

ВЛИЯНИЕ НА ЗАХАРНИЯ ДИАБЕТ II ТИП ВЪРХУ БЕЛОДРОБНАТА ФУНКЦИЯ, ВЪЗПАЛЕНИЕТО И КРЪВНО-ГАЗОВАТА ОБМЯНА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ (ПРЕДВАРИТЕЛНИ РЕЗУЛТАТИ)

оригинални
статии

Торакална Медицина
Том V, март 2015, бр.1

П. Титоренков¹, Д. Маринова², К. Костов¹

Клиника по белодробни болести, Военномедицинска академия¹
СБАЛББ "Св. София"²

Резюме

Увод: Придружаващите болести допринасят за общата тежест на ХОББ при индивидуалния пациент. Около 14% от пациентите с ХОББ са със захарен диабет (ЗД), оказващ отрицателно влияние върху белодробната функция.

Цел: Изследване на влиянието на ЗД тип II върху белодробната функция, възпалението и кръвно-газовата обмяна при пациенти с ХОББ.

Материал и методи: При 49 пациента (29 без ЗД и 20 със ЗД II тип) със стабилна ХОББ са изследвани функционални и възпалителни показатели, оценени са давността на ЗД, нивото на кръвната захар и гликирания хемоглобин, индекса на телесната маса, резултата от теста за оценка на ХОББ, честотата на екзацербациите, класификационната група ХОББ според GOLD от 2011 г.

Резултати: Корелационният анализ разкри статистически значими зависимости между давността и контрола на ЗД, и показателите на кръвно-газовата обмяна, между кръвно-захарното ниво и показателите на възпалението, между честотата на екзацербациите, нивото на хиперкапнията, и високия индекс на телесна маса.

Заключение: Лошо контролираният и с голяма давност ЗД допринася за развитието на хиперкапния при пациентите с ХОББ, а хиперкапнията от своя страна допринася за по-голяма честота на екзацербациите на болестта. Високият индекс на телесна маса има протективен ефект по отношение честотата на екзацербациите.

Ключови думи: захарен диабет тип II, хронична обструктивна белодробна болест, хиперкапния, индекс на телесна маса

EFFECTS OF DIABETES MELLITUS TYPE II ON LUNG FUNCTION, INFLAMMATION AND BLOOD GAS EXCHANGE IN PATIENTS WITH COPD (PRELIMINARY RESULTS)

P. Titorenkov¹, D. Marinova², K. Kostov¹

Military medical academy, Clinic for Pulmonary Diseases¹

"St. Sofia" University Hospital for Pulmonary Diseases²

Abstract

Introduction: Comorbidities contribute to the COPD overall severity for every individual patient. Around 14% of COPD patients have type II diabetes mellitus (DM) which affects negatively the lung function.

Aim: To study the influence of type II DM to the lung function, inflammation and gas exchange in COPD patients.

Materials and methods: In a group of 49 patients (29 of them without DM and 20 with type II DM) with stable COPD the functional and inflammatory markers and the DM duration were studied, blood glucose level, glycosylated hemoglobin, body mass index, the results of COPD Assessment Test, the number exacerbations and the classification group of COPD according to GOLD 2011 were also evaluated.

Results: The correlation analysis revealed statistically significant correlations among DM duration and control, and gas exchange markers, among blood glucose level and inflammatory markers, among exacerbations frequency, hypercapnia and high body mass index (BMI).

Conclusion: Poor controlled DM with long duration contributes to the development of hypercapnia in COPD patients, which on its turn contributes to a higher exacerbations frequency. Elevated BMI has protective effect concerning the exacerbations frequency.

Key words: type II diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, hypercapnia, body mass index

Въведение

ХОББ е социално-значима болест и затова повече от десетилетие е във фокуса на изследователския и клиничен интерес. Необратимият ход на болестта, съпътстван от епизоди на обостряния (екзацербации, ЕКЦ), води до прогресивна загуба на белодробна функция (БФ) и тежка инвалидизация на пациентите. Отрицателно въздействие върху клиничния ход на ХОББ оказват и придружаващите болести, една от които е и захарният диабет (ЗД) (10). По литературни данни между 10 и 14 % от болните с ХОББ имат ЗД, като по-чест е II тип (2, 12). Честотата на ЗД се повишава успоредно с тежестта на белодробната увреда, нарастването на възрастта и индекса на телесната маса (ИТМ, body mass index, BMI) над 30 kg/m² (12).

ЗД повлиява отрицателно БФ, което се изразява в намаляване на ФЕО1, ФВК, дифузионния капацитет на белия дроб за въглероден оксид (DLco, transfer factor) (3, 14, 18, 29). Вероятна причина за това е микросъдовата увреда, причинена от патогенетичните механизми на нарушения тъканен метаболизъм, протичаща със задебеляване на епителната и капиллярната базална мембрана. Крайният резултат е повишено количество екстрацелуларен матрикс и съединителна тъкан (17). Всички описани промени се свързват с развитие на рестриктивен вентилаторен синдром и намален DLco, което е установено в редица проучвания като Третото национално изследване на здравето и храненето (The Third National Health and Nutrition Examination Study, NHANES III), Фрамингамското проучване (The Framingham Offspring Cohort Study) и изследването за сърдечни болести (Heart and Health Study) (13, 14, 29). Продължителността на ЗД допринася за тежестта на промените в БФ, като това е по-изразено при намалението на DLco (3, 15, 18).

Цел

Цел на настоящото проучване е изследване на влиянието на ЗД II тип върху БФ, възпалението и кръвно-газовата обмяна при пациенти с ХОББ.

Материал и методи

Проучени са 49 пациенти (39 мъже и 10 жени) със стабилна ХОББ, разделени на 2 групи сравними по пол, възраст и пушачески статус – 29 души без ЗД и 20 души със ЗД II тип (Фиг. 1).

Изследвани са функционални параметри на дишането (динамични обеми – ФЕО1, ФВК, ФЕО1/ФВК), парциално налягане на кислорода (PaO₂), въглероден диоксид (PaCO₂) и кислородна сатурация на артериална кръв (SatO₂), 6-минутен тест с ходене (6МТХ) и възпалителни маркери (скорост на утаяване на еритроцитите – СУЕ, С-реактивен протеин – CRP, фибриноген, брой левкоцити). Оценени са давността на ЗД, нивото на кръвната захар и гликирания хемоглобин (HbA1c), ИТМ, резултата от теста за оценка на ХОББ (COPD Assessment Test, CAT),

Introduction

COPD is a socially significant disease and for more than a decade is the focus of research and clinical interest. The disease irreversible course, accompanied by episodes of exacerbations (EXC) leads to progressive loss of lung function (LF) and severe invalidisation of the patients. The accompanying diseases (comorbidities), one of which is diabetes mellitus (DM) influence negatively COPD's clinical course (10). According to the literature review between 10 and 14 % of COPD patients have DM, type II being more often (2, 12). DM incidence is increasing alongside with the severity of lung injury, aging and the rise of BMI above 30 kg/m² (12).

DM affects LF negatively, leading to reduction in FEV1, FVC, diffusion capacity of the lung for carbon monoxide (DLco, transfer factor) (3, 14, 18, 29). Probably the reason for this is the microvascular damage caused by the pathogenetic mechanisms of the disorders in tissue metabolism that occur with the thickening of the epithelial and capillary basement membrane. The outcome of this is an increased amount of extracellular matrix and connective tissue (17). All described changes are associated with the development of a restrictive ventilatory syndrome and reduced DLco, which has been shown in many studies such as the Third National Health and Nutrition Examination Study (NHANES III), the Framingham Offspring Cohort Study and the Heart and Health Study (13, 14, 29). DM duration contributes to the severity of the LF changes, which is more pronounced in DLco reduction (3, 15, 18).

Aim

The aim of the study is to investigate the influence of type II DM on LF, inflammation and gas exchange in COPD patients.

Material and Methods

49 patients (39 men and 10 women) with stable COPD were studied, and they were divided into 2 groups standardized by sex, age and smoking status – 29 people without DM and 20 people with type II DM (Fig. 1).

Functional parameters (dynamic volumes – FEV1, FVC, FEV1/FVC, partial pressure of oxygen (PaO₂), carbon dioxide (PaCO₂) and oxygen saturation of arterial blood (SatO₂), 6-minute walk test (6MWT) and inflammatory markers (erythrocytes sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), fibrinogen, leukocyte count) were studied. DM duration, blood glucose level, glycosylated hemoglobin (HbA1c), BMI, the results of COPD Assessment Test (CAT), the number EXC and the classification group of COPD according to GOLD 2011 were evaluated. Laboratory studies were

original articles

EFFECTS OF DIABETES MELLITUS TYPE II ON LUNG FUNCTION, INFLAMMATION AND BLOOD GAS EXCHANGE IN PATIENTS WITH COPD (PRELIMINARY RESULTS)

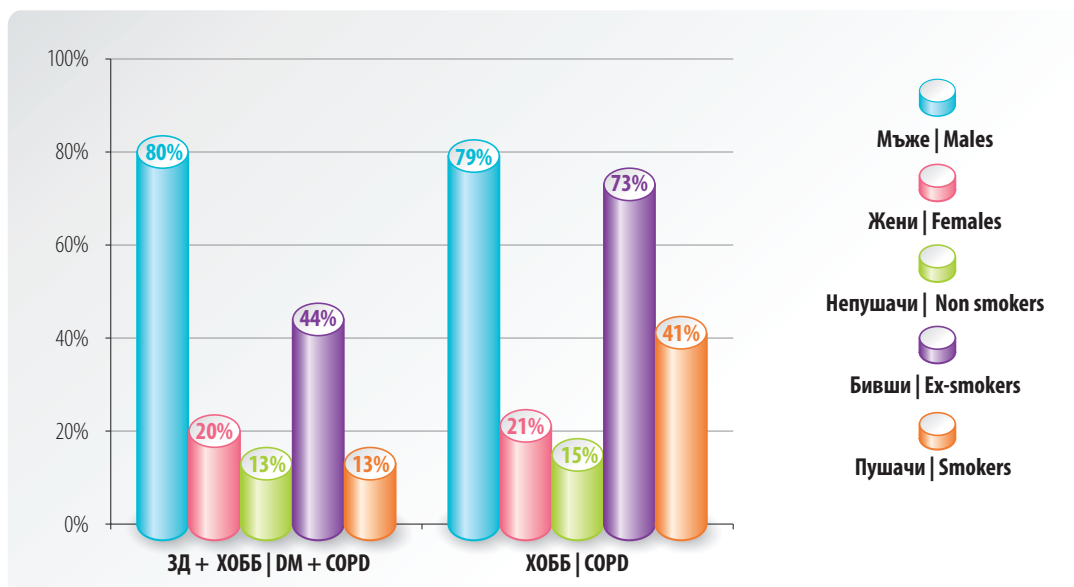
Thoracic Medicine
Volume V, March 2015, Issue 1

оригинални статии

ВЛИЯНИЕ НА ЗАХАРНИЯ ДИАБЕТ II ТИП ВЪРХУ БЕЛОДРОБНАТА ФУНКЦИЯ, ВЪЗПАЛЕНИЕТО И КРЪВНО-ГАЗОВАТА ОБМЯНА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ (ПРЕДВАРИТЕЛНИ РЕЗУЛТАТИ)

Торакална Медицина
Том V, март 2015, бр.1

Фиг. 1. Разпределение на пациентите по пол и пушачески статус.
Fig. 1. Distribution of patients by gender and smoking history status.



броят ЕКЦ, класификационната група ХОББ според GOLD от 2011 г. Лабораторните изследвания са проведени в централната лаборатория на ВМА – София, а функционалните – в кабинета по функционална диагностика към клиниката по пневмология и фтизиатрия на ВМА – София.

Статистическата обработка на получените резултати е направена с помощта на програмата SPSS v.13 за Windows.

Резултати

А/ Демографски

Средната възраст на изследваните пациенти е 66.8 ± 8.7 г., съответно на групата без ЗД е 68.17 ± 8.39 г., а на групата със ЗД – 64.90 ± 9.08 г. Разпределението на пациентите според пушаческия им статус е съответно 23 бивши пушачи, 13 – активни и 6 – непушачи.

В групата с ХОББ и ЗД 25% (n=5) от пациентите са били с инсулинозависим ЗД (I тип), а 75% (n=15) – с неинсулинозависим ЗД (II тип).

В групата с ХОББ без ЗД жените са 20.7% (n=6), а мъжете – 79.3% (n=23). В групата с ХОББ и ЗД съотношението на половете е подобно – 20% жени (n=4) и 80% мъже (n=16).

В групата с ХОББ без ЗД 14.8% от пациентите са непушачи (n=4), 44.4% бивши (n=12) и 40.7% активни пушачи (n=11), докато в групата с ХОББ и ЗД непушачите са 13.3% (n=2), 73.3% са бивши (n=11), а 13.3% – активни пушачи (n=2).

Пациентите от групата с ХОББ и ЗД са били с по-висок среден ИТМ (31.82 ± 6.58 kg/m²), сравнено с тези от групата без ЗД – 27.81 ± 5.78 kg/m². Средното ниво на HbA1c в групата със ЗД е 7.17 ± 1.02 %.

Б/ Функционални

Двете изследвани групи се характеризират с обструктивен вентилаторен синдром.

performed at the Military Medical Academy (MMA) – Sofia central laboratory, and functional tests – at the Department of Functional Diagnostics of Pulmonology and Phthisiatrics Clinic of MMA – Sofia.

The processing of the obtained statistical results was done with SPSS v.13 for Windows.

Results

A/ Demographic

The studied patients' average age was 66.8 ± 8.7 years, 68.17 ± 8.39 years for the group without DM and 64.90 ± 9.08 years for the group with DM respectively. Patients distribution according to the smoking history was 23 ex-smokers, 13 – active smokers and 6 – non-smokers.

In the COPD with DM group 25% (n=5) of the patients were with insulin-dependent DM (I type) and 75% (n=15) – with non-insulin dependent DM (II type).

In the COPD without DM group females were 20.7% (n=6), while males were 79.3% (n=23). In the COPD with DM group the gender distribution was similar to the mentioned above – 20% women (n=4) and 80% men (n=16).

In the COPD without DM group 14.8% of the patients were smokers (n=4), 44.4% were ex-smokers (n=12) and 40.7% were active smokers (n=11), while in the COPD with DM group nonsmokers were 13.3% (n=2), 73.3% were ex-smokers (n=11) and 13.3% – active smokers (n=2).

The patients in the COPD with DM group had higher mean BMI (31.82 ± 6.58 kg/m²), compared to those from the group without DM – 27.81 ± 5.78 kg/m². The HbA1c average level in the group with DM was 7.17 ± 1.02 %.

B/ Functional

Both studied groups were characterized by obstructive ventilatory syndrome. The mean FEV1

Средният ФЕО1 на пациентите с ХОББ без ЗД е 46.22 ± 14.80 % от предв., а на тези с ХОББ и ЗД – 49.32 ± 17.22 % от предв. Средните стойности на ФВК на двете групи са съответно 69.65 ± 14.86 % от предв. за пациентите с ХОББ без ЗД и 75.70 ± 20.53 % от предв. за пациентите с ХОББ и ЗД. Съотношението ФЕО1/ФВК при пациентите с ХОББ без ЗД е 50.98 ± 10.71 %, а на тези с ХОББ и ЗД – 55.45 ± 10.16 %.

Средните стойности на PaO_2 , PaCO_2 и SatO_2 показват нарушен газов обмен и при двете групи. Стойностите им за групата с ХОББ без ЗД са: PaO_2 – 66.32 ± 10.47 mmHg, PaCO_2 – 41.59 ± 6.49 mmHg, SatO_2 – 92.91 ± 3.18 %; за групата с ХОББ и ЗД са: PaO_2 – 67.21 ± 11.18 mmHg, PaCO_2 – 44.18 ± 9.12 mmHg, SatO_2 – 91.99 ± 6.32 %.

Резултатът от 6МТХ на пациентите с ХОББ без ЗД е 311.5 ± 115 m, а на пациентите със ЗД – 280 ± 106 m. Резултатът от САТ теста на групата със ЗД е 26.15 ± 9.52 точки, а на групата без ЗД – 24.67 ± 7.78 точки.

V/ Лабораторни показатели (маркери на възпалението)

CRP в групата с ХОББ без ЗД е 12.82 ± 21.94 mmol/L, а в групата с ХОББ и ЗД – 6.84 ± 8.09 mmol/L. Фибриногенът при пациентите с ХОББ и ЗД е 4.25 ± 1.14 g/L, а на пациентите с ХОББ без ЗД – 4.08 ± 2.08 g/L. При 19 (70.4%) от групата без ЗД СУЕ е в референтните граници, а при 8 (29.6%) – повишено. В групата със ЗД – 17 (89.5%) от пациентите са с нормална СУЕ, а 2 (10.5%) – повишено. Изразено като средни стойности, СУЕ на групата без ЗД е 17.11 ± 15.27 mm/h, а на групата със ЗД 10.37 ± 8.16 mm/h.

Г/ Статистически анализ

При статистическата обработка на получените резултати с chi square теста не се установиха сигнификантни разлики между параметрите на двете групи. Чрез t-test се установи по-висок ИТМ при пациентите със ЗД ($p=0.045$).

Корелационният анализ (Табл. 1) в групата с ХОББ и ЗД показва следните статистически значими зависимости:

- давността на ЗД над 5 години се свързва с пониско ниво на PaO_2 ($p=0.046$), пониска SatO_2 ($p=0.05$) и с тенденция за по-високо PaCO_2 ($p=0.097$);
- по-високото кръвно-захарно ниво се свързва с по-високи стойности на маркерите на възпалението (СУЕ, $p=0.003$; CRP, $p=0.020$; фибриноген, $p=0.007$);
- по-високото ниво на HbA1c се свързва с пониско PaO_2 ($p=0.015$), пониска SatO_2 ($p=0.031$) и с тенденция за по-високо PaCO_2 ($p=0.080$);
- пациентите с по-високо PaCO_2 са с по-чести екзацербации ($p=0.049$);
- налице е тенденция за понижаване на честотата на ЕКЦ при пациенти с по-висок ИТМ ($p=0.054$).

was 46.22 ± 14.80 % predicted and 49.32 ± 17.22 % predicted for the COPD without DM and COPD with DM groups respectively. The mean FVC was 69.65 ± 14.86 % predicted and 75.70 ± 20.53 % predicted for the COPD without DM and for the COPD with DM groups respectively. The FEV1/FVC ratio in the COPD without DM group was 50.98 ± 10.71 % and 55.45 ± 10.16 % in the COPD with DM group.

PaO_2 , PaO_2 and SatO_2 mean values show impaired gas exchange in both groups. Their values for the COPD without DM group were: PaO_2 – 66.32 ± 10.47 mmHg, PaCO_2 – 41.59 ± 6.49 mmHg, SatO_2 – 92.91 ± 3.18 %; in the COPD with DM group the values were: PaO_2 – 67.21 ± 11.18 mmHg, PaCO_2 – 44.18 ± 9.12 mmHg, SatO_2 – 91.99 ± 6.32 %.

The 6MWT result of COPD patients without DM was 311.5 ± 115 m, and in the other group – 280 ± 106 m. The CAT test result in the group with DM was 26.15 ± 9.52 points and the group without DM – 24.67 ± 7.78 points.

C/Laboratory (inflammatory markers)

CRP in the COPD without DM group was 12.82 ± 21.94 mmol/L, and in the COPD with DM group – 6.84 ± 8.09 mmol/L. Fibrinogen in the COPD with DM group was 4.25 ± 1.14 g/L, and in the COPD without DM group – 4.08 ± 2.08 g/L. 70.4% ($n=19$) of patients without DM had ESR within the normal range, while in 29.6% ($n=8$) it was increased. In the group with DM 89.5% ($n=17$) of the patients were with normal ESR and in 10.5% ($n=2$) it was increased. The same results expressed as mean values ESR within the group without DM was 17.11 ± 15.27 mm/h, and in the group with DM it was 10.37 ± 8.16 mm/h.

G/Statistical analysis

The chi square test revealed no significant differences between the parameters of the two groups. The implementation of the t-test revealed higher BMI in patients with DM ($p=0.045$).

In the COPD with DM group the correlation analysis (Table 1) showed the following statistically significant relations:

- duration of DM over 5 years was associated with a lower level of PaO_2 ($p=0.046$), lower SatO_2 ($p=0.05$) and with a tendency to higher PaCO_2 ($p=0.097$);
- higher blood glucose level was associated with higher levels of the inflammatory markers (ESR, $p=0.003$; CRP, $p=0.020$; fibrinogen, $p=0.007$);
- higher level of HbA1c was associated with a lower pO_2 ($p=0.015$), lower SatO_2 ($p=0.031$) and with a tendency to higher PaCO_2 ($p=0.080$);
- patients with higher PaCO_2 had more frequent exacerbations ($p=0.049$);
- a tendency to reduction of the frequency of exacerbations in patients with a higher BMI ($p=0.054$).

original articles

EFFECTS OF DIABETES MELLITUS TYPE II ON LUNG FUNCTION, INFLAMMATION AND BLOOD GAS EXCHANGE IN PATIENTS WITH COPD (PRELIMINARY RESULTS)

Thoracic Medicine
Volume V, March 2015, Issue 1

оригинални статии

ВЛИЯНИЕ НА ЗАХАРНИЯ ДИАБЕТ II ТИП ВЪРХУ БЕЛОДРОБНАТА ФУНКЦИЯ, ВЪЗПАЛЕНИЕТО И КРЪВНО-ГАЗОВАТА ОБМЯНА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ (ПРЕДВАРИТЕЛНИ РЕЗУЛТАТИ)

Торакална Медицина
Том V, март 2015, бр. 1

Табл. 1. Резултати от корелационния анализ.

		r	p
ЗД давност под 5 г. / над 5 г.	pO ₂	-0.45	0.046
	SatO _{2%}	-0.44	0.050
	PaCO ₂	+0.38	0.097
Кръвна захар	CYE	+0.65	0.003
	CRP	+0.53	0.020
	Фибриноген	+0.65	0.007
HbA1c	pO ₂	-0.55	0.015
	SatO _{2%}	+0.50	0.031
	PaCO ₂	+0.40	0.080
PaCO ₂	Екзацербации	+0.46	0.049
Екзацербации	ИТМ	-0.42	0.054

Корелационна зависимост:

голяма -0.7 ≤ r ≤ 0.9

значителна -0.5 ≤ p ≤ 0.7

умерена -0.3 ≤ r ≤ 0.5

Знакът за корелационния коефициент определя дали зависимостта е положителна (правопропорционална) или отрицателна (обратнопропорционална).

p < 0.05 – сигнификантна зависимост

0.1 > p > 0.05 – тенденция

Обсъждане

ЗД влияе на БФ по няколко механизма. Според van den Borst et al. влошената газова обмяна при болните със ЗД може да се дължи от една страна на неензимното гликиране на колагена и еластина в белодробния паренхим, което предизвиква намаляване на еластичността на гръдния кош и белодробния паренхим (19, 27). Това води до рестриктивни нарушения на БФ. Освен това, van den Borst et al. считат, че в белите дробове могат да се развият микросъдови увреди, каквито се наблюдават при ЗД в бъбреците, ретината и нервите (27). В хистологично изследване на некропсичен материал от диабетици са установени задебеляване както на алвеоларния епител, така и на белодробната капилярна базална мембрана (28). Установено е и намаление на белодробния капилярен кръвоток, което предполага развитието на белодробна микроангиопатия (18). Това вероятно води до преразпределение на белодробното кръвообращение, в следствие на което добре вентилирани зони остават зле перфузирани (27).

Корелационният анализ на изследваните от нас параметри при пациенти с ХОББ със и без ЗД установи статистически значими зависимости между продължителността на ЗД, метаболитния контрол на ЗД, представен чрез HbA1c, параметрите на кръвно-газовия анализ, нивото на кръвната захар и някои маркери на възпалението.

Нашите резултати показват, че давността и лошият метаболитен контрол на ЗД при пациентите с ХОББ допринасят за влошаване на газовата обмяна и за увеличаване степента на

Table 1. Correlation analysis results.

		r	p
DM prescription Less than 5y / More than 5y	pO ₂	-0.45	0.046
	SatO _{2%}	-0.44	0.050
	PaCO ₂	+0.38	0.097
Blood Glucose	CYE	+0.65	0.003
	CRP	+0.53	0.020
	Фибриноген	+0.65	0.007
HbA1c	pO ₂	-0.55	0.015
	SatO _{2%}	+0.50	0.031
	PaCO ₂	+0.40	0.080
PaCO ₂	Exacerbations	+0.46	0.049
Exacerbations	ИТМ	-0.42	0.054

Correlation:

large -0.7 ≤ r ≤ 0.9

significant -0.5 ≤ p ≤ 0.7

moderate -0.3 ≤ r ≤ 0.5

The correlation coefficient determines whether addiction is positive or negative

p < 0.05 – significant dependence

0.1 > p > 0.05 – trend

Discussion

DM affects LF by several mechanisms. According to van den Borst et al. impaired gas exchange in patients with DM may be caused by the non-enzymatic glycation of collagen and elastin in the lung parenchyma, which causes a reduction of the chest and lung parenchyma elasticity (19, 27). This results in LF restrictive disorders. Furthermore, van den Borst et al. consider that microvascular damages can develop in the lungs, such as those observed for DM patients in the kidneys, retina, and nerves (27). Thickening of the alveolar epithelium and pulmonary capillary basal membrane were identified in histological examination of necropsy material from diabetics (28). A reduction in the pulmonary capillary blood flow was also found, which implies the development of pulmonary microangiopathy (18). This probably leads to a redistribution of the pulmonary blood flow due to which well-ventilated areas remain poorly perfused (27).

The correlation analysis of the studied parameters of our COPD patients with and without DM found statistically significant correlations among the DM duration, the DM metabolic control presented by the HbA1c, the parameters of blood gas analysis, blood glucose level and some inflammatory markers.

Our results show that the DM duration and its poor metabolic control amongst the COPD patients contribute to the deterioration of gas exchange and to the increase of the degree of the

възпалението. Тези резултати са подобни на резултатите от изследвания на редица автори, проучвали влиянието на ЗД върху БФ.

Бронхиалната обструкция при ХОББ влошава газообменната функция на белия дроб. Нарушенията в газовата обмяна при ХОББ се изразяват в развитието на хипоксемия и хиперкапния. Най-общо, прогресирането на болестта води до намалена алвеоларна вентилация и влошена обмяна на O_2 и CO_2 . Това води до задръжка на CO_2 (10).

Анализирайки данните от литературната справка, можем да изкажем хипотезата, че допълването на бронхиалната обструкция с микроваскуларните и паренхимните увреди от ЗД допълнително съдейства за снижаването на PaO_2 и повишението на $PaCO_2$ при болните с ХОББ и ЗД II тип, като продължителността и лошият метаболитен контрол на ЗД допринасят за влошаването на газообменната функция на белия дроб.

Основна роля в патогенезата на ХОББ играе възпалението (10). Изследванията на редица автори показват връзка между повишените възпалителни маркери като CRP, фибриноген, някои цитокини и понижените спирометрични показатели (9, 24, 25, 26). Хипергликемията, характерна за ЗД, също предизвиква възпаление, както показват в свое изследване Esposito et al. (8). Duncan et al. представят данни, показващи че нискостепенното възпаление стои в основата на развитието на ЗД II тип (6). Van den Borst et al. считат, че при пациентите със ЗД възпалението е в основата на снижената БФ (27). Според Martinez-Ceron et al. връзката между ХОББ и ЗД се основава на три фактора – възпаление, оксидативен стрес и хипоксия. При ХОББ възпалението и оксидативният стрес изискват енергиен излишък, който обостря съществуващата хипоксия, а възпалителните цитокини обострят инсулиновата резистентност. Ключова роля тук играе нарушената функция на субстрата на инсулиновия рецептор-1 (insulin receptor substrate, IRS-1) (7).

При изследваните пациенти фибриногенът при групата с ХОББ и ЗД е по-висок, сравнено с този на пациентите с ХОББ без ЗД. Нивото на левкоцитите също е по-високо в групата с ХОББ и ЗД, сравнено с другата изследвана група. Обобщено, изследваните пациенти са с нормални стойности на СУЕ, но средните стойности на показателя са малко по-високи при групата без ЗД. CRP в групата без ЗД е по-висок, което може да се обясни с високи стойности на показателя у няколко пациента, които вероятно са били в реконвалесцентен период след епизод на екзацербация (ЕКЦ).

Получените данни за маркерите на възпалението в двете групи са разнопосочни (завишени фибриноген и левкоцити при пациентите със ЗД и повишени СУЕ и CRP при пациентите без ЗД), което отразява ролята на възпалението в патогенезата на двете болести, но на този

inflammation. These results are similar to the results of the studies of several authors who have researched the impact of DM on LF.

Bronchial obstruction in COPD worsens the lungs gas exchange function. For COPD the gas exchange disorders are expressed by the development of hypoxemia and hypercapnia. In general, the disease progression results in reduced alveolar ventilation and impaired exchange of O_2 and CO_2 . This leads to CO_2 retention (10).

Analyzing the data from the literature review we may hypothesize that combining the microvascular and parenchymal damages caused by the DM with the bronchial obstruction contributes to the reduction of PaO_2 and increase in $PaCO_2$ in the COPD patients with DM type II. The DM duration and its poor metabolic control contribute to the deterioration of the lungs gas exchange function.

The inflammation plays a major role in the pathogenesis of COPD (10). Several authors' studies have shown a connection between the elevated inflammatory markers such as CRP, fibrinogen, certain cytokines and the decreased spirometric parameters (9, 24, 25, 26). Hyperglycemia specific for the DM also causes inflammation, as shown in a study by Esposito et al. (8). Duncan et al. present data showing that the low-grade inflammation underlies the development of type II DM (6). Van den Borst et al. consider that in patients with DM inflammation underlies the lowered LF (27). According to Martinez-Ceron et al. the relationship between COPD and DM is based on three factors – inflammation, oxidative stress and hypoxia. In COPD the inflammation and the oxidative stress require extra energy surplus which exacerbates the existing hypoxia and the inflammatory cytokines exacerbate the insulin resistance. The key role here is played by the insulin receptor substrate-1 (insulin receptor substrate, IRS-1) dysfunction (7).

Amongst the studied patients the fibrinogen in the COPD with DM group was higher compared to that of the COPD patients without DM. The leukocytes level was also higher in the COPD with DM group compared to the other studied group. The studied patients were with normal ESR values, but its average values were slightly higher in the group without DM. CRP in the group without DM was higher, which could be explained by the high values of the parameter in some patients who might have been in the convalescent period after an episode of EXC.

The obtained data for the inflammatory markers in both groups were mixed (increased fibrinogen and leukocytes in the patients with DM and elevated ESR and CRP in the patients without DM), which reflects the role of the inflammation in the pathogenesis of both diseases, but at this stage

original articles

EFFECTS OF DIABETES MELLITUS TYPE II ON LUNG FUNCTION, INFLAMMATION AND BLOOD GAS EXCHANGE IN PATIENTS WITH COPD (PRELIMINARY RESULTS)

Thoracic Medicine
Volume V, March 2015, Issue 1

оригинални статии

ВЛИЯНИЕ НА ЗАХАРНИЯ ДИАБЕТ II
ТИП ВЪРХУ БЕЛОДРОБНАТА ФУНКЦИЯ,
ВЪЗПАЛЕНИЕТО И КРЪВНО-ГАЗОВАТА
ОБМЯНА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ
(ПРЕДВАРИТЕЛНИ РЕЗУЛТАТИ)

Торакална Медицина
Том V, март 2015, бр. 1

етап не ни дава възможност да изведем логично обосновани корелации и категорични изводи. Обхващането на по-голям брой болни и изследването на някои допълнителни показатели на възпалението, като интерлевкините напр., би позволило по-задълбочен поглед в тази посока.

Интересна находка в нашето изследване представляват по-високите стойности на спирометричните показатели (ФЕО1, ФВК, ФЕО1/ФВК) при групата със ЗД, сравнено с другата изследвана група пациенти. Ние си обясняваме този факт с възрастовата разлика между двете групи – средната възраст на пациентите със ЗД е с 4 години по-малка от средната възраст на болните без ЗД. Обхващането на по-голям брой пациенти, както и уеднаквяването на двете групи по показателя възраст, вероятно би променило този резултат.

Пациентите със ЗД се оказаха с по-нисък резултат от 6МВТХ и по-висок резултат от САТ, което съвпада с литературните данни, че ЗД допринася за увеличаване на тежестта на ХОББ. По-добрите стойности на спирометричните показатели на групата с диабет, противоречат на ниската стойност на резултата от 6МВТХ в тази пилотна група. Това противоречие би могло да бъде обяснено с други ко-морбидни механизми, свързани със системния характер на ЗД – усложненията на ЗД като ангиопатията и полиневропатията, засягането на мускулатурата, сърдечно-съдовата система и др., които допринасят за по-ниския физически капацитет, изразен с по-ниския резултат от 6МВТХ. От значение за този резултат според нас е и по-високата телесна маса (ИТМ) при групата със ЗД.

Davis et al. наблюдават в изследването FDS (the Fremantle Diabetes Study) по-бърз спад на ФЕО1 и ФВК при пациентите с по-висок HbA1c (5). Schnack et al. документират ясна връзка между резултатите от спирометрията и дългосрочния метаболитен контрол на ЗД (22). Според Goldman продължителността на ЗД има своя принос за снижението на БФ наред със затлъстяването и съдовата болест (11). Негативното влияние на лошия метаболитен контрол на ЗД върху БФ като цяло е видно от резултатите от NHANES III, като то е независимо от фактори като затлъстяване или възраст (14). Изследваните пациенти със ЗД са със задоволителен метаболитен контрол, представен чрез нивата на HbA1c. PaCO₂ в същата група е към горна граница на нормата, а SatO₂ – малко по-ниска от това на другата сравнявана група. Корелационният анализ на нашите резултати показва отрицателна връзка между лошия метаболитен контрол на ЗД и обмяната на O₂ и CO₂ в белия дроб, оценена чрез парциалните им налягания в артериална кръв. Ние установяваме правопрпорционална зависимост между продължителността на ЗД, нивото на хипергликемията и понижението на PaO₂ и SatO₂. При диабетици с ХОББ с продължителност на

the data does not allow us to deduce logically justified correlations and definite conclusions. Including a larger number of patients and studying some additional indicators of inflammation such as the interleukins would allow an in-depth look in this direction.

An interesting finding in our study was the higher values of the spirometric parameters (FEV1, FVC, FEV1/FVC) in the group with DM compared to the other studied group. We explain this fact with the difference in age between the two groups – the average age of the patients with DM is 4 years lower than the average age of the patients without DM. Including a larger number of patients, and the adjusting of the two groups age parameters would probably change this result.

The patients with DM were found to have a lowered 6MWT result and a highest CAT score, which coincided with the literature data showing that DM contributed to COPD severity. The better values of the spirometric parameters of the diabetic group were opposite to the low 6MWT result in this pilot group. This contradiction could be explained by the other co-morbid mechanisms related to the systemic nature of the DM – its complications such as angiopathy and polyneuropathy affecting the muscles, the cardiovascular system etc., which contributes to lower physical capacity, expressed by the lower 6MWT result. We believe that relevant to this result was the higher body mass index (BMI) within the group with DM.

Davis et al. in the FDS (the Fremantle Diabetes Study) had observed a more rapid decline in FEV1 and FVC in patients with higher HbA1c (5). Schnack et al. had documented a clear link between the spirometry results and the long-term metabolic control of DM (22). According to Goldman DM duration contributes to the LF decrease together with obesity and cardiovascular disease (11). The DM poor metabolic control negative impact on LF as a whole is apparent from the NHANES III results, which are independent of factors such as obesity or age (14). The studied DM patients were with satisfactory metabolic control represented by the HbA1c levels. PaCO₂ in the same group was at the upper limit of norm, and SatO₂ was slightly lower than the one in the other compared group. Our results correlation analysis showed a negative relationship between apparent DM poor metabolic control and the exchange of O₂ and CO₂ in the lungs, assessed by their partial pressures in the arterial blood. We established a correlation between the DM duration, the level of hyperglycemia and the decrease in PaO₂ and SatO₂. In diabetic COPD subjects with DM duration longer than 5 years there was a tendency to develop hypercapnia.

ЗД над 5 г. е налице тенденция за развитие на хиперкапния.

Според GOLD ЕКЦ, заедно с придружаващите болести, допринасят за по-тежкото протичане на ХОББ при отделния пациент (10). По тази причина е важно да се установят фактори, водещи до по-висок риск за обостряне на болестта. Анализът на резултатите от нашето изследване посочва като рискови фактори за повишена честота на ЕКЦ при пациентите с ХОББ и ЗД хиперкапнията и по-ниския ИТМ.

При пациентите с ХОББ и ЗД често ИТМ е повишен (1). За крайните стадии на ХОББ, обаче, е характерна кахексията, като основна причина за развитието ѝ е възпалението (10). Противно на очакването, че тя ще преобладава при тези пациенти, Sava et al. в свое проучване установяват, че 2/3 от изследваните от тях пациенти са с наднормено телесно тегло или със затлъстяване (20). Според Cote и Celli ИТМ под 21 kg/m² е маркер за лоша прогноза при болните с ХОББ (4). Според Schols et al. затлъстяването при лица с ХОББ подобрява преживяемостта им (23). Наличието на обструкция на въздушния поток не влияе на връзката между ИТМ и функционалния остатъчен капацитет или остатъчния обем, но пък пациентите с ХОББ и затлъстяване са с по-малка хиперинфлация, сравнено с по-слабите болни (16). По този начин промените в дихателната система при лицата със затлъстяване противостоят на увреждащия ефект на ХОББ и следователно са полезни за болните (21). В нашето изследване установяваме благоприятна за болните тенденция за понижаване на честотата на ЕКЦ на ХОББ при пациентите със ЗД и ХОББ с по-висок ИТМ. Вероятно обхващането на по-голям брой пациенти би променило тенденцията в зависимост и би затвърдило като рисков фактор за ЕКЦ ниския ИТМ.

Настоящото проучване е сред малкото, проведени в България, изследващи влиянието на ЗД II тип върху ХОББ и вероятно единственото, изследвало негативното влияние на ЗД върху газовата обмяна. Проучването представя скромен принос към изясняването на проблематиката "ХОББ – коморбидност" с хипотезата, че ниският ИТМ и хиперкапнията са рискови фактори за чести екзацербации при болните с ХОББ и ЗД II тип.

Съществена слабост на изследването е малкият брой пациенти. Поради това установените при корелационен анализ зависимости са слаби и може неправилно да се заключи, че ЗД влиява слабо клиничния ход на ХОББ.

Подобряването на метаболитния контрол на ЗД при пациентите с ХОББ би довело до подобряване на газовата обмяна, до снижаване на честотата на ЕКЦ и до подобряване на качеството им на живот.

According to GOLD EXC, together with comorbidities contribute to more severe COPD course in the individual patient (10). Therefore, it is important to identify factors leading to a higher risk for the disease EXC. Our study results analysis indicated the hypercapnia and lower BMI as risk factors for the higher EXC frequency in COPD patients with DM.

Amongst the COPD patients with DM BMI is often increased (1). For the final stages of COPD, however, cachexia is characteristic, and the main reason for its development is the inflammation (10). Contrary to the expectation that it will prevail in these patients, Sava et al. in their study had found that two thirds of their studied patients were overweight or obese (20). According to Cote and Celli a BMI below 21 kg/m² is a marker of poor prognosis in COPD patients (4). According to Schols et al. obesity in COPD subjects improves their survival (23). The presence of airflow obstruction does not affect the relationship between the BMI and the functional residual capacity or residual volume, but obese COPD patients have less hyperinflation, compared to the lean patients (16). Thus, the respiratory tract changes in obese subjects resist the damaging effect of COPD and are therefore beneficial for the patients (21). In our study we found a beneficial tendency for decreasing the incidence of EXC in COPD patients with DM and a higher BMI. Perhaps the inclusion of a larger number of patients would change the tendency to a trend and affirm the low BMI as a risk factor for EXC.

The current study is among the few conducted in Bulgaria, exploring the impact of type II DM on COPD and probably the one exploring the negative impact of the DM on the gas exchange. It contributes modestly to the clarification of the "COPD – comorbidity" problem with the hypothesis that low BMI and hypercapnia are risk factors for frequent EXC in patients with COPD and type II DM.

A significant limitation of the study is the small number of patients. That's why the established by the correlation analysis dependencies are weak and may incorrectly conclude that the DM has a minor impact on COPD clinical course.

Improving the DM metabolic control in COPD patients would improve their gas exchange, reduce the incidence of EXC and improve their quality of life.

original articles

EFFECTS OF DIABETES MELLITUS TYPE II ON LUNG FUNCTION, INFLAMMATION AND BLOOD GAS EXCHANGE IN PATIENTS WITH COPD (PRELIMINARY RESULTS)

Thoracic Medicine
Volume V, March 2015, Issue 1

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ВЛИЯНИЕ НА ЗАХАРНИЯ ДИАБЕТ II
ТИП ВЪРХУ БЕЛОДРОБНАТА ФУНКЦИЯ,
ВЪЗПАЛЕНИЕТО И КРЪВНО-ГАЗОВАТА
ОБМЯНА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ
(ПРЕДВАРИТЕЛНИ РЕЗУЛТАТИ)

Торакална Медицина
Том V, март 2015, бр. 1

Книгопис: References:

1. Ahmad N., Srinivasan K., Moudgil H. Diabetes and Lung Function : Part of a Wider Spectrum. *Chest* 2011; 139: 235-236.
2. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:79–83.
3. Asanuma Y, Fujiya S, Ide H, Agishi Y. Characteristics of pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1985; 1: 95–101.
4. Cote CG, Celli BR: BODE index: a new tool to stage and monitor progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2009; 77: 305-313.
5. Davis WA, Knuitman M, Kendall P, Grange V, Davis TM. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diab Care* 2004; 27(3): 752-757.
6. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, Hoogeveen R, Folsom AR, Heiss. Low-Grade Systemic Inflammation and the Development of Type 2 Diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes*, 2003; 52: 1799-1805.
7. Elisabet Martinez-Ceron, Beatriz Barquiel, Luis Felipe Pallardo and Rodolfo Alvarez-Sala (2012). Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Diabetes Mellitus, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Current Concepts and Practice*, Dr. Kian-Chung Ong (Ed.), ISBN: 978-953-51-0163-5, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/chronic-obstructive-pulmonary-disease-current-concepts-andpractice/chronic-obstructive-pulmonary-disease-and-diabetes-mellitus>.
8. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106: 2067–72.
9. Garcia-Rio et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study *Respiratory Research* 2010; 11:63, available at: <http://respiratory-research.com/content/11/1/63>.
10. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, revised 2011, available at: www.goldcopd.org.
11. Goldman MD. Lung Dysfunction in Diabetes. *Diab Care*, 2003; 26: 1915-1918.
12. Lavi S., Prasad A., Yang EH., Mathew V., Simari RD., Rihal CS., et al. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115(20): 2621-2627.
13. Lawlor DA., Ebrahim S., Smith GD. Associations of measures of lung function with insulin resistance and type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2004; 47: 195-203.
14. McKeever TM., Weston PJ., Hubbard R., Fogarty A. Lung function and glucose metabolism: an analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2005; 101: 546-56.
15. 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.
16. Ora J, Laveneziana P, Ofir D, Deesomchok A, Webb KA, O'Donnell DE: Combined effects of obesity and chronic obstructive pulmonary disease on dyspnea and exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 964-971.
17. Popov V., Simionescu M. Alterations of lung structure in experimental diabetes and diabetes associated with hyperlipidemia in hamsters. *Eur Resp J* 1997; 10(8): 1850-1858.
18. Sandler M, Bunn A, Stewart R: Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 223–228.
19. Sandler M. Is the lung a "target organ" in diabetes mellitus? *Arch Intern Med* 1990; 150: 1385–1388.
20. Sava F, Laviolette L, Bernard S, Breton MJ, Bourbeau J, Maltais F: The impact of obesity on walking and cycling performance and response to pulmonary rehabilitation in COPD. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 55.
21. Sava F., Maltais F., Poirier P. The Impact of Obesity and Metabolic syndrome in COPD 2011; available at: <http://www.intechopen.com/articles/show/title/the-impact-of-obesity-and-metabolic-syndrome-in-copd>.
22. Schnack C, Festa A, Schwarzmaier-D'Assie A, Haber P, Scherthaner G: Pulmonary dysfunction in type 1 diabetes in relation to metabolic long-term control and to incipient diabetic nephropathy. *Nephron* 1996; 74: 395–400.
23. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF: Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791-1797.
24. Senn O, Russi EW, Schindler C, Imboden M, von Exkardstein A, Brandli O, Zemp E, Ackermann-Liebrich U, Berger W, Rochat T, Luisetti M, Probst-Hensch NM: Circulating alpha 1-antitrypsin in the general population: Determinants and association with lung function. *Respir Res* 2008; 9: 35.
25. Shaaban R, Kony S, Driss F, Leynaert B, Soussan D, Pin I, Neukirch F, Zureik M: Change in C-reactive protein levels and FEV1 decline: A longitudinal population-based study. *Respir Med* 2006; 100: 2112-2120.
26. Thorleifsson SJ, Margarettdottir OB, Gudmundsson G, Olafsson I, Benediktsdottir B, Janson C, Buist AS, Gislason T: Chronic airflow obstruction and markers of systemic inflammation: Results from the BOLD study in Iceland. *Respir Med* 2009; 103: 1548-1553.
27. van den Borst B., Gosker HR., Zeegers MP., Schols AMWJ. Pulmonary Function in Diabetes : A Metaanalysis. *Chest* 2010; 138: 393-406.
28. Vracko R, Thorning D, Huang TW . Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries: quantitative changes with aging and in diabetes mellitus . *Am Rev Respir Dis* . 1979; 120(5): 973- 983.
29. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, et al. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 911-916.

Кореспонденция:

д-р Пламен Титоренков
Клиника по пневмология и фтизиатрия
Военномедицинска академия
София
ул. „Св. Георги Софийски №3

Correspondence:

Plamen Titorenkov MD
Clinic for Pulmonary Diseases
Military Medical Academy
Sofia
3 Georgi Sofijski str.

e-mail: pl-tito74@mail.bg