



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA SERUM ENDOTOKSİN
DÜZEYİNİN DİYABETİN GASTROİNTESTİNAL OTONOM
NÖROPATİ KOMPLİKASYONU İLE İLİşKİSİ**

Dr. Serhat KARDEşLER

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2020



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA SERUM ENDOTOKSİN
DÜZEYİNİN DİYABETİN GASTROİNTESTİNAL OTONOM
NÖROPATİ KOMPLİKASYONU İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Serhat KARDEŞLER

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Esmā GÜLDAL ALTUNOĞLU**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2020

ÖNSÖZ

Hastaneye başladığım ilk günden bu yana; hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, karşılaştığım her sorunda yanımda olan, bilgisi, deneyimleri ve sevgisi ile her daim yoluma ışık tutan, her birimizi bir anne şevkati ile kucaklayan sevgili hocam Doç. Dr. Esmâ Güldal Altunoğlu'na;

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim çok değerli hocalarım emekli eğitim görevlimiz Doç. Dr. Füsün Erdenen'e, 2. Dahiliye Eğitim görevlisi Uzm. Dr. Hayri Polat'a, 3. Dahiliye Eğitim görevlisi Uzm. Dr. Mehmet Emin Pişkinpaşa'ya, 4. Dahiliye Eğitim görevlisi Doç. Dr. Türker Emre'ye, 6. Dahiliye Eğitim görevlisi Uzm. Dr. Fettah Sametoğlu'na, 1. Dahiliye Eğitim görevlisi Uzm. Dr. Hanife Usta Atmaca'ya, İç Hastalıkları Kliniği İdari Sorumlusu Doç. Dr. Feray Akbaş'a;

Hastanemize ve eğitimimize olan katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Özgür Yiğit'e;

Berber çalışmaktan büyük keyif aldığım her daim yanımda olan; Dr. Seda Aydın, Dr. Damla Köksalan, Dr. Günışıl Yalçın, Dr. Selçuk Candan, Dr. Özlem Candan, Dr. Goncagül Uçar, Dr. Enes Özsoy, Dr. Sena Hekimoğlu, Dr. Can Çelik, Dr. Vahit Çavdar' e ve dört yıl boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Sadece bu süreçte değil her daim yanımda olan hayat arkadaşım Dilara Kardeşler'e, her zaman her koşulda yanımda olan, beni ve hekimlik mesleğini her daim el üstünde tutan sevgili aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Serhat KARDEŞLER

İstanbul/ 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİABETES MELLİTUS	3
2.1.1. Tanım- Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Semptomları ve Tanı Kriterleri	4
2.1.4. Sınıflandırma.....	6
2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus	8
2.1.5.1. Tip 2 DM' un Genel Özellikleri	8
2.1.5.2. Tip 2 DM' un Fizyopatolojisi.....	8
2.1.5.3. Tip 2 DM İçin Risk Faktörleri.....	9
2.1.5.4. Tip 2 DM' un Komplikasyonları.....	11
2.2. KRONİK KOMPLİKASYONLAR	12
2.2.1. Mikrovasküler komplikasyonlar	12
2.2.1.1. Nefropati.....	12

2.2.1.2. Retinopati	13
2.2.1.3. Nöropati.....	13
2.2.2. Makrovasküler Komplasyonlar.....	14
2.3. GASTROİNTESTİNAL OTONOM NÖROPATİ.....	16
2.3.1. Gastrointestinal Reflü Hastalığı (GER)	17
2.3.2. Gastroparezi	17
2.3.3. Diyabetik Diyare	18
2.3.4. Tanı Yöntemleri	19
2.3.5. Tedavi Yöntemleri	19
2.4. İNTESTİNAL MİKROBİYOTA VE ENDOTOKSİN	19
2.4.1. İntestinal Mikrobiyota Tanımı	19
2.4.2. Mikrobiyota İçeriğini Etkileyen Faktörler	20
2.4.3. İntestinal Mikrobiyotanın İşlevleri.....	21
2.4.4. Endotoksin.....	22
2.4.5. Metabolik Endotoksemi ve Diabetes Mellitus	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE-İ	: Angiotensin Converting Enzyme İnhibitörü
ADA	: American Diabetes Association
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Transaminaz
APG	: Açlık Plazma Glikozu
ARB	: Angiotensin Reseptör Blokeri
BAG	: Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
BKI	: Beden Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CD14	: Cluster of Differentiation 14
CRP	: C-Reaktif Protein
DCCT	: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EASD	: European Association for the Study of Diabetes
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EMG	: Elektromiyografi
FDA	: Food and Drug Administration
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GER	: Gastroözofageal Reflü
GIS	: Gastrointestinal Sistem
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HGB	: Hemoglobin
HPLC	: Yüksek Performanslı Likid Kromatografi
IDF	: International Diabetes Federation
IFCC	: International Federation of Clinical Chemistry
IFN-β	: İnterferon- β
IKK	: Inhibitor of Kappa Kinases
IL-6	: İnterlökin-6
IRF-3	: İnterferon Regulatory Factor 3
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LAL	: Limulus Amebocyte Lysate
LBP	: Lipopolisakkarid Bağlayıcı Protein
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LES	: Lower Esophageal Sphincter
LPS	: Lipopolisakkarid
LTA	: Lipoteikoik Asit
MAL	: MyD88 Adapter-Like
MD-2	: Miyeloid Farklılaşma Faktörü-2
MI	: Miyokard Enfarktüsü
MR	: Manyetik Rezonans
MyD88	: Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88
NAYKH	: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NFK-β	: Nükleer Faktör Kappa- β
NGSP	: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi

PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PLT	: Platelet
PURE	: Prospective Urban and Rural Epidemiological Study
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
SVO	: Serebrovasküler Olay
T1DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TIR	: Toll Like/interlökin-1 Reseptör
TLR	: Toll Like Reseptör
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör - α
TRAM	: TRIF-Related Adapter Molecule
TRIF	: TIR-Domain-Containing Adapter-İnducing İnterferon- β
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
USG	: Ultrasonografi
WBC	: White Blood Cell
5HT3	: 5-Hydroxytryptamine 3

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğerk bozukluklarında tanı kriterleri	6
Tablo 2: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	7
Tablo 3: Hastaların demografik ve biyokimyasal verileri.....	31
Tablo 4: Vaka kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı.....	32
Tablo 5: Vaka kontrol gruplarında hastaların biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması	32
Tablo 6: Serum endotoksin değeri ile hastaların biyokimyasal verilerinin ilişkisi ...	35

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: LPS emilimi, plazmada taşınması ve hedef dokulardaki etkileri	24
Şekil 2: Çalışma gruplarında cinsiyet dağılımı.....	33
Şekil 3: Çalışma gruplarında kolesterol değeri.....	33
Şekil 4: Çalışma gruplarında HDL değeri	34
Şekil 5: Çalışma gruplarında LDL değeri.....	34
Şekil 6: Çalışma gruplarında albümin değeri	35

ÖZET

Amaç: Diabetes mellitus (DM), insülin eksikliği veya insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, mikrovasküler ya da makrovasküler birçok komplikasyonu olan kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır. Bu komplikasyonların patofizyolojisinde çok çeşitli mekanizmalar rol almaktadır. İnsan barsak florasında bulunan bakterilerin endotoksin aracılığı ile bu mekanizmalardan biri olabileceği düşünülmektedir. Çalışmanın sonunda diyabetik gastrointestinal otonom nöropati komplikasyonunun daha ileri evre olduğu hastalarda kan endotoksin düzeylerinin daha yüksek saptanması öngörülmektedir. Çalışmanın temel amacı; Tip 2 diyabetli hastalarda endotoksinin kandaki düzeyi ile gastrointestinal otonom nöropati komplikasyonunun derecesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Ayrıca bu maddenin hastanın mevcut diğer biyokimyasal parametreleri, klinik ve demografik verileri ile ilişkisini de araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya hastanemiz polikliniklerine başvuran 25-85 yaş arası, çalışma için onamı alınmış, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli olan, Tip 2 diyabet tanılı 80 hasta dahil edildi. 80 kişilik bu hasta grubundan ilave olarak alınan kan örnekleri santrifüj edildi ve bu örneklerden uygun kit temin edildikten sonra endotoksin düzeyleri çalışıldı. Gebe, akut enfeksiyon, akut vasküler olay, malignite hikayesi olanlar, ileri evre böbrek yetmezliği olanlar, kooperasyon ve oryantasyonu yetersiz hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Yaş ortalamaları $62,2 \pm 8,8$ olan 41 kadın, 39 erkek (K/E=1.05) toplam 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama endotoksin düzeyi $61,8 \pm 44,9$ EU/L olarak saptandı. Çalışmamızda serum endostoksin düzeyi ile WBC, HGB, PLT, açlık glukoz, HbA1c, kolesterol, HDL, LDL, ALT, AST, T.Protein, albümin, CRP, mikro albumüni değeri arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü. GIS otonom nöropatisi olan hastalarda, GIS otonom nöropatisi olmayanlara göre serum endotoksin

