilościową ocenę krążenia oraz oceną parametrów przepływu krwi przez różne narządy. Ocena dokonywana jest poprzez określenie zmian gęstości tkankowej podczas przepływu środka kontrastującego przez łożysko naczyniowe badanych struktur (np. płuc, mózgu). Uzyskane wyniki wskazują na możliwość zastosowania tego rodzaju badania w wykryciu cukrzycowej mikroangiopatii płucnej. Wydaje się, że tego rodzaju badanie może mieć również znaczenie w monitorowaniu już rozpoznanej mikroangiopatii płucnej w przebiegu cukrzycy. Trzeba także zaznaczyć, że pCT ma szereg istotnych ograniczeń do jego przeprowadzenia. Jednym z istotnych ograniczeń pCT jest konieczność stosowania jodowego środka cieniującego oraz wysoka dawka promieniowania rentgenowskiego. Z drugiej strony ocena parametrów perfuzji jest w dużej mierze subiektywna. Zależy, bowiem od odpowiedniego wybrania miejsc pomiaru perfuzji w miąższu płuc. Dodatkowo, badany obszar jest zawę-

żony do ściśle wybranego fragmentu miąższu płuc. Chociaż badanie jest nieinwazyjne wymaga określenia konkretnych wskazań do jego przeprowadzenia. Z tego powodu nie może zostać wykonane u wszystkich chorych na cukrzycę. W szczególności należy pamiętać o bezwzględnym zakazie przeprowadzenia badania u chorych na cukrzycę ze współistniejącą niewydolnością nerek. Uzyskane wyniki, chociaż przeprowadzone na stosunkowo małej grupie osób, są zachęcające do kontynuowania dalszych poszukiwań mechanizmów cukrzycowej mikroangiopatii płucnej.

Ważnym elementem przeprowadzonej pracy była ocena zależności pomiędzy wartościami, markerów zapalenia (CRP, fibrynogen), markerów wyrównania cukrzycy (HbA1c) oraz markerów biochemicznych (lipidogram, albuminuria, glikozuria), a czynnością układu oddechowego u chorych na cukrzycę. W badanym materiale wykazano ścisłą zależność pomiędzy wzrostem CRP i fibrynogenu, mikroalbuminurii oraz glukozurii z brakiem kontroli cukrzycy oraz obniżeniem wartości funkcji płuc.

Wobec powyższego u chorych na cukrzycę można zaproponować postępowanie diagnostyczne mające na celu wykrycie oraz monitorowanie mikroangiopatii płucnej. Do elementów takiego postępowania powinny należeć:

1. Ocena wybranych wskaźników krwi: fibrynogen, CRP, HbA1c, mikroalbuminuria oraz glukozuria.
2. Ocena funkcji płuc. Wykonanie badań czynnościowych wg przyjętego schematu:
 - a. spirometria statyczna i dynamiczna w pozycji stojącej
 - b. pletyzmografia całego ciała
 - c. pomiar dyfuzji w trzech kolejnych pozycjach ciała: stojącej, leżącej na plecach, leżącej na brzuchu
 - d. test 6-minutowego chodu
3. Ocena perfuzji miąższu płuc w wyselekcjonowanej grupie chorych na cukrzycę.

Wydaje się, że jedynie przeprowadzenie całościowych badań czynnościowych u chorych na cukrzycę może mieć praktyczne zastosowanie. Szczególnie ważne jest określenie wyjściowych wartości funkcji płuc oraz obserwowanie ich zmian w określonych przedziałach czasowych. Drugim, zasadniczym elementem takiego postępowania jest wykazanie zmian wartości dyfuzji w zależności od pozycji ciała. Tego rodzaju diagnostyka może mieć istotne znaczenie w wykrywaniu i monitorowaniu mikroangiopatii płucnej. Dodatkowo może przyczynić się do usprawnienia opieki nad chorymi na cukrzycę. Aktualnie prowadzone są również badania nad możliwością stosowania insuliny inhalowanej do płuc. Podawanie insuliny do dróg oddechowych jest ograniczone przez jej zmienną biodostępność, możliwe działania niepożądane oraz nieporęczne urządzenia dostarczające insulinę do płuc. Obecnie nie stosuje się powszechnie, poza bada-

niami klinicznymi, tego rodzaju leczenia. Dlatego też badania nad rozpoznawaniem i monitorowaniem cukrzycowej mikroangiopatii płucnej są niezbędne do poprawy opieki w grupie chorych na cukrzycę kwalifikujących się do tego typu leczenia.

Zawarte w niniejszej rozprawie obserwacje, dotyczą jedynie chorych na cukrzycę, którzy nigdy nie palili tytoniu oraz nie mieli współistniejących przewlekłych schorzeń układu oddechowego. Wpływ palenia tytoniu oraz schorzenia układu oddechowego mogą być dodatkowymi czynnikami niekorzystnie wpływającym na stan czynnościowy układu oddechowego. Dlatego konieczne są dalsze badania dotyczące tego tematu. Wydaje się bezsporne, że ostateczne rozstrzygnięcie tego zagadnienia wymaga przeprowadzenia wielośrodkowych badań na jeszcze większej i zróżnicowanej populacji. W praktyce można to osiągnąć jedynie w ramach szeroko zakrojonych badań klinicznych.

7 WNIOSKI

Przedstawione wyniki pracy umożliwiły wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Istnieją różnice w czynności układu oddechowego pomiędzy chorymi na cukrzycę i grupą kontrolną.
2. Istnieją różnice w czynności układu oddechowego pomiędzy chorymi na cukrzycę ze współistniejącymi powikłaniami i bez powikłań.
3. Badaniami różnicującymi są:
 - a. spirometria
 - b. pletyzmografia całego ciała
 - c. pomiar pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla
 - d. test 6-minutowego chodu
4. Badania czynnościowe układu oddechowego oraz perfuzyjna tomografia komputerowa płuc dostarczają nieinwazyjnych dowodów na obecność mikroangiopatii płucnej u chorych na cukrzycę.
5. Zasadniczym elementem rozpoznawania mikroangiopatii cukrzycowej jest wykazanie obniżenia wartości dyfuzji w zależności od pozycji ciała.
6. Występuje ścisła zależność pomiędzy wzrostem stężenia białek: CRP i fibrynogenu oraz stopniem mikroalbuminurii i glukozurii z brakiem kontroli cukrzycy oraz obniżeniem wartości funkcji płuc u chorych na cukrzycę.
7. Badania czynnościowe układu oddechowego powinny zostać włączone do codziennej praktyki klinicznej w ocenie chorych na cukrzycę.

8 PIŚMIENNICTWO

1. Agarwal A.S., Fuladi A.B., Mishra G., Tayade B.O.: Spirometry and diffusion studies in patients with type-2 diabetes mellitus and their association with microvascular complications. *Indian. J. Chest Dis. Allied. Sci.* 2010; 52: 213-216.
2. Agustí A.G., Barberá J.A., Roca J., Wagner P.D., Guitart R., Rodríguez-Roisín R.: Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1990; 97: 268-75.
3. Aksun S.A., Ozmen D., Ozmen B., Parildar Z., Mutaf I., Turgan N., Habif S., Kumanlioğlu K., Bayindir O.: Beta2-microglobulin and cystatin C in type 2 diabetes: assessment of diabetic nephropathy. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2004; 112: 195-200.
4. Albert R.K., Hubmayr R.D.: The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1660-1665.
5. Angelo R., Rousseau K., Grant M., Leone-Bay A., Richardson P.: Technosphere insulin: defining the role of Technosphere particles at the cellular level. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2009; 3: 545-54.
6. Antonelli Incalzi R., Fuso L., Giordano A., Pitocco D., Maiolo C., Calcagni M.L., Ghirlanda G.: Neuroadrenergic denervation of the lung in type I diabetes mellitus complicated by autonomic neuropathy. *Chest.* 2002; 121: 443-451.
7. Ardigo D., Valtuena S., Zavaroni I., Baroni M.C., Delsignore R.: Pulmonary complications in diabetes mellitus: the role of glycemic control. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.* 2004; 3: 455-458.
8. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 111-117.
9. Bang K.M., Gergen P.J., Kramer R., Cohen B.: The effect of pulmonary impairment on all-cause mortality in a national cohort. *Chest.* 1993; 103: 536-540.
10. Banting F., Best C., Collip J., Campbell W., Fletcher A.: Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can. Med. Assoc. J.* 1922; 12: 141-146.
11. Baraldi E., Monciotti C., Filippone M., Santuz P., Magagnin G., Zanconato S., Zacchello F.: Gas exchange during exercise in diabetic children. *Pediatr. Pulmonol.* 1992; 13: 155-160.
12. Barbera J.A., Roca J., Ramirez J., Wagner P.D., Ussetti P., Rodríguez-Roisin R.: Gas exchange during exercise in mild chronic obstructive

- pulmonary disease. Correlation with lung structure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 520-525.
13. Barrett-Connor E., Frette C.: NIDDM, impaired glucose tolerance, and pulmonary function in older adults. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care.* 1996; 19: 1441-1444.
 14. Bates D.V., Pearce J.F.: The pulmonary diffusing capacity; a comparison of methods of measurement and a study of the effect of body position. *J. Physiol.* 1956; 132: 232-238.
 15. Becker R.H., Sha S., Frick A.D., Fountaine R.J.: The effect of smoking cessation and subsequent resumption on absorption of inhaled insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 277-282.
 16. Bell D., Collier A., Matthews D.M., Cooksey E.J., McHardy G.J., Clarke B.F.: Are reduced lung volumes in IDDM due to defect in connective tissue? *Diabetes.* 1988; 37: 829-831.
 17. Benbassat C.A., Stern E., Kramer M., Lebzelter J., Blum I., Fink G.: Pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Am. J. Med. Sci.* 2001; 322: 127-132.
 18. Bernstein M.L., Despars J.A., Singh N.P., Avalos K., Stansbury D.W., Light R.W.: Re-analysis of the 12 minute walk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1994; 105:163-167.
 19. Bizzarri C., Lucidi V., Ciampalini P., Bella S., Russo B., Cappa M.: Clinical effects of early treatment with insulin glargine in patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *J. Endocrinol. Invest.* 2006; 29: RC1-4.
 20. Blomley M.J., Coulden R., Bufkin C., Lipton M.J., Dawson P.: Contrast bolus dynamic computed tomography for the measurement of solid organ perfusion. *Invest. Radiol.* 1993; 28: 72-77.
 21. Bloomgarden Z.T.: Diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2008; 31: 823-827.
 22. Bloomgarden Z.T.: Diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2007; 30: 1027-1032.
 23. Bloomgarden Z.T.: Diabetic retinopathy and diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2007; 30: 760-765.
 24. Bloomgarden Z.T.: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1080-1083.
 25. Boll D.T., Lewin J.S., Young P., Siwik E.S., Gilkeson R.C.: Perfusion abnormalities in congenital and neoplastic pulmonary disease: comparison of MR perfusion and multislice CT imaging. *Eur. Radiol.* 2005; 15: 1978-1986.
 26. Boulbou M.S., Gourgoulisanis K.I., Klisiaris V.K., Tsikrikas T.S., Stathakis N.E., Molyvdas P.A.: Diabetes mellitus and lung function. *Med. Princ. Pract.* 2003; 12: 87-91.

27. Boulbou M.S., Gourgoulialis K.I., Petinaki E.A., Klisiaris V.K., Maniatis A.N., Molyvdas P.A.: Pulmonary function and circulating adhesion molecules in patients with diabetes mellitus. *Can. Respir. J.* 2003; 10: 259-264.
28. Britton J.: Is the carbon monoxide transfer factor diminished in the presence of diabetic retinopathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus? *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 403-406.
29. Brownlee M., Cerami A., Vlassara H.: Advanced products of nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic vascular disease. *Diabetes Metab. Rev.* 1988; 4: 437-451.
30. Brownlee M.: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001; 414: 813-820.
31. Bruce D.G., Davis W.A., Davis T.M.: Longitudinal predictors of reduced mobility and physical disability in patients with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2441-2447.
32. Butland R.J.A., Pang J., Gross E.R., Woodcock A.A., Geddes D.M.: Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *B.M.J.* 1982; 284: 1607-1608.
33. Capuzzi D. M., Freeman J. S.: C-reactive protein and cardiovascular risk in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Controversy and challenge. *Clinical Diabetes.* 2007; 25: 16-22.
34. Carmines P.K.: The renal vascular response to diabetes. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010; 19: 85-90.
35. 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.
36. Chance W.W., Rhee C., Yilmaz C., Dane D.M., Prunela M.L., Baskin P., Hsia C.W.: Diminished alveolar microvascular reserves in type 2 diabetes reflect systemic microangiopathy. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1596-1601.
37. Chang S.C., Chang H.I., Liu S.Y., Shiao G.M., Perng R.P.: Effects of body position and age on membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume. *Chest.* 1992; 102: 139-142.
38. Cheng C.P., Taur A.S., Lee G.S., Goris M.L., Feinstein J.A.: Relative lung perfusion distribution in normal lung scans: observations and clinical implications. *Congenit. Heart Dis.* 2006; 1: 210-216.
39. Chiappini F., Fuso L.: Usefulness of pulse oximetry in respiratory diseases. *Recenti Prog. Med.* 1997; 88: 574-578.
40. Coates P.A., Ismail I.S., Luzio S.D., Griffiths I., Ollerton R.L., Volund A., Owens D.R.: Intranasal insulin: the effects of three dose regimens on postprandial glycaemic profiles in type II diabetic subjects, *Diabet. Med.* 1995; 12: 235-239.

41. Cohen R., A.: Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation*. 1993; 87: 67-76.
42. Collins T.C., Lunos S., Ahluwalia J.S.: Self-efficacy is associated with walking ability in persons with diabetes mellitus and peripheral arterial disease. *Vasc. Med*. 2010; 15: 189-195.
43. Cooper B.G., Taylor R., Alberti K.G., Gibson G.J.: Lung function in patients with diabetes mellitus. *Respir. Med*. 1990; 84: 235-239.
44. Cooper K.H.: A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing. *J.A.M.A*. 1968; 203: 201-214.
45. Coppola G., Corrado E., Muratori I., Tantillo R., Vitale G.: Increased levels of C-reactive protein and fibrinogen influence the risk of vascular events in patients with NIDDM. *Int. J. Cardiol*. 2006; 106: 16-20.
46. Crapo R.O., Jensen R.L., Wanger J.S.: Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Clin. Chest Med*. 2001; 22: 637-649.
47. Czech A., Tatoń J.: Epidemia cukrzycy oraz kosztów ekonomiczno-społecznych - dlaczego w Polsce nie wykorzystuje się skutecznych programów prewencji cukrzycy typu 2 - "inertia preventiva"? *Med. Metab*. 2010; 14: 43-48.
48. Dalquen P.: The lung in diabetes mellitus. *Respiration* 1999; 66: 12-13.
49. Daly W.J., Giammona S.T., Ross J.C., Feigenbaum H.: Effects of pulmonary vascular congestion on postural changes in the perfusion and filling of the pulmonary vascular bed. *J. Clin. Invest*. 1964; 43: 68-76.
50. Davis A.W., Knuiman M., Kendall P., Grange V., Davis T.: Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in Type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 752-757.
51. Davis T.M.E., Knuiman M., Kendall P., Vu H., Davis W.A.: Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2000; 50: 153-159.
52. De Fronzo R.A., Bergenstal R.M., Cefalu W.T., Pullman J., Lerman S., Bode B.W., Phillips L.S., Exubera Phase III Study Group.: Efficacy of inhaled insulin in patients with type II diabetes not controlled with diet and exercise: a 12-week, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1922-1928.
53. Dehghan A., van Hoek M., Sijbrands E.J., Stijnen T., Hofman A., Witteman J.C.: Risk of type 2 diabetes attributable to C-reactive protein and other risk factors. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2695-2699.
54. Devereux R.B., Roman M.J., Paranicas M., O'Grady M.J., Lee E.T., Welty T.K., Fabsitz R.R., Robbins D., Rhoades E.R., Howard B.V.: Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation*. 2000; 101: 2271-2276.

-
55. Diabetes Prevention Programme Research Group. *New Engl. J. Med.* 2002; 346: 392-403.
 56. Dieterle C.D., Schmauss S., Arbogast H., Domsch C., Huber R.M., Landgraf R.: Pulmonary function in patients with type 1 diabetes before and after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplantation.* 2007; 83: 566-569.
 57. Dobson L., Hattersley A.T., Tiley S., Elworthy S., Oades P.J., Sheldon C.D.: Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch. Dis. Child.* 2002; 87: 430-431.
 58. Dorweiler B., Torzewski M., Dahm M., Kirkpatrick C.J., Lackner K.J., Vahl C.F.: Subendothelial infiltration of neutrophil granulocytes and liberation of matrix-destabilizing enzymes in an experimental model of human neo-intima. *Thromb. Haemost.* 2008; 99: 373-381.
 59. Drejer K., Vaag A., Bech K., Hansen P., Sorensen A.R., Mygind N.: Intranasal administration of insulin with phospholipids as absorption enhancer: pharmacokinetics in normal subjects. *Diabet. Med.* 1992; 9: 335-340.
 60. Dressel H., Filser L., Fischer R., Marten K., Müller-Lisse U., de la Motte D., Nowak D., Huber R.M., Jörres R.A.: Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in relation to morphological changes as assessed by computed tomography in patients with cystic fibrosis. *B.M.C. Pulm. Med.* 2009; 16; 9: 30.
 61. Drummond M.B., Schwartz P.F., Duggan W.T., Teeter J.G., Riese R.J., Ahrens R.C., Crapo R.O., England R.D., Macintyre N.R., Jensen R.L., Wise R.A.: Intersession variability in single-breath diffusing capacity in diabetics without overt lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2008; 178: 225-232.
 62. Dugdale P.E., Miles K.A.: Hepatic metastases: the value of quantitative assessment of contrast enhancement on computed tomography. *Eur. J. Radiol.* 1999; 30: 206-213.
 63. Dyck P.J., Davies J.L., Clark V.M., Litchy W.J., Dyck P.J., Klein C.J., Rizza R.A., Pach J.M., Klein R., Larson T.S., Melton L.J. 3rd, O'Brien P.C.: Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29: 2282-2288.
 64. Elasy T.: Diabetes and C-reactive protein. *Clinical Diabetes.* 2007; 25: 1-2.
 65. Engström G., Hedblad B., Nilsson P., Wollmer P., Berglund G., Janzon L.: Lung function, insulin resistance and incidence of cardiovascular disease: a longitudinal cohort study. *J. Intern. Med.* 2003; 253: 574-581.

-
66. Enright P.L., McBurnie M.A., Bittner V., Tracy R.P., McNamara R., Arnold A., Newman A.B.: Cardiovascular Health Study. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest*. 2003; 123: 387-398.
 67. Enright P.L., Sherrill D.L.: Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 158: 1384-1387.
 68. Enright P.L.: The six-minute walk test. *Respir. Care*. 2003; 48: 783-785.
 69. Eriksson K.F., Lindgarde F.: Poor physical fitness, and impaired early insulin response but late hyperinsulinaemia, as predictors of NIDDM in middle-aged Swedish men. *Diabetologia*. 1996; 39: 573-579.
 70. ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Elektrocadiography: Guidelines for cardiac exercise testing. *Eur. Heart J*. 1993; 14: 969-988.
 71. Faggiano P., D'Aloia A., Simoni P., Gualeni A., Foglio K., Ambrosino N., Giordano A.: Effects of body position on the carbon monoxide diffusing capacity in patients with chronic heart failure: relation to hemodynamic changes. *Cardiology*. 1998; 89: 1-7.
 72. Fan L., Liu S.Y., Xiao X.S., Sun F.: Demonstration of pulmonary perfusion heterogeneity induced by gravity and lung inflation using arterial spin labeling. *Eur. J. Radiol*. 2010; 73: 249-254.
 73. Fariña J., Furió V., Fernandez-Aceñero M., J, Muzas M.A.: Nodular fibrosis of the lung in diabetes mellitus. *Virchows Arch*. 1995; 427: 61-63.
 74. Fernández-Real J.M., Chico B., Shiratori M., Nara Y., Takahashi H., Ricart W.: Circulating surfactant protein A (SP-A), a marker of lung injury, is associated with insulin resistance. *Diabetes Care*. 2008; 31: 958-963.
 75. Ferrara N.: Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr. Rev*. 2004; 25: 581-611.
 76. Fimognari F.L., Pasqualetti P., Moro L., Franco A., Piccirillo G., Pastorelli R., Rossini P.M., Incalzi R.A.: The association between metabolic syndrome and restrictive ventilatory dysfunction in older persons. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2007; 62: 760-765.
 77. Fineberg S.E.: Diabetes therapy trials with inhaled insulin. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2006; 15: 743-762.
 78. Florez H., Castillo-Florez S., Mendez A., Casanova-Romero P., Larreal-Urdaneta C., Lee D., Goldberg R.: C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2006; 71: 92-100.

79. Forster R.E.: Exchange of gases between alveolar air and pulmonary capillary blood: pulmonary diffusing capacity. *Phys. Rev.* 1957; 37; 391- 452.
80. Fuso L., Cotroneo P., Basso S., De Rosa M., Manto A., Ghirlanda G., Pistelli R.: Postural variations of pulmonary diffusing capacity in insulin-dependent diabetes mellitus. *Chest.* 1996; 110: 1009-1013.
81. Gänsslen M.: Über inhalation von insulin. *Klin. Wochenschr.* 1925; 4: 71.
82. Garg S.K., Kelly W.C.: Insulin delivery via lungs-is it still possible? *Diabetes Technol. Ther.* 2009; 11 (Suppl 2): 1-3.
83. Garg S.K., Mathieu C., Rais N., Gao H., Tobian J.A., Gates J.R., Ferguson J.A., Webb D.M., Berclaz P.Y.: Two-year efficacy and safety of AIR inhaled insulin in patients with type 1 diabetes: An open-label randomized controlled trial. *Diabetes Technol. Ther.* 2009; 11 (Suppl 2): 5-16.
84. Gattinoni L., Tognoni G., Pesenti A., Taccone P., Mascheroni D., Labarta V., Malacrida R., Di Giulio P., Fumagalli R., Pelosi P., Brazzi L., Latini R; Prone-Supine Study Group.: Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 568-573.
85. Gerber R.A., Cappelleri J.C., Kourides I.A., Gelfand R.A.: Treatment satisfaction with inhaled insulin in patients with type 1 diabetes. A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1556-1559.
86. Gifford A.H., Leiter J.C., Manning H.L.: Respiratory function in an obese patient with sleep-disordered breathing. *Chest.* 2010; 138: 704-715.
87. Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G.: Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care.* 1996; 19: 257-267.
88. Goldman D.: Lung dysfunction in diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1913-1918.
89. Goldman L.: Quantitative aspects of clinical reasoning. In: Goldman L. (red.): *Principles of internal medicine.* New York: McGraw-Hill, 1987; 5-11.
90. Grydeland T.B., Thorsen E., Dirksen A., Jensen R., Coxson H.O., Pillai S.G., Sharma S., Eide G.E., Gulsvik A., Bakke P.S.: Quantitative CT measures of emphysema and airway wall thickness are related to D(L)CO. *Respir. Med.* 2011; 105: 343-351.
91. Guazzi M., Brambilla R., Pontone G., Agostoni P., Guazzi M.D.: Effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus on pulmonary function and exercise tolerance in chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2002; 15; 89: 191-197.

-
92. Guazzi M., Iacopo O., Guazzi M.D.: Insulin improves alveolar-capillary membrane gas conductance in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1802-1806.
 93. Gupta S., Siddiqui S., Haldar P., Raj J.V., Entwisle J.J., Wardlaw A.J., Bradding P., Pavord I.D., Green R.H., Brightling C.E.: Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest*. 2009; 136: 1521-1528.
 94. Guvener N., Tutuncu S., Akacy S., Eyuboglu F., Gokcel A.: Alveolar gas exchange in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endor. J.* 2003; 50: 663-667.
 95. Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J., Fallen E.L., Pugsley S.O., Taylor D.W., Berman L.B.: The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can. Med. Assos. J.* 1985; 132: 919-923.
 96. Guyatt G.H., Thomson P.J., Berman L.B., Sullivan M.J., Townsend M., Jones N.L.: How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? *J. Chron. Dis.* 1985; 38, 6: 517-524.
 97. Guyennon A., Mihaila M., Palma J., Lombard-Bohas C., Chayvialle J.A., Pilleul F.: Perfusion characterization of liver metastases from endocrine tumors: Computed tomography perfusion. *World J. Radiol.* 2010; 2: 449-454.
 98. Heaton R.W., Guy R.J., Gray B.J., Watkins P.J., Costello J.F.: Diminished bronchial reactivity to cold air in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Br. Med. J.* 1984; 289: 149-151.
 99. Hegewald M.J.: Diffusing Capacity. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2009; 37: 159-166.
 100. Hilsted J., Madsbad S., Hvidberg A., Rasmussen M.H., Krarup T., Ipsen H., Hansen B., Pedersen M., Djurup R., Oxenbøll B.: Intranasal insulin therapy: the clinical realities. *Diabetologia*. 1995; 38: 680-684.
 101. Hoeffner E.G., Case I. Jain R., Gujar S.K., Deveikis J.P., Carlom R.C., Thompson B.G, Harrigan M.R., Mukherji S.K: Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *Radiology*. 2004; 231: 632-644.
 102. Holbert M., Costello P., Hoffmen R. Rogers R.M.: CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Roentgenol.* 2001; 176: 1287-1294.
 103. Holland A.E., Hill K., Alison J.A., Luxton N., Mackey M.G., Hill C.J., Jenkins S.C.: Estimating peak work rate during incremental cycle ergometry from the 6-minute walk distance: differences between reference equations. *Respiration*. 2011; 81: 124-128.
 104. Hollander P.A., Blonde L., Rowe R., Mehta A.E., Milburn J.L., Hershon K.S., Chiasson J.L., Levin S.R.: Efficacy and safety of in-

- haled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2356-2362.
105. Hsia C., Hyde D.M., Weibel E.R.: Standards for quantitative assessment of lung structure. An official research policy statement of ATS/ERS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 181: 394-418.
106. Hsia C., Raskin F.: The diabetic lung: relevance off alveolar microangiopathy for the use of inhaled insulin. *Am. J. Med*. 2005; 118: 205-211.
107. Hsia C.C., Raskin P.: Lung function changes related to diabetes mellitus. *Diabetes Technol. Ther*. 2007; 9 (Sup 1): 73-82.
108. Hsia C.C., Raskin P.: Lung involvement in diabetes: does it matter? *Diabetes Care*. 2008; 31: 828-829.
109. Hsiao F.C., Wu C.Z., Su S.C, Sun M.T., Hsieh C.H., Hung Y.J., He C.T., Pei D.: Baseline forced expiratory volume in the first second as an independent predictor of development of the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2010; 59: 848-853.
110. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>
111. Hughes J.M., Bates D.V.: Historical review: the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and its membrane (DM) and red cell (Theta.Vc) components. *Respir. Physiol. Neurobiol*. 2003; 138: 115-142.
112. Ihnat M.A., Thorpe J.E., Ceriello A.: Hypothesis: the “metabolic memory”, the new challenge of diabetes. *Diabet. Med*. 2007; 24: 582-586.
113. Incalzi R.A., Fusco L., Pitocco D., Basso S., Trové A., Longobardi A., Calcagni M.L., Giordano A., Ghirlanda G.: Decline of neuroadrenergic bronchial innervation and respiratory function in type 1 diabetes mellitus: a longitudinal study. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2007; 23: 311-316.
114. Ingle L., Reddy P., Clark A.L., Cleland J.G.: Diabetes lowers six-minute walk test performance in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006; 47: 1909-1910.
115. Innocenti F., Fabbri A., Anichini R., Tuci S., Pettinà G., Vannucci F., De Giorgio L.A., Seghieri G.: Indications of reduced pulmonary function in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 1994; 25: 161-168.
116. Isotani H., Nakamura Y., Kameoka K., Tanaka K., Furukawa K., Kitaoka H., Ohsawa N.: Pulmonary diffusing capacity, serum angiotensin-converting enzyme activity and the angiotensin-converting enzyme gene in Japanese non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 1999; 43: 173-177.
117. Jacobs M.A., Schreuder R.H., Jap A.J., Nauta J.J., Andersen P.M., Heine R.J.: The pharmacodynamics and activity of intranasally

- administered insulin in healthy male volunteers. *Diabetes*. 1993; 42: 1649–1655.
118. Jager A., van Hinsbergh V.M., Kostense P.J., Emeis J.J., Yudkin J.S., Nijpels G., Dekker J.M., Heine R.J., Bouter L.M., Stehouwer C.D.: von Hillebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects: The Hoorn Study Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999; 19: 3071-3078.
119. Janevic M.R., Janz N.K., Connell C.M., Kaciroti N., Clark N.M.: Progression of symptoms and functioning among female cardiac patients with and without diabetes. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2011; 20: 107-115.
120. Jensen R.L., Crapo R.O.: Diffusing capacity: how to get it right. *Respir. Care*. 2003; 48: 777-782.
121. Jindal S., Gupta S., Gupta R., Kakkar A., Singh H.V., Gupta K., Singh S.: Platelet indices in diabetes mellitus: indicators of diabetic microvascular complications. *Hematology*. 2011; 16: 86-89.
122. Johnson D.C.: Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Respir. Med*. 2000; 94: 28–37.
123. Jong P., Long F., Wong P. Merkus P.J., Tiddens H.A., Hogg J.C., Coxson H.O.: Computed tomographic estimation of lung dimension throughout the growth period. *Eur. Respir. J*. 2006; 27, 261-267.
124. Joshi N., Caputo G.M., Weitekamp M.R., Karchmer A.W.: Infections in patients with diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med*. 1999; 341:1906-1912.
125. Kabitzi H.J., Sonntag F., Walker D., Schwoerer A., Walterspacher S., Kaufmann S., Beuschlein F., Seufert J., Windisch W.: Diabetic polyneuropathy is associated with respiratory muscle impairment in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51: 191-197.
126. Kalhan R., Tran B.T., Colangelo L.A., Rosenberg S.R., Liu K., Thyagarajan B., Jacobs D.R. Jr, Smith L.J.: Systemic inflammation in young adults is associated with abnormal lung function in middle age. *PLoS. One*. 2010; 5: e11431.
127. Kaminsky D.: Spirometry and Diabetes: Implications of reduced lung function. *Diabetes Care* 2004; 27: 837-838.
128. Kaparianos A., Argyropoulou E., Sampsonas F., Karkoulas K., Tsiamita M., Spiropoulos K.: Pulmonary complications in diabetes mellitus. *Chron. Respir. Dis*. 2008; 5: 101-108.
129. Kida K., Utsuyama M., Takizawa T., Thurlbeck W.M.: Changes in lung morphologic features and elasticity caused by streptozotocin-induced diabetes mellitus in growing rats. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1983; 128: 125–131.

-
130. Killeen R.P., Mushlin A.I., Johnson C.E., Comunale J.P., Tsiouris A.J., Delaney H., Dunning A., Sanelli P.C.: Comparison of CT perfusion and digital subtraction angiography in the evaluation of delayed cerebral ischemia. *Acad. Radiol.* 2011; 18: 1094-1100.
 131. Kilpatrick E.S., Keevil B.G., Jagger C., Spooner R.J., Small M.: Determinants of raised C-reactive protein concentration in type 1 diabetes. *Q. J. Med.* 2000; 93: 231-236.
 132. Klein B., Moss S., Klein R., Cruickshanks K.J.: Peak expiratory flow rate: relationship to risk variables and mortality: the Wisconsin Epidemiologic Study of diabetes retinopathy. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1967-1971.
 133. Klein O.L., Kalhan R., Williams M.V., Tipping M., Lee J., Peng J., Smith L.J.: Lung spirometry parameters and diffusion capacity are decreased in patients with Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2012; 29: 212-219.
 134. Klein O.L., Krishnan J.A., Glick S., Smith L.J.: Systematic review of the association between lung function and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2010; 27: 977-987.
 135. Klein O.L., Meltzer D., Carnethon M., Krishnan J.A.: Type II diabetes mellitus is associated with decreased measures of lung function in a clinical setting. *Respir. Med.* 2011; 105: 1095-1098.
 136. Klein O.L., Smith L.J., Tipping M., Peng J., Williams M.V.: Reduced diffusion lung capacity in patients with type 2 diabetes mellitus predicts hospitalization for pneumonia. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011; 92: e12-5.
 137. Knobler H., Zornitzki T., Vered S., Oettinger M., Levy R., Caspi A., Faraggi D., Livschitz S.: Reduced glomerular filtration rate in asymptomatic diabetic patients: predictor of increased risk for cardiac events independent of albuminuria. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 2142-2148.
 138. Knuiman M.W., James A.L., Divitini M.L., Ryan G., Bartholomew H.C., Musk A.W.: Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study. *Ann. Epidemiol.* 1999; 9: 297-306.
 139. Kodolova I.M., Lysenko L.V., Saltykov B. B.: Changes in the lungs in diabetes mellitus. *Arkh. Patol.* 1982; 44: 35-40.
 140. Kono H., Inokuma S.: Visualization and functional consequence of pulmonary vascular impairment in patients with rheumatic diseases. *Chest.* 200; 124: 255-261.
 141. Konstas A.A., Wintermark M., Lev M.H.: CT Perfusion Imaging in Acute Stroke. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2011; 21: 215-238.

-
142. Krogh A., Krogh M.: Rate of diffusion into lungs of man. *Skand. Arch. Physiol.* 1909; 23: 236-247.
 143. Kuźmiński K., Górską L., Specjański K., Słomiński W., Jassem E., Kalicka R., Słomiński J.M.: Measurement of lung diffusion capacity in patients with diabetes mellitus. *Eur. Res. J.* 2009; 34, suppl. 53, abs. P3786.
 144. Kuźmiński K., Jassem E.: Ocena czynności układu oddechowego w codziennej praktyce lekarskiej Gdańsk: Via Medica, 2005, ISBN: 83-7258-263-7.
 145. Kuźmiński K., Pieńkowska J., Słomiński W., Specjański K., Dzia-
dziuszko K., Jassem E., Studniarek M., Kalicka R., Słomiński J.M.:
Role of quantitative chest perfusion computed tomography in detecting
diabetic pulmonary microangiopathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011;
91: 80-86.
 146. Laghi F., Tobin M.J.: Disorders of the respiratory muscles. *Am. J.
Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 10-48.
 147. Lange P., Groth S., Kastrup J., Mortensen J., Appleyard M., Nyboe J.,
Jensen G., Schnohr P.: Diabetes mellitus, plasma glucose and lung
function in a cross-sectional population study. *Eur. Respir. J.* 1989; 2:
14-19.
 148. Lange P., Groth S., Mortensen J., Appleyard M., Nyboe J., Schnohr P.,
Jensen G.: Diabetes mellitus and ventilatory capacity: a five year fol-
low-up study. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 288-292.
 149. Lange P., Nyboe J., Appleyard M., Jensen G., Schnohr P.: Spirometric
findings and mortality in never-smokers. *J. Clin. Epidemiol.* 1990; 43:
867-873.
 150. Lange P., Parner J., Schnohr P., Jensen G.: Copenhagen City Heart
Study: longitudinal analysis of ventilator capacity in diabetic and non-
diabetic adults. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1406-1412.
 151. Langenfeld H., Schneider B., Grimm W., Beer M., Knoche M.,
Riegger G., Kochsiek K.: The six minute walk test: an adequate exer-
cise test for pacemaker patients? *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1990; 13:
1761-1765.
 152. Lau A.C., Lo M.K., Leung G.T., Choi F.P., Yam L.Y., Wasserman K.:
Altered exercise gas exchange as related to microalbuminuria in type 2
diabetic patients. *Chest.* 2004; 125: 1292-1298.
 153. Laube B.L., Georgopoulos A., Adams G.K. 3rd: Preliminary study of
the efficacy of insulin aerosol delivered by oral inhalation in diabetic
patients, *J.A.M.A.* 1993; 269: 2106-2109.
 154. Lawlor D.A., Smith G.D., Rumley A., Lowe G.D., Ebrahim S.: Asso-
ciations of fibrinogen and C-reactive protein with prevalent and inci-
dent coronary heart disease are attenuated by adjustment for confound-

- ing factors. British Women's Heart and Health Study. *Thromb. Haemost.* 2005; 93: 955-963.
155. Lecube A., Sampol G., Muñoz X., Hernández C., Mesa J., Simó R.: Type 2 diabetes impairs pulmonary function in morbidly obese women: a case-control study. *Diabetologia.* 2010; 53: 1210-1216.
156. Lee H.M., Chung S.J., Lopez V.A., Wong N.D.: Association of FVC and total mortality in US adults with metabolic syndrome and diabetes. *Chest.* 2009; 136: 171-176.
157. Leibovici L., Yehezkeli Y., Porter A., Regev A., Krauze I., Harell D.: Influence of diabetes mellitus and glycaemic control on the characteristics and outcome of common infections. *Diabet. Med.* 1996; 13: 457-463.
158. Lenzer J.: Inhaled insulin is approved in Europe and United States. *B.M.J.* 2006; 332: 321-324.
159. Lewis B.M., Lin T.H., Noe F.E., Komisaruk R.: The measurement of pulmonary capillary blood volume and pulmonary membrane diffusing capacity in normal subjects; the effects of exercise and position. *J. Clin. Invest.* 1958; 37: 1061-1070.
160. Lim L.S., Tai E.S., Mitchell P., Wang J.J., Tay W.T., Lamoureux E., Wong T.Y.: C-reactive protein, body mass index, and diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51: 4458-4463.
161. Lin F.C., Chen Y.C., Chang H.I., Chang S.C.: Effect of body position on gas exchange in patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis: no benefit of prone positioning. *Chest.* 2005; 127: 1058-1064.
162. Lipkin D.P., Scriven A.J., Crake T., Poole-Wilson P.A.: Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *BMJ* 1986; 292: 653-655.
163. Litonjua A., Lazarus R., Sparrow D., DeMolles D., Weiss S.: Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study. *Respir. Med.* 2005; 99: 1583-1590.
164. Liu J., Xiong Z., Hu C., Zhou M., Zhou H., Chen W., Xia Y.: Correlation between multi-slice spiral CT pulmonary perfusion imaging and cavity of microvessel in lung cancer. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2010; 35: 1242-1247.
165. Liu M.C., Riese R.J., Van Gundy K.: Effects of inhaled human insulin on airway lining fluid composition in adults with diabetes *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 180-188.
166. Ljubić S., Metelko Z., Car N., Roglić G., Džarić Z.: Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest.* 1998; 114: 1033-1035.

-
167. Ljubić S., Roglić G., Mesić R., Pavlić-Renar I., Metelko Ž.: Trends in pulmonary function in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetologia Croatica*. 2004; 33: 137-140.
 168. Luscher T., Creager M., Beckman J., Cosentino F.: Diabetes and vascular disease. Pathophysiology, clinical consequences and medical therapy; Part II. *Circulation*. 2003; 108: 1655-1661.
 169. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G., Johnson D., van der Grinten C.P., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., McKay R., Miller M., R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Wanger J.: Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 720-735.
 170. Madia A.M., Rozovski S.J., Kagan H.M.: Changes in lung lysyl oxidase activity in streptozotocin-diabetes and in starvation. *Biochim. et Biophys. Acta*. 1979; 585: 481-487.
 171. Małecka B., Sędziwy L., Lelakowski J., Majewski J., Hlawaty M., Szczepkowski J., Czujko A.: Przydatność testu 6-minutowego marszu do oceny ambulatoryjnej pacjentów z rozrusznikiem serca. *Folia Cardiol.* 2002; 9: 259-264.
 172. Mangiavacchi M., Gasparini M., Genovese S., Pini D., Klersy C., Bragato R., Andreuzzi B., Municinò A., Regoli F., Galimberti P., Ceriotti C., Gronda E.: Insulin-treated type 2 diabetes is associated with a decreased survival in heart failure patients after cardiac resynchronization therapy. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2008; 31: 1425-1432.
 173. Marvisi M., Bartolini L., del Borrello P., Brianti M., Marani G., Guariglia A., Cuomo A.: Pulmonary function in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Respiration*. 2001; 68: 268-272.
 174. Matsubara T., Hara F.: The pulmonary function and histopathological studies of the lung in diabetes mellitus. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1991; 58: 528-536.
 175. McDermott M.M., Greenland P., Liu K., Guralnik J.M., Criqui M.H., Dolan N.C., Chan C., Celic L., Pearce W.H., Schneider J.R., Sharma L., Clark E., Gibson D., Martin G.J.: Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *J.A.M.A.* 2001; 286: 1599-1606.
 176. McGavin C.R., Gupta S.P., McHardy G.J.R.: Twelve minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *B.M.J.* 1976; 1: 822-823.
 177. Melo E., Vianna E.O., Gallo L. Jr, Foss M.C., Terra-Filho J.: Pulmonary function, cholinergic bronchomotor tone, and cardiac autonomic

- abnormalities in type 2 diabetic patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2003; 36: 291-299.
178. Meo S.A.: Significance of spirometry in diabetic patients. *Int. J. Diab. Mellitus* 2010; 2: 47-50.
179. Miles K.A.: Functional computed tomography in oncology, *Eur. J. Cancer* 2002; 38: 2079-2084.
180. Miles K.A.: Molecular imaging with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Clin. Radiol.* 2010; 65: 549-556.
181. Miles K.A.: Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review, *Eur. J. Radiol.* 1999; 30:198-205.
182. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J.; ATS/ERS Task Force. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 153-161.
183. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C., P.M., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J.: ATS/ERS task force.: Standardisation of spirometry *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 319–338.
184. Milnor W.R., Jose A.D., McGaff C.J.: Pulmonary vascular volume, resistance, and compliance in man. *Circulation.* 1960; 22: 130-137.
185. Minette P., Buysschaert M., Rahier J., Veriter C., Frans A.: Pulmonary gas exchange in life-long nonsmoking patients with diabetes mellitus. *Respiration.* 1999; 66: 20-24.
186. Miyamoto S., Nagaya N., Satoh T., Kyotani S., Sakamaki F., Fujita M., Nakanishi N., Miyatake K.: Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 487–492.
187. Montgomery P.S., Gardner A.W.: The clinical utility of a six minute walk test in peripheral arterial occlusive disease patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1998; 46:706–711.
188. Moreno P.R., Fuster V.: New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 2293-2300.
189. Mori H., Okubo M., Okamura M., Yamane K., Kado S., Egusa G., Hiramoto T., Hara H., Yamakido M.: Abnormalities of pulmonary function in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Intern. Med.* 1992; 31: 189-193.

-
190. Mure M., Lindahl S.G.: Prone position improves gas exchange: but how? *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2001; 45: 150-159.
 191. Nathan M.D.: Counterpoint: No time to inhale: arguments against inhaled insulin in 2007. *Diabetes Care* 2007; 30: 442-443.
 192. Ng C.S., Chandler A.G., Wei W., Anderson E.F., Herron D.H., Charnsangavej C., Kurzrock R.: Reproducibility of Perfusion Parameters Obtained From Perfusion CT in Lung Tumors. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 197: 113-121.
 193. Niranjana V., McBrayer D.G., Ramirez L.C., Raskin P., Hsia C.C.: Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 1997; 103: 504-513.
 194. Ogilvie C.M., Forster R.E., Blakemore W.S., Morton, J.W.: A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J. Clin. Invest.* 1957; 36: 1-17.
 195. Orasanu G., Plutzky J.: The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53(5 Suppl): 35-42.
 196. Otto-Buczkowska E., Machnica Ł.: Metabolic memory - the implications for diabetic complications. *Pol. J. Endocrinol.* 2010; 61: 700-703.
 197. Oursler K.K., Moore R.D., Bishai W.R., Harrington S.M., Pope D.S., Chaisson R.E.: Survival of patients with pulmonary tuberculosis: clinical and molecular epidemiologic factors. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 752-759.
 198. Ozmen B., Celik P., Yorgancıoğlu A., Ozmen B., Ozmen D., Cok G.: Pulmonary function parameters in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002; 57: 209-211.
 199. Paresh D.: Effects of antidiabetic and antihyperlipidemic agents on C-reactive protein. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83: 333-342.
 200. Peces-Barba G., Rodríguez-Nieto M.J., Verbanck S., Paiva M., González-Mangado N.: Lower pulmonary diffusing capacity in the prone vs. supine posture. *J. Appl. Physiol.* 2004; 96: 1937-1942.
 201. Peeters P., Mets T.: The 6-minute walk as an appropriate exercise test in elderly patients with chronic heart failure. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 1996; 51: 147-151.
 202. Pepin V., Brodeur J., Lacasse Y., Milot J., Leblanc P., Whittom F., Maltais F.: Six-minute walking versus shuttle walking: responsiveness to bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2007; 62: 291-298.
 203. Perez A., Coxson H., Hogg J., Gibson K., Thompson P.F., Rogers R.M.: Use of CT morphometry to detect changes in lung weight and gas volume. *Chest.* 2005; 128; 2471-2477.

-
204. Philips B., Baker E.: Hyperglycaemia and the lung. *Br. J. Anaesth.* 2003; 90: 430-433.
 205. Pieron M., Scheen A.J., Corhay J.L., Radermecker M.F., Lefebvre P.J.: Bronchial reactivity in diabetic patients. *Rev. Mal. Respir.* 1997; 14: 379-385.
 206. Pistelli R., Fuso L., Muzzolon R., Canfora M., Ferrante E., Ciappi G.: Factors affecting variations in pulmonary diffusing capacity resulting from postural changes. *Respiration.* 1991; 58: 233-237.
 207. Pitocco D., Santangeli P., Fuso L., Zaccardi F., Longobardi A, Infusino F., Incalzi R.A., Lanza G.A., Crea F., Ghirlanda G.: Association between reduced pulmonary diffusing capacity and cardiac autonomic dysfunction in Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine.* 2008; 25: 1366–1369.
 208. Popov D., Simionescu M.: Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidaemia in hamsters. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1850–1858.
 209. Pradhan A.D., Manson J.E., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M.: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *J.A.M.A.* 2001; 286: 327-334.
 210. Primhak R.A., Whincup G., Tsanakas J.N., Milner R.D.: Reduced vital capacity in insulin-dependent diabetes. *Diabetes.* 1987; 36: 324-326.
 211. Punjabi N.M., Shade D., Patel A.M., Wise R.A.: Measurement variability in single-breath diffusing capacity of the lung. *Chest.* 2003; 123: 1082-1089.
 212. Quatraro A., Minei A., Consoli G., De Rosa N., Acampora R., Giugliano D.: Respiratory function in IDDM patients. *Diabetes Care.* 1993; 16: 851-852.
 213. Quattrin T., Belanger A., Bohannon N.J.V., Schwartz SL; Exubera Phase III Study Group: Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2622-2627.
 214. Rasekaba T., Lee A.L., Naughton M.T., Williams T.J., Holland A.E.: The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern. Med. J.* 2009; 39: 495-501.
 215. Reading P.C., Allison J., Crouch E.C., Anders E.M.: Increased susceptibility of diabetic mice to influenza virus infection: compromise of collectin-mediated host defense of the lung by glucose? *J. Virol.* 1998; 72: 6884-6887.
 216. Rema M., Pradeepa R.: Diabetic retinopathy: an Indian perspective. *Indian. J. Med. Res.* 2007; 125: 297-310.
 217. Resnick H.E., Howard B.V.: Diabetes and cardiovascular disease *Annu. Rev. Med.* 2002; 53: 245-267.

-
218. Rewers M.: Why do people with diabetes die too soon? More questions than answers. *Diabetes Care*. 2008; 31: 830-832.
 219. Richardson J.D., Baker J.M., Morgan P.S., Rorden C., Bonilha L., Fridriksson J.: Cerebral perfusion in chronic stroke: Implications for lesion-symptom mapping and functional MRI. *Behav. Neurol.* 2011; 24: 117-122.
 220. Ridker P.M.: Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: implications for longevity. *Nutr. Rev.* 2007; 65: 253-259.
 221. Rosenstock J., Bergenstal R., DeFronzo R.A., Hirsch I.B., Klonoff D., Boss A.H., Kramer D., Petrucci R., Yu W., Levy B; 0008 Study Group.: Efficacy and safety of Technosphere inhaled insulin compared with Technosphere powder placebo in insulin-naïve type 2 diabetes suboptimally controlled with oral agents. *Diabetes Care*. 2008; 31: 2177-2182.
 222. Roughton F.J.W.: The average time spent by the blood in the human lung capillary and its relation to the rates of CO uptake and elimination in man. *Am. J. Physiol.* 1945; 143: 621-633.
 223. Rubinsztajn R., Wrotek K., Krenke R., Przybyłowski T., Chazan R.: Interpretacja badania zdolności dyfuzyjnej płuc w zależności od stężenia hemoglobiny krwi. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2006; 74: 113-116.
 224. Rutten E.P., Grydeland T.B., Pillai S.G., Wagers S., Dirksen A., Coxson H.O., Gulsvik A., Wouters E.F., Bakke P.S.: Quantitative CT: Associations between emphysema, airway wall thickness and body composition in COPD. *Pulm. Med.* 2011; 2011: 419328.
 225. Saito I., Folsom A.R., Brancati F.L., Duncan B.B., Chambless L.E., McGovern P.G.: Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133: 81-91.
 226. Saler T., Cakmak G., Saglam Z.A., Ataoglu E., Yesim Erdem T., Yenigun M.: The assessment of pulmonary diffusing capacity in diabetes mellitus with regard to microalbuminuria. *Intern. Med.* 2009; 48: 1939-1943.
 227. Sandler M., Bunn A.E., Stewart R.I.: Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 223-229.
 228. Sandler M., Bunn A.E., Stewart R.I.: Pulmonary function in young insulin-dependent diabetic subject. *Chest*. 1986; 90: 670-675.
 229. Santos e Fonseca C.M., Manço J.C., Gallo Júnior L., Barreira A.A., Foss M.C.: Cholinergic bronchomotor tone and airway caliber in insulin-dependent diabetes mellitus. *Chest*. 1992; 101: 1038-1043.

-
230. Saydain G., Beck K.C., Decker P.A., Cowl C.T., Scanlon P.D.: Clinical significance of elevated diffusing capacity Chest. 2004; 125: 446-452.
231. Scano G., Filippelli M., Romagnoli I., Mancini M. Misuri G., Duranti R., Rosi E.: Hypoxic and hypercapnic breathlessness in patients with type I diabetes mellitus. Chest. 2000; 117: 960-967.
232. Schernthaner G., Haber P., Kummer F., Ludwig H.: Lung elasticity in juvenile-onset diabetes mellitus. Am. Rev. Respir. Dis. 1977; 116: 544-546.
233. Schnack C., Festa A., Schwarzmaier-D'Assié A., Haber P., Schernthaner G.: Pulmonary dysfunction in type 1 diabetes in relation to metabolic long-term control and to incipient diabetic nephropathy. Nephron. 1996; 74: 395-400.
234. Schnapf B.M., Banks R.A., Silverstein J.H., Rosenbloom A.L., Chesrown S.E., Laughlin G.M.: Pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus with limited joint mobility. Am. Rev. Respir. Dis. 1984; 130: 930-932.
235. Schnider S.L., Kohn R.R.: Effects of age and diabetes mellitus on the solubility of collagen from human skin, tracheal cartilage and dura mater. Exp. Gerontol. 1982; 17: 185-189.
236. Schnider S.L., Kohn R.R.: Glucosylation of human collagen in aging and diabetes mellitus. J. Clin. Invest. 1980; 66: 1179-1181.
237. Schram T.M., Chaturvedi N., Schalkwijk C., Giorgino F., Ebeling P., Fuller J.H., Stehouwer C.D.: Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in Type 1 diabetes: The EURODIAB Prospective Complications Study. Diabetes Care. 2003; 26: 2165-2173.
238. Schulze B.M., Rimm B.E., Li T., Rifai N., Stampfer M.J., Hu F.B.: C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. Diabetes Care. 2004; 27: 889-894.
239. Schuyler M., Niewoehner D., Inkley S. Kohn R.: Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. Am. Rev. Resp. Dis. 1976; 113: 37-41.
240. Schuyler M., Niewoehner D.E.: Lung elasticity in juvenile-onset diabetes. Am. Rev. Respir. Dis. 1978; 117: 811-812.
241. Sharma B., Feinsilver S., Owens R.L., Malhotra A., McSharry D., Karbowitz S.: Obstructive airway disease and obstructive sleep apnea: effect of pulmonary function. Lung. 2011; 189: 37-41.
242. Shaw J.E, Sicree R.A., Zimmet P.Z.: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res. Clin. Pract. 2010; 87: 4-14.

-
243. Shettigar S.K., Shailaja C., Kulkarni R.K.: Elevated micronuclei frequency in type 2 diabetes with high glycosylated hemoglobin. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2012; 95: 246-250.
 244. Sinha S., Guleria R., Misra A., Pandey R.M., Yadav R., Tiwari S.: Pulmonary functions in patients with type 2 diabetes mellitus & correlation with anthropometry & microvascular complications. *Indian. J. Med. Res.* 2004; 119: 66-71.
 245. Skyler J.S., Jovanovic L., Klioze S., Reis J., Duggan W.: Two-year safety and efficacy of inhaled human insulin (Exubera) in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30: 579-585.
 246. Spence D.P.S., Hay J.G., Carter J., Pearson M.G., Calverley P.M.: Oxygen desaturation and breathlessness during corridor walking in COPD: effect of oxitropium bromide. *Thorax.* 1993; 48: 1145-1150.
 247. Stam H., Kreuzer F.J., Versprille A.: Effect of lung volume and positional changes on pulmonary diffusing capacity and its components. *J. Appl. Physiol.* 1991; 71: 1477-1488.
 248. Standards of Medical Care in Diabetes - 2010. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2010, 33, suppl.1, 11-61.
 249. Steele R.M., Finucane F.M., Simmons R.K., Griffin S.J., Wareham N.J., Ekelund U.: ProActive research team. Altered respiratory function is associated with increased metabolic risk, independently of adiposity, fitness and physical activity. *Diabet. Med.* 2009; 26: 362-9.
 250. Stenina O.I., Krukovets I., Wang K., Zhou Z., Forudi F., Penn M.S., Topol E.J., Plow E.F.: Increased expression of thrombospondin-1 in vessel wall of diabetic Zucker rat. *Circulation.* 2003; 107: 3209-3215.
 251. Sternberg M., Cohen-Forterre L., Peyroux J.: Connective tissue in diabetes mellitus: biochemical alterations of the intercellular matrix with special reference to proteoglycans, collagens and basement membranes. *Diabete Metab.* 1985; 11: 27-50.
 252. Stevens D., Elpern E., Sharma K., Szidon P., Ankin M., Kesten S.: Comparison of hallway and treadmill six-minute walk tests. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160:1540-1543.
 253. Stewart I.B., Potts J.E., McKenzie D.C., Coutts K.D.: Effect of body position on measurements of diffusion capacity after exercise. *Br. J. Sports Med.* 2000; 34: 440-444.
 254. Strojek K., Ziora D., Sroczynski J., Oklek K.: Objawy płucne późnych powikłań cukrzycowych. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1993; 61; 166-170.
 255. Strojek K., Ziora D., Sroczynski J.W., Oklek K.: Pulmonary complications of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia.* 1993; 36: 972.

-
256. Strojek K., Ziora D., Sroczyński J.W., Oklek K.: Pulmonary complications of Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1992; 35: 1173-1176.
 257. Swensen S.J., Brown L.R., Colby T.V., Weaver A.L., Midthun D.E.: Lung nodule enhancement at CT: prospective findings. *Radiology*. 1996; 201: 447-455.
 258. Tarquini R., Lazzeri C., Pala L., Rotella C.M., Gensini G.F.: The diabetic cardiomyopathy. *Acta Diabetol.* 2011; 48: 173 – 181.
 259. Tatoń J.: Podstawowe zasady kształtowania dobrych usług leczniczych dla pacjentów z cukrzycą: jakościowa perspektywa reformy opieki zdrowotnej. *Med. Metab.* 1999; 3: 8–18.
 260. Terzano C., Conti V., Petroianni A., Ceccarelli D., De Vito C., Villari P.: Effect of postural variations on carbon monoxide diffusing capacity in healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2009; 77: 51-57.
 261. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus N. *Engl. J. Med.* 1993; 329: 977-986.
 262. Thyagarajan B., Jacobs D.R., Apostol G.G., Smith L.J., Lewis C.E., Williams O.D.: Plasma fibrinogen and lung function: the CARDIA Study. *Int. J. Epidemiol.* 2006; 35: 1001-1008.
 263. Tibb A.S., Ennezat P.V., Chen J.A., Haider A., Gundewar S., Cotarlan V., Aggarwal V.S., Talreja A., Le Jemtel T.H.: Diabetes lowers aerobic capacity in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 930-931.
 264. Tracy J.A., Dyck P.J.: The spectrum of diabetic neuropathies. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2008; 19: 1-26.
 265. Trayhurn P., Beattie J.H.: Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc. Nutr. Soc.* 2001; 60: 329-339.
 266. Tsilibary E.C.: Microvascular basement membranes in diabetes mellitus. *J. Pathol.* 2003; 200: 537-546.
 267. Tudor-Locke C.E., Bell R.C., Myers A.M., Harris S.B., Lauzon N., Rodger N.W.: Pedometer-determined ambulatory activity in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002; 55: 191–199.
 268. van den Borst B., Gosker H.R., Zeegers M.P, Schols A.M.: Pulmonary function in diabetes: a meta-analysis. *Chest*. 2010; 138: 393-406.
 269. van Sloten T.T., Savelberg H.H., Duimel-Peeters I.G., Meijer K., Henry R.M., Stehouwer C.D., Schaper N.C.: Peripheral neuropathy, decreased muscle strength and obesity are strongly associated with walk-

- ing in persons with type 2 diabetes without manifest mobility limitations. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011; 91: 32-39.
270. Verma S., Goni M., Kudyar R.P.: Assessment of pulmonary functions in patients with diabetes mellitus. *J. Med. Educ. Res.* 2009; 11: 71-74.
271. Villa M.P., Montesano M., Barreto M., Pagani J., Stegagno M., Multari G., Ronchetti R.: Diffusing capacity for carbon monoxide in children with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2004; 47: 1931-1935.
272. Vlassara H.: Recent progress in advanced glycation and products and diabetic complications. *Diabetes.* 1997; 46; (supl. 2), 19-25.
273. 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.
274. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., Macintyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G.: Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 511-522.
275. Wanke T., Formanek D., Auinger M., Popp W., Zwick H., Irsigler K.: Inspiratory muscle performance and pulmonary function changes in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 97-100.
276. Ward N.S., Lin D.Y., Nelson D.L., Houtchens J., Schwartz W.A., Klinger J.R., Hill N.S., Levy M.M.: Successful determination of lower inflection point and maximal compliance in a population of patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 963-968.
277. Watanabe K., Senju S., Toyoshima H., Yoshida M.: Thickness of the basement membrane of bronchial epithelial cells in lung diseases as determined by transbronchial biopsy. *Respir. Med.* 1997; 9: 406-410.
278. Weibel E.R., Gil J.: Morphology of the alveolar surface. *Pneumonologie.* 1971; 144: 159-166.
279. Weibel E.R.: Morphometric estimation of pulmonary diffusion capacity. I. Model and method. *Respir. Physiol.* 1970; 11: 54-75.
280. Weibel E.R.: Principles and methods for the morphometric study of the lung and other organs. *Lab. Invest.* 1963; 12: 131-155.
281. Weir D.C., Jennings P.E., Hendy M.S., Barnett A.H., Burge P.S.: Transfer factor for carbon monoxide in patients with diabetes with and without microangiopathy. *Thorax.* 1988; 43: 725-726.
282. Weisbrod C.J., Eastwood P.R., O'Driscoll G., Green D.J.: Abnormal ventilatory responses to hypoxia in Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2005; 22: 563-268.

-
283. Wessels A.M., Rombouts S.A., Simsek S., Kuijer J.P., Kostense P.J., Barkhof F., Scheltens P., Snoek F.J., Heine R.J.: Microvascular disease in type 1 diabetes alters brain activation: a functional magnetic resonance imaging study. *Diabetes*. 2006; 55: 334-340.
 284. West J.B., Dollery C.T.: Distribution of blood flow and ventilation-perfusion ratio in the lung, measured with radioactive carbon dioxide. *J. Appl. Physiol.* 1960; 15: 405-410.
 285. Weynand B., Jonckheere A., Frans A., Rahier J.: Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration* 1999; 66: 14-19.
 286. Wigley F.W.: Londono J.H., Wood S.H., Shipp J.C., Waldman R.H.: Insulin across respiratory mucosae by aerosol delivery. *Diabetes*. 1971; 20: 552-556.
 287. Williams J.G., Morris A.I., Hayter R.C., Ogilvie C.M.: Respiratory responses of diabetics to hypoxia, hypercapnia, and exercise. *Thorax*. 1984; 39: 529-534.
 288. Wintermark M., Meuli R., Browaeys P., Reichhart M., Bogousslavsky J., Schnyder P., Michel P.: Comparison of CT perfusion and angiography and MRI in selecting stroke patients for acute treatment. *Neurology*. 2007; 68: 694-697.
 289. Yeh H., Punjabi N.M., Wang N., Pankow J., Duncan B.B., Cox C.E., Selvin E., Brancati F.L.: Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with Type 2 diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 741-746.
 290. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna*. 2011; 12 Supl. A: 1-46.
 291. Zammit C., Liddicoat H., Moonsie I., Makker H.: Obesity and respiratory diseases. *Int. J. Gen. Med.* 2010; 3: 335-343.
 292. Zanobetti A., Schwartz J.: Are diabetics more susceptible to the health effects of airborne particles? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 831-833.
 293. Zhang M., Kono M.: Solitary pulmonary nodules: evaluation of blood flow patterns with dynamic CT. *Radiology*. 1997; 205: 471-478.

9 STRESZCZENIE

Cukrzyca stanowi istotny problem społeczny, epidemiologiczny i ekonomiczny dotyczący ponad 220 milionów osób na całym świecie. Choroba ta skraca średni oczekiwany okres życia przeciętnie o 10–15 lat. Do ogólnoustrojowych powikłań cukrzycy należą powikłania ostre i przewlekłe. Mikroangiopatia cukrzycowa zaburza czynność i strukturę ściany naczyniowej. W tym procesie dochodzi do uszkodzenia naczyń przedwłosowatych, naczyń pozawłosowatych a także sieci naczyń włosowatych wielu narządów. Mikroangiopatia cukrzycowa prowadzi do rozwoju retinopatii, nefropatii oraz neuropatii obwodowej. Powikłania cukrzycy w układzie oddechowym obejmują miąższ płucny, szkielet chrzęstno-kostny klatki piersiowej oraz mięśnie oddechowe. W przebiegu cukrzycy dochodzi również do dysfunkcji układu cholinergicznego oraz odnerwienia adrenergicznego płuc.

Celem pracy było określenie przydatności badań czynnościowych i obrazowych układu oddechowego w ocenie płucnej mikroangiopatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2. Cele szczegółowe obejmowały ustalenie roli spirometrii, pletyzmografii całego ciała, pojemności dyfuzyjnej płuc oraz badania perfuzyjnego TK klatki piersiowej w rozpoznawaniu mikroangiopatii płucnej. Ocenie poddano również zależności pomiędzy wartościami, markerów zapalenia (CRP, fibrynogen), markerów wyrównania cukrzycy (HbA1c) oraz markerów biochemicznych (lipidogram, albuminuria, glikozuria), a czynnością układu oddechowego u chorych na cukrzycę.

Badaniem objęto osoby powyżej 17 roku życia, które nigdy nie paliły tytoniu. Wszyscy uczestnicy badania nie mieli istotnych ostrych i przewlekłych schorzeń układu oddechowego wpływających na czynność płuc. Wszyscy uczestnicy otrzymali pisemną informację dotyczącą badania a następnie wyrazili pisemną, uświadomioną zgodę na udział. Łącznie oceniono 184 osoby w wieku od 17 do 76 roku życia. W tej grupie było 78 (42,3%) kobiet i 106 (57,7%) mężczyzn. Badanych podzielono na dwie populacje: osoby zdrowe bez cukrzycy – grupa kontrolna (GK) oraz osoby chore na cukrzycę – grupa badana (DM). Badanie podmiotowe przeprowadzono opierając się na wywiadzie uzyskanym od osoby badanej oraz informacji od lekarza kierującego (dotychczasowy przebieg leczenia cukrzycy). Badanie przedmiotowe wykonano wykorzystując standardowy kwestionariusz badania fizykalnego używany w Klinice Alergologii. Badanie fizykalne obejmowało pomiar masy ciała i wzrostu, ciśnienia tętniczego oraz tętna. Przeprowadzono również badanie fizykalne klatki piersiowej i jamy brzusznej. U wszystkich osób wykonano badania morfologiczne, biochemiczne krwi i moczu. Oceniano zależności pomiędzy wartościami, markerów zapalenia (CRP, fibrynogen) oraz markerów biochemicznych (lipidogram, albuminuria, glikozuria), a czynnością układu oddechowego u chorych na cukrzycę. Stopień

wyrównania metabolicznego cukrzycy oceniono na podstawie stężenia HbA1c oznaczonego w surowicy krwi. W dalszej kolejności, wykonano spirometrię statyczną i dynamiczną, pletyzmografię całego ciała, pomiar DLCO oraz test 6 minutowego chodu. Badania przeprowadzono zgodnie z wytycznymi ATS/ERS. Do oceny czynności układu oddechowego zastosowano spirometr Lungtest 1000 z modułem dyfuzji oraz kabinę bodypletyzmoграфiczną o stałej objętości (*MES Poland*). Spirometrię oraz pletyzmografię wykonywano w pozycji siedzącej, natomiast pomiar DLCO w trzech kolejnych pozycjach ciała: stojącej, leżącej na plecach i leżącej na brzuchu. Do przeprowadzenia pomiaru DLCO na plecach i brzuchu zastosowano łącznik o długości 10 cm i objętości 100 ml. Ocenę perfuzji płuc (pCT) wykonano u wybranych osób z zastosowaniem 64-rzędowego tomografu komputerowego firmy *GE* typu *Light Speed VCT (USA)*. Przed oceną perfuzji płucnej wykonano HRCT celem wykluczenia ewentualnej patologii miąższu płucnego. Zarówno HRCT jak i pCT wykonano aksjalnie (axial protocol). Ocenę perfuzji płuc przeprowadzono w polu obejmującym obszar grubości 4 cm (od poziomu 2 cm poniżej rozwidlenia tchawicy), przez 40s. W czasie badania podawano dożylnie bolus 40 ml niejonowego środka kontrastującego, za pomocą strzykawki automatycznej (*Nemoto Dual Shot Alpha, Japan*), z prędkością 4 ml/s i opóźnieniem 12 s. Badanie przeprowadzono w czasie wstrzymania oddechu, aby zminimalizować artefakty oddechowe. Uzyskano po 40 obrazów dla każdej 5mm warstwy badania perfuzyjnego płuc. W ocenianym miąższu płuc wyznaczono ręcznie 18 pól eliptycznych - regionów zainteresowania (*regions of interest, ROI*) (od 3 do 20), w których dokonywano pomiarów perfuzji. Pomiar perfuzji płucnej dokonywano dwoma sposobami. W pierwszym oceniano całościową perfuzję sumując ROI od 3 do 20. W drugim porównywano perfuzję pomiędzy górną, a dolną częścią płuca. Do części górnej zaliczono łącznie: ROI 3, ROI 6, ROI 9, ROI 12, ROI 15, ROI 18. Do części dolnej zaliczono łącznie: ROI 5, ROI 8, ROI 11, ROI 14, ROI 17, ROI 20. ROI nr 1 był zawsze umiejscowiony w pniu tętnicy płucnej (punkt odniesienia dla pomiarów), natomiast ROI od 3 do 20 w podobnej lokalizacji w obu polach płucnych. ROI były wyznaczane w ten sposób, aby ominąć duże naczynia i oskrzela oraz obwód płuc gdzie perfuzja jest najmniejsza. Pomiar wskaźników ilościowych perfuzji tkankowej zostały przeprowadzone przy użyciu standardowego oprogramowania *CT Perfusion 4 (GE Healthcare, USA)*, na trzech poziomach, przy podziale pola płucnego na trzy strefy (przednią, środkową i tylną). Oceniano następujące parametry miejscowej perfuzji płucnej: objętość krwi (*blood volume, BV*), przepływ krwi (*blood flow, BF*), średni czas przejścia (*mean transit time, MTT*) oraz współczynnik przepuszczalności naczyń (*permeability surface, PS*). Analizę statystyczną przeprowadzono na podstawie własnej komputerowej bazy danych. Wielkości statystyczne zostały podzielone na dwie grupy: dane ilościowe i jakościowe. Porównywano grupy zdrowych i chorych na cukrzycę oraz podgrupy wśród chorych na cukrzycę (DM1 i DM2). Również porównywano występowanie mikroangiopatii i makroangiopatii pomiędzy poszczególnymi grupami cho-

rych na cukrzycę. W analizie statystycznej wykorzystano następujące metody: test χ^2 , test T oraz analizę ANOVA. Przyjęto trzy poziomy istotności statystycznej: $p < 0,05$, $p < 0,01$ i $p < 0,001$. Jako istotny statystycznie poziom przyjęto $p = 0,05$.

U osób zdrowych stwierdzono istotnie mniejsze stężeniem białka CRP (1,6 mg/dl vs 5,22 mg/dl, $p < 0,001$) oraz fibrynogenu (3,0 mg/dl vs 4,02 mg/dl, $p < 0,001$) w porównaniu do grupy chorych na cukrzycę. Nie stwierdzono istotnych różnic w lipidogramie. Jednakże osoby chorujące na cukrzycę miały nieznacznie niższy poziom cholesterolu całkowitego w porównaniu do grupy kontrolnej. Grupy także istotnie różniły się pod względem wyników oceniających stan funkcjonalny nerek. Mikroalbuminurię wykryto u 44 (51,2%) z DM i 5 (5,2%) osób z GK. W grupie DM tylko 12 (14,1%) osób miało prawidłowy poziom HbA1c, co świadczyło o braku wyrównania glikemii w ostatnich 3 miesiącach. Równocześnie w tej grupie aż u 15 (17,2%) chorych poziom HbA1c był większy od 10%. Chorzy z grupy DM1 oraz DM2 nie różnili się istotnie wartościami wskaźników zapalnych. W obu grupach średnia wartość CRP i fibrynogenu była większa od normy i istotnie większa w porównaniu do grupy kontrolnej. W każdym typie cukrzycy, z prawie jednakową częstością, stwierdzono mikroalbuminurię 53,2% (DM1) vs 50,0% (DM2). Większość chorych, niezależnie od typu cukrzycy, miała przewlekłe powikłania w postaci mikro- lub makroangiopatii cukrzycowej. Mikroangiopatia występowała u 59 (67,8%), a makroangiopatia u 65 (74,7%) chorych na cukrzycę. Więcej powikłań o typie mikroangiopatii występowało u chorych na cukrzycę typu 1, natomiast o typie makroangiopatii u chorych na cukrzycę typu 2.

W pierwszej kolejności porównywano wyniki badań czynnościowych pomiędzy GK a grupą DM. Następnie analizowano wyniki badań czynnościowych w podgrupie chorych na cukrzycę oraz u chorych, którzy mieli powikłania mikroangiopatyczne cukrzycy. W badanych grupach stwierdzono istotne różnice dla objętości, przepływów i pojemności płucnych. Wartości VC, FEV1, PEF, TLC, ITGV oraz IC były istotnie większe w GK w porównaniu do grupy DM. Nie stwierdzono różnic dla RV w obu badanych grupach. Całkowity opór dróg oddechowych był istotnie większy w grupie chorych na cukrzycę. Analiza podgrupy DM wykazała, że w DM1 wartość FEV1 oraz MEF_{75-25%}, są istotnie wyższe niż w grupie DM2. Średnia wartość całkowitego DLCO w pozycji stojącej była istotnie niższa u chorych na cukrzycę w porównaniu do grupy kontrolnej. W obu podgrupach chorych na cukrzycę nie stwierdzono istotnych różnic dla całkowitego i skorygowanego DLCO. Zmierzona wartość DLCO/VA w grupie DM1 była tak sama jak w GK, natomiast w grupie DM2 nieznacznie niższa (1,56 mmol/min/kPa/l vs 1,54 mmol/min/kPa/l) jednakże nieistotna statystycznie. Kolejno analizowano wpływ pozycji ciała na wyniki pomiaru dyfuzji w obu badanych grupach. W GK wyjściowa wartość bezwzględna DLCO i DLCO/VA zwiększała się w pozycji leżącej na plecach. Następnie DLCO w pozycji leżącej na brzuchu wracała do wartości wyjściowej. Natomiast wartość DLCO/VA w

pozycji leżącej na brzuchu obniżała się poniżej wyjściowej. W grupie DM wyjściowa wartość DLCO i DLCO/VA obniżała się pozycji leżącej na plecach oraz dodatkowo obniżała się w pozycji leżącej na brzuchu. W grupie DM z współistniejącą mikroangiopatią cukrzycową stwierdzono obniżone DLCO i DLCO/VA w pozycji leżącej na plecach w porównaniu do pozycji stojącej. W przeciwnym razie, w grupie DM bez współistniejącej mikroangiopatii nie wykazano podobnej zależności. Celem określenia wydolności wysiłkowej przeprowadzono test 6-minutowego chodu w obu badanych podgrupach. Grupy różniły się istotnie pod względem długości przebytego dystansu. Średni 6MWD był o ponad 109 metrów krótszy w grupie DM. 6MWD u chorych na cukrzycę typu 1 był istotnie dłuższy niż u chorych na cukrzycę typu 2 (541 m vs 522 m, $p < 0.05$). Badanie perfuzyjne klatki piersiowej przeprowadzono u 30 osób (15–GK, 15–DM). Z oceny pCT wykluczono 4 osoby, u których wykryto zmiany w miąższu płucnym mogące wpływać na jednorodność miejscowej perfuzji. W grupie DM 6 osób miało rozpoznaną DM 1 oraz 7 osób DM 2. Stwierdzono istotne różnice dla wskaźników ilościowych perfuzji tkankowej w obszarach ROI 3-20 takich jak: BF ($p = 0.05$), BV ($p = 0.05$) oraz PS ($p = 0.01$) pomiędzy chorymi na cukrzycę i grupą kontrolną. Nie stwierdzono istotnych różnic dla MTT. Wartości BF, BV, PS były istotnie wyższe u chorych na cukrzycę w porównaniu z grupą kontrolną. MTT nie różnił się istotnie pomiędzy osobami zdrowymi a chorymi na cukrzycę. Lokalna objętość i przepływ krwi w wyznaczonych polach (ROI) była większa w dolnej części płuc u chorych na cukrzycę. Dodatkowo, parametr PS zarówno w części górnej jak i dolnej płuc znacząco różnił się w badanych grupach. Współczynnik przepuszczalności naczyń dla kontrastu był znacząco większy u chorych na cukrzycę.

Na podstawie przeprowadzonych badań sformułowano wnioski odpowiadające na pytania zawarte w celach pracy. Wykazano, że badania czynnościowe układu oddechowego, test 6-minutowego chodu oraz perfuzyjna tomografia komputerowa płuc dostarczają dowodów na nieinwazyjne potwierdzenie mikroangiopatii płucnej u chorych niezależnie od typu cukrzycy. Zasadniczym elementem rozpoznawania mikroangiopatii cukrzycowej jest wykazanie obniżenia wartości dyfuzji w zależności od pozycji ciała. Wykazanie miejscowych zaburzeń perfuzji płuc jest dodatkowym, nieinwazyjnym badaniem, które przyczynia się do rozpoznania płucnych powikłań cukrzycy. Stwierdzono także współwystępowanie zależności pomiędzy wzrostem stężenia markerów zapalenia CRP i fibrynogenu oraz mikroalbuminurii i glukozurii z brakiem kontroli cukrzycy oraz obniżeniem wartości funkcji płuc u chorych na cukrzycę.

10 SUMMARY

Diabetes mellitus is a significant social, epidemiological and economic problem affecting 220 million people worldwide. It is estimated that the mean expected length of life in diabetics is 10-15 years shorter compared to healthy controls. Diabetes leads to both acute and chronic complications. Microangiopathy is associated with the development of retinopathy, nephropathy as well as peripheral neuropathy. It impairs structure and functioning of walls of blood vessels, including both precapillar, postcapillar vessels and a network of capillaries in numerous organs. Diabetes complications in respiratory system involve pulmonary parenchyma, bones and cartilages of chest and respiratory muscles. Furthermore in the course of diabetes dysfunction of cholinergic system and adrenergic denervation are observed.

The aim of the study was to determine usefulness of pulmonary function tests and imaging in evaluation of pulmonary microangiopathy in patients with diabetes mellitus type 1 and 2 (DM1, DM2). Detailed aims were to determine the role of spirometry, whole body plethysmography, diffusion capacity for carbon monoxide (DLCO) and chest perfusion CT in diagnosing pulmonary microangiopathy. Relations between the markers of inflammation (CRP, fibrinogen), mean glycaemia (HbA1c), biochemical parameters (lipoprofile, albuminuria, glycosuria) and pulmonary function were also assessed.

184 patients aged 17–76 were enrolled into the study including 78 (42.3%) women and 106 (57.7%) men. All the study participants were non-smokers, free from any acute or chronic respiratory diseases that could influence pulmonary function. They were divided into two subgroups: diabetics (DM) – study group and healthy individuals – control group (GK). Before the inclusion informed consent was given by all the participants. History was taken from the patients as well as referring doctors (course of diabetes, glycaemia control, medication used etc.). Physical examination was performed according to the protocol routinely applied in the Department of Allergology. It included measurement of body height and weight, blood pressure, heart rate as well as chest and abdomen examination. In all the participants blood and urine tests were performed. Relations between inflammation markers (CRP, fibrinogen), biochemical markers (lipoprofile, albuminuria, glikozuria) and pulmonary function in diabetics were assessed. HbA1c was used as a marker of long-term blood glucose control. Subsequently, function assessment was performed including static and dynamic spirometry, whole body plethysmography, DLCO and 6MWT. All the tests were performed in accordance with ATS/ERS guidelines. Spirometer *Lungtest 1000* with lung diffusion module and bodyplethysmography chamber (*MES, Poland*) were used for the measurements. Spirometry and plethysmography were performed in sitting subjects while DLCO in three positions: standing, lying prone

and supine. For the latter 10 cm long connector of 100 ml was used. Pulmonary perfusion (pCT) was assessed in a selected group of patients with the use of 64-row CT scanner (*Light Speed VCT, GE, USA*). Before the perfusion measurement all the participants underwent high resolution computed tomography (HRCT) in order to assess pulmonary parenchyma and exclude possible pathologies that could affect study results. Both procedures were performed with axial protocol. Pulmonary perfusion was evaluated in the part of lung of 4 cm in diameter (situated 2 cm below carina) in the period of 40s after intravenous administration of 40 ml non-iodinated contrast medium by an automatic syringe (*Nemoto Dual Shot Alpha, Japan*) with the speed of 4 ml/s and delay of 12s. Scans were obtained during suspended inspiration or shallow breathing in order to minimize artifacts. 40 scans were gained for each 5mm slice. 18 elliptical areas (from 3 to 20) – Regions of Interest (ROI) were manually chosen in pulmonary parenchyma for perfusion measurements. ROI 1 was placed in pulmonary artery (reference point), ROI 3-20 – symmetrically in both lungs, considering their upper, medial and lower parts. While placing ROIs radiologist omitted regions of large vessels, bronchi and peripheral parts of lungs where perfusion is usually small. Measurements were made in two phases. Initially, total perfusion was measured by summing ROIs 3-20. Subsequently perfusion was compared in upper (ROI 3, ROI 6, ROI 9, ROI 12, ROI 15, ROI 18) and lower parts of lungs.

Measurement of qualitative parameters of tissue perfusion was performed with the use of standard software *CT Perfusion 4 (GE Healthcare, USA)* on three levels, dividing each lung into three zones: anterior, medium and posterior. In all subjects following parameters of local perfusion were determined: blood volume (BV), blood flow (BF), mean transit time, (MTT) and permeability surface (PS). Statistical analysis was performed in a computer database including all the quantitative and qualitative variables. Comparisons were made for diabetics and healthy controls as well as for several subgroups of diabetics (DM1, DM2). In statistical analysis χ^2 -test, T-test and ANOVA analysis were applied. P value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

In healthy controls mean levels of CRP and fibrinogen were significantly lower compared to diabetes group – 1.6 mg/dl vs 5.22 mg/dl, $p < 0.001$ and 3.0 mg/dl vs 4.02 mg/dl, $p < 0.001$, respectively. No significant differences were found in lipoprofile. However diabetics had slightly lower levels of total cholesterol compared to healthy controls. Differences were also found in terms of renal function. Microalbuminuria was diagnosed in 44 diabetics (51.2%) and 5 (5.2%) controls. Only 12 diabetics (14.1%) had normal HbA1c. What is more, in 15 of them (17.2%) the level was higher than 10%. That reflects relatively poor control of glycaemia in the study group in preceding 3 months. Groups DM1 and DM2 had similar mean levels of inflammatory markers. However in both groups mean levels of CRP and fibrinogen were above reference range and significantly higher compared to controls. Prevalence of microalbuminuria was similar- 53.2% (DM1) vs 50.0% (DM2). Most of the patients, irrespective of diabetes

type, had chronic complications in form of micro- or macroangiopathy. Microangiopathy was found in 59 cases (67.8%), macroangiopathy - in 65 (74.7%). The former was more frequent in patients with diabetes type 1, the latter – in type 2.

Evaluation of pulmonary function tests.

Patients with diabetes and healthy controls were compared in terms of pulmonary function. Subsequently the results were analyzed in several subgroups (e.g. with various types of complications). Values of VC, FEV1, PEF, TLC, ITGV and IC were significantly higher in control group compared to diabetes patients. However no differences were found for RV. Total airways resistance was significantly higher in diabetes patients. Analyses of subgroups of DM revealed higher values of FEV1 and $MEF_{75-25\%}$ in DM1 compared to DM2. Mean value of total DLCO in standing position was lower in diabetics with no differences between the diabetes subgroups. DLCO/VA in DM1 group was similar to mean results in control group and slightly higher compared to DM2 group (1,56 mmol/min/kPa/l vs 1,54 mmol/min/kPa/l). Relations between body position and diffusion capacity have also been investigated. In the control group direct values of DLCO and DLCO/VA increased in supine position. DLCO in prone position decreased to starting point and DLCO/VA – below the starting point. In diabetes group both DLCO and DLCO/VA decreased in supine and then even more in prone positions. This relation was particularly observed in patients with confirmed microangiopathy.

In order to evaluate physical efficiency 6-minutes walking test was performed in all groups. Mean 6MWD was 109 m shorter in diabetics compared to health controls with another significant difference between DM1 and DM2 subgroups (541 m vs 522 m, $p<0.05$).

Perfusion CT was performed in 30 study participants (15 diabetics, 15 healthy controls). 4 subjects were excluded from his part of the study due to radiological abnormalities in the lungs that could affect local perfusion. In diabetes group 6 patients were diagnosed with DM type 1 and 7 - DM type 2. Differences were found between diabetics and controls in perfusion parameters in ROIs 3-20: BF ($p=0.05$), BV ($p=0.05$) and PS ($p=0.01$). No differences were found for MTT though. BF, BV, PS values were significantly higher in diabetics compared to control group. In patients with diabetes regional volumes and flows of blood in selected areas (ROIs) were higher in lower lungs segments. Furthermore permeability surface was significantly higher in diabetics both in upper and lower segments.

On the basis of present results some conclusions can be drawn in regard to issues raised in the aims of this study. Firstly, it was shown that pulmonary function tests, 6MWT and pulmonary perfusion CT enable diagnosing pulmonary microangiopathy in a non-invasive way irrespective of diabetes type. The most significant finding is a decrease of diffusion capacity associated with changing of body position. Revealing local abnormalities of pulmonary perfusion is an

additional, non-invasive method of diagnosing respiratory complications of diabetes. Finally, correlations have also been found between elevated inflammation markers (CRP and fibrinogen), grade of microalbuminuria, glycosuria, poor control of glycaemia and deterioration of pulmonary function.

11 ZAŁĄCZNIKI

Załącznik 1. Ankieta zastosowana podczas zbierania danych przy kwalifikowaniu chorych do badań czynnościowych układu oddechowego

Annex1. *Questionnaire used for data collection during the qualification of patients for pulmonary function tests*

Imię i nazwisko: K ☐ M ☐ Nr pacjenta

data ur.: lat: PESEL:

Adres: Tel. kontak.

Wzrost: cm Waga: kg BMI

Papierosy Tak ☐ Nie ☐

CUKRZYCA:

Typ I ☐ Typ II ☐ insulinoniezależna ☐ insulinozależna ☐

Insulina: Tak ☐ Nie ☐ od.....lat początek choroby: rok
czas trwania cukrzycy:.....

Powikłania cukrzycy:

Mikroangiopatia: Tak ☐ Nie ☐ **Makroangiopatia:** Tak ☐ Nie ☐

- retinopatia: Tak ☐ Nie ☐ od.....lat	- ch. wieńcowa Tak ☐ Nie ☐ od.....lat
- nefropatia: Tak ☐ Nie ☐ od.....lat	- zawał m. sercowego Tak ☐ Nie ☐ kiedy.....
- polineuropatia: Tak ☐ Nie ☐ od.....lat	- nadciśnienie Tak ☐ Nie ☐ od.....lat
	- stopa cukrzycowa Tak ☐ Nie ☐ od.....lat
	- zmiany skórne Tak ☐ Nie ☐ od.....lat

nefropatia:

- normoalbuminuria Tak ☐ Nie ☐

- mikroalbuminuria Tak ☐ Nie ☐

- jawna nefropatia Tak ☐ Nie ☐

Leki przyjmowane przez chorego:

β -bloker	Tak ☐	Nie ☐	od.....lat
ACE inh	Tak ☐	Nie ☐	od.....lat
moczopędne	Tak ☐	Nie ☐	od.....lat
statyny	Tak ☐	Nie ☐	od.....lat
inne leki:	Tak ☐	Nie ☐	od.....lat.....

inne powikłania jakie?

-.....

-.....

Schorzenia współistniejące, jakie?

-

-

Alergie (?) jakie.....

Czy na środek kontrastowy ?.....

Badanie fizykalne:otyłość Tak ☐ Nie ☐ RR/.....mmHg T=..... miarowe/niemiaroweobrzęki na kk. dolnych Tak ☐ Nie ☐

kl. piersiowa - budowa prawidłowa/nieprawidłowa

- osłuchowo P ☐ N ☐

- jama brzuszna - bad. fizykalne P ☐ N ☐

- zmiany skórne Tak ☐ Nie ☐ jakie?.....

Dotychczasowy przebieg leczenia, hospitalizacje (gdzie, jaka poradnia?)

.....

.....

.....

.....

Badania czynnościowe układu oddechowego

Spirometria: Tak ☐ Nie ☐Wynik: N ☐ wynik O ☐ wynik R ☐**Dyfuzja:** Tak ☐ Nie ☐Stojąca: Tak ☐ Nie ☐Leżąca plecy: Tak ☐ Nie ☐Leżąca brzuch: Tak ☐ Nie ☐**Test 6-minutowego chodu:** Tak ☐ Nie ☐ odległość w metrach **Skala Borga:** Tak ☐ Nie ☐

Przed wysiłkiem : 1 ✂ 2 ✂ 3 ✂ 4 ✂ 5 ✂ 6 ✂ 7 ✂ 8 ✂ 9 ✂ 10

Po wysiłku : 1 ✂ 2 ✂ 3 ✂ 4 ✂ 5 ✂ 6 ✂ 7 ✂ 8 ✂ 9 ✂ 10

Badanie okulistyczne: Tak ☐ Nie ☐wynik P ☐ wynik N ☐

Data badania:.....

Tomografia oka: Tak ☐ Nie ☐wynik P ☐ wynik N ☐

Data badania:.....

Echo serca: Tak ☐ Nie ☐wynik P ☐ wynik N ☐

Data badania:.....

Badania krwi: Tak ☐ Nie ☐wynik P ☐ wynik N ☐

Parametr		Wartość	Norma
CRP	Tak ☐ Nie ☐ wynik P ☐ wynik N ☐		do 5 mg/l
Fibrynogen	Tak ☐ Nie ☐ wynik P ☐ wynik N ☐		1,8 – 3,5 g/l
Ch cał.	Tak ☐ Nie ☐ wynik P ☐ wynik N ☐		120 – 200 mg/dl
TG	Tak ☐ Nie ☐ wynik P ☐ wynik N ☐		do 150 mg/dl
HDL	Tak ☐ Nie ☐ wynik P ☐ wynik N ☐		powyżej 35 mg/dl
LDL	Tak ☐ Nie ☐ wynik P ☐ wynik N ☐		
Kreatynina	Tak ☐ Nie ☐ wynik P ☐ wynik N ☐		do 1,4 mg/dl
BUN	Tak ☐ Nie ☐ wynik P ☐ wynik N ☐		8,4 – 25 mg/dl
LDH	Tak ☐ Nie ☐ wynik P ☐ wynik N ☐		135 – 215 U/l
B. ogólne moczu	Tak ☐ Nie ☐ wynik P ☐ wynik N ☐		
Mikroalbuminuria	Tak ☐ Nie ☐ wynik P ☐ wynik N ☐		
Glukozeria	Tak ☐ Nie ☐ wynik P ☐ wynik N ☐		
HbA1c	Tak ☐ Nie ☐ wynik P ☐ wynik N ☐		

Załącznik 2. Wynik analizy programem Perfusion 4 badania tomografii perfuzyjnej uzyskany dla 62 letniego mężczyzny chorego na cukrzycę. W kolejnych wierszach zaprezentowano wartości parametrów BE, BV, MTT i PS dla czterech badanych warstw

Annex 2. The outcome of pCT made by software Perfusion 4 in a 62 year old patient with diabetes mellitus.

Values of BF, BV, MTT, PS in the following lines.