seviyelerini daha yüksek tespit etmekle birlikte bu komplikasyon ile endotoksin seviyesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptamadık.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda serum endotoksin düzeyi ile diyabetin gastrointestinal otonom nöropati komplikasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hasta sayısının kısıtlı oluşu, hastaların uzun süreli takiplerinin yapılamaması, diyet değişkenliği, kullanılan ilaçlar ve obezite gibi parametrelerin göz önüne alınamamış olması serum endotoksin düzeyini etkilemiş olabilir. Bununla birlikte diyabetin patogenezinde rol aldığı düşünülen metabolik endotoksemiye bağlı subklinik inflamasyonun engellenmesinin, ilerleyen zamanlarda diyabetin tedavisinde önemli bir strateji olacağını düşünmekteyiz. Tüm bu veriler ışığında serum endotoksin seviyesini düşürmenin diyabet tedavisinde yeni bir strateji olabileceği kanaatine varılmıştır. Ancak bu yöntemin pratikte kullanılabilmesi için çok sayıda kapsamlı çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Diyabet, Endotoksin, Gastrointestinal otonom nöropati, Mikroalbüminüri.

ABSTRACT

Aim: Diabetes mellitus (DM) is a chronic hyperglycemic metabolism disease that the organism cannot benefit from carbohydrates, fats and proteins due to insulin deficiency or insulin effect deficiencies, requiring continuous medical care, with many complications of microvascular or macrovascular. Various mechanisms play a role in the pathophysiology of these complications. Bacteria in the human intestinal flora are thought to be one of these mechanisms through endotoxin. At the end of the study, higher levels of blood endotoxins are predicted in patients with diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy complications. The main purpose of the study is; To reveal the relationship between the level of endotoxin in the blood and the degree of complication of gastrointestinal autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. We also aimed to investigate the relationship of this substance with other existing biochemical parameters, clinical and demographic data.

Materials and Methods: The study included 80 patients aged 25-85 who applied to the outpatient clinics of our hospital, who had consent for the study, who had adequate co-operation and orientation, and were diagnosed with Type 2 diabetes. Blood samples collected from this patient group of 80 patients were centrifuged and endotoxin levels were studied after obtaining the appropriate kit from these samples. Pregnant, acute infection, acute vascular event, history of malignancy, patients with advanced renal failure, patients with poor cooperative and orientation were excluded from the study.

Findings: A total of 80 patients, 41 women and 39 men (F / M = 1.05) with a mean age of 62.2 ± 8.8 were included in the study. The mean endotoxin level of the patients was 61.8 ± 44.9 EU / L. In our study, there was no significant relationship between serum endotoxin level and WBC, HGB, PLT, fasting glucose, HbA1c, cholesterol, HDL, LDL, ALT, AST, T. Protein, albumin, CRP, micro albumin. In patients with GIS autonomic neuropathy, we found that serum endotoxin levels were

higher than those without GIS autonomic neuropathy, but we did not find a statistically significant relationship between this complication and endotoxin level.

Result: As a result of our study, no significant relationship was found between serum endotoxin level and complication of diabetes gastrointestinal autonomic neuropathy. The limited number of patients, the absence of long-term follow-up of patients, the variability of diet, medications, and obesity could not have been taken into account, which may have affected the serum endotoxin level. However, we think that preventing subclinical inflammation due to metabolic endotoxemia, which is thought to play a role in the pathogenesis of diabetes, will be an important strategy in the treatment of diabetes in the future. As a result of all these data, it was concluded that lowering the serum endotoxin level may be a new strategy in the treatment of diabetes. However, in order to use this method in practice, a large number of comprehensive studies are required.

Keywords: Diabetes, Endotoxin, Gastrointestinal autonomic neuropathy, Microalbuminuria

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu, insülinin dokular üzerindeki etkisi veya her ikisinin de bozulması sonucunda oluşan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır (1).

Diabetes mellitus, tüm dünyada sıklığı gittikçe artan kronik bir hastalıktır. Tip 1 ve Tip 2 DM'nin sıklığı dünya çapında artmakla birlikte, obezitenin gittikçe yaygınlaşması ile birlikte Tip 2 DM' nin daha hızlı artması beklenmektedir (2). Tip 2 diyabet, tüm diyabet vakalarının %80-90'ını oluşturur. Genellikle orta, ileri yaşta görülmekle birlikte son yıllarda genç yaşlarda da tip 2 diyabet vakaları görülmeye başlanmıştır (3-5). Tip 2 diyabet hastalarında kan glikoz seviyelerindeki dalgalanmaların mikrovasküler (diyabetik nefropati, nöropati, retinopati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, hipertansiyon) komplikasyonları arttırdığı yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir (3-5).

Diabetes mellitus ve komplikasyonları dünya genelinde büyük bir sağlık sorunudur. Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmasının yanında ülke ekonomileri için de ciddi bir yük konumundadır. Diyabet progresyonunda rol alan komplikasyonları öngören molekül arayışları devam etmektedir.

Lipopolisakkaridler (LPS) gram negatif bakterilerin dış zarının ana bileşenidir. Bakterilerin akut ve kronik enfeksiyonlarda rol alan virülans faktörlerinden biridir (6). İntestinal mikrobiyotadan türeyen endotoksin bağırsak permeabilitesindeki artış sonucu plazmaya daha çok geçer (7). Doğal bağışıklık sisteminin toll benzeri reseptörleri (TLR) endotoksin ile etkileşerek bağışıklık ve inflamatuvar cevapları tetikler (8). Endotoksin, insülin direncini artıracak antikorların, sitokinlerin ve diğer inflamatuvar medyatörlerin salgılanması ile karakterize olan bağışıklık sistemlerini harekete geçirir (9).

Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında, bağışıklık sistemini aktive eden LPS' nin obezite, insülin direnci, Tip 2 DM ve dislipidemi gibi subklinik inflamasyonla ilişkili metabolik kronik hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (8).

Endotoksinin diyabet ve obezitenin etyolojisindeki rolü ile ilgili çalışmalar olmakla birlikte yaptığımız literatür taramasında diyabetin gastrointestinal otonom nöropati komplikasyonu ile endotoksin ilişkisini konu alan çok fazla araştırma olmadığı görüldü.

Bu bilgiler doğrultusunda diyabetin etiyopatogenezinde rol alan intestinal mikrobiyota ve endotoksin hakkında yol gösterici yeni bilgiler öğrenmeyi ve serum endotoksin düzeyinin gastrointestinal otonom nöropati komplikasyonunun şiddeti, hastanın çeşitli demografik ve biyokimyasal parametreleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım- Tarihçe

Diyabet, insülin eksikliği veya insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (10). Diyabet kronik bir hastalık olmakla birlikte iyi tedavi edilmediği zaman hastalığa makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı, hipertansiyon, serebrovasküler olay) ve mikrovasküler (nefropati, nöropati, retinopati) komplikasyonların eklenme olasılığı artmaktadır (11).

Diyabetin tarihçesi milattan önceki yıllara dayanır. İlk olarak Mısır uygarlığında, milattan önce 1500 yılına ait Ebers papiruslerinde fazla idrar yapılan, idrar yolu ile şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. “Diabetes” terimi ise ilk kez Kapadokya’da Areteus tarafından milattan 150 yıl önce tanımlanmıştır(12,13). 18. yüzyılda William Cullen “Diabetes” kelimesinin yanına, tatlı veya ballı anlamına gelen “Mellitus”u eklemiştir. 1815’de Chevreul idrardaki bu şekerin “glikoz” olduğunu, 19. yüzyılda Claude-Bernard ise glikozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etmiştir(14). 1869’da Paul Langerhans pankreastaki adacık hücrelerini tanımlamış, 1889’da Oskar Minkowski deneyleri ile Diabetes mellitustan sorumlu organın pankreas olduğunu göstermiştir.1921 yılında Banting ve Best tarafından insülin keşfedilmiştir. Bunu takiben 1955 yılında oral antidiyabetik ilaçlar, ilk olarak Tolbutamid kullanıma girmiştir. 1973’de saflaştırılmış ve antikor oluşturmeyen insülin tipleri geliştirilmiştir. Günümüzde tamamen sentez ürünü olan insan insülini “Rekombinant DNA” teknolojisi üretilmektedir(12,15).

2.1.2. Epidemiyoloji

Diyabet prevalansı dünya genelinde doğrusal olarak artmaktadır. Diyabetik hasta sayısı, 1985 yılında 30 milyon iken, 2000 yılında 171 milyona ulaşmıştır (16). Aralık 2015'te yenilenen Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre; bu tarih itibarıyla DM tanısına sahip 415 milyon erişkin olduğu bildirilmiştir (17). 2030 yılındaki olası beklenti prevalansın 439 milyon olacağıdır (18). Tip 1 ve Tip 2 DM prevalansı dünya genelinde yükselmesine karşın, sanayileşme ile beraber fiziksel aktivitenin azalması, obezitenin artmasına bağlı olarak, tip 2 DM prevalansındaki artış belirgin seviyede daha hızlıdır (16).

Türkiye'de diyabet prevalansını saptamak amacıyla, toplum geneli popülasyonu yansıtabilecek şekilde planlanmış ve uluslararası standartlarda yapılmış ilk çalışma 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-I)'dir. Bu çalışmaya göre tip 2 diyabet prevalansı %7,2, bozulmuş glikoz toleransı (BGT) prevalansı ise %6,7 olarak bulunmuştur (19). 2010 yılında yayınlanan TURDEP-II çalışmasına göre ise tip 2 diyabet prevalansı %13,7 bulunmuştur (20). 2014 yılında yayınlanan PURE çalışmasının sonuçlarına göre ise Türkiye'de diyabet prevalansı %15,5'e ulaşmıştır (21).

2.1.3. Semptomları ve Tanı Kriterleri

Diyabetin sık görülen semptomları poliüri, polidipsi, polifaji, noktüri, iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, açıklanamayan kilo kaybı iken, daha az görülen semptomları ağız kuruluğu, tekrarlayan mantar infeksiyonları, kaşıntı ve bulanık görme şeklinde sıralanabilir (10,22). Tip 1 diyabette semptomlar çoğunlukla birkaç hafta içinde gelişerek hızla ilerlerken, tip 2 diyabetli bireylerin önemli bir kısmında başlangıçta semptom yoktur veya yakınmalar çok sildirir (23).

Son güncellemelere göre DM tanı kriterleri aşikar DM olarak Tablo-1' de gösterilmiştir. Buna göre tanı için bu kriterlerden bir tanesinin olması yeterlidir. DM semptomlarının ağır seyretmediği durumlarda, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekmektedir. Eğer başlangıçta iki

farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır (10).

Tanı için 75 g glukoz ile standart oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması, açlık plazma glukoz (APG)' ye göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek olması, yoğun emek gerektirmesi ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG' nin kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını arttırmaktadır. Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle tip 1 diyabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez (10).

HbA1c (Glikolize Hemoglobin) için ise Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm laboratuvarların kullandıkları HbA1c ölçüm yöntemlerinin Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışmasında (DCCT) kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen Yüksek Performanslı Likid Kromatografi (HPLC) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır. Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC) ile birlikte Amerikan diyabet birliği (ADA), Avrupa diyabet çalışma birliği (EASD) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, 2008 yılında DM tanısı için HbA1c kesim noktasını %6,5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. TURDEP-II çalışmasında, HbA1c'ye göre 'Diyabet Riski Yüksek' (HbA1c: %5,7-6,4) kategorisinde tanımlanmış grubun metabolik risk profili, 'Kombine Glukoz Tolerans Bozukluğu' (Bozulmuş açlık glukozu ve Bozulmuş glukoz toleransı (BAG + BGT)) saptanmış grubun risk profiline yakın ölçüde bozulmuş bulunmuştur. Bu durum göz önüne alındığında, testin tanı amaçlı kullanılmasının, komplikasyonlara daha yatkın kişilerin tanınmasında ve tedavi edilmesinde, ayrıca komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi açısından da yarar sağlayacağı açıktır (1,10, 24-26).

Tablo 1: Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (10)

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	DM riski yüksek
APG (>8 saat açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2. Saat PG (75 g oral glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Semptomlar	-	-	-	-
Glikolize hemoglobin (HbA1c)***	≥ %6,5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7 – 6,4 (39-46 mmol/mol)
<p>* Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile “mg/dl” olarak ölçülür. “Aşık DM” tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken “izole BAG”, “izole BGT” ve “BAG+BGT” için her iki kriterin bulunması şarttır.** 2006 yılı WHO/IDF raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG: 110- 125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.*** Standardize metotlarla ölçülmelidir.</p> <p>DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.</p>					

2.1.4. Sınıflandırma

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet) primer, diğerleri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (10) (Tablo-2).

Tablo 2: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (10)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan B-hücre yıkımı vardır)	
A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) <ul style="list-style-type: none">• 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)• 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)• 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)• 9. Kromozom, CEL (MODY8)• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)• 11. Kromozom, INS (MODY10)• 8. Kromozom, BLK (MODY11)• Mitokondriyal DNA• 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir 6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)• Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler <ul style="list-style-type: none">• Leprechaunism• Lipoatrofik diyabet• Rabson-Mendenhall sendromu• Tip A insülin direnci• Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları <ul style="list-style-type: none">• Fibrokalkülöz pankreatopati• Hemokromatoz• Kistik fibroz• Neoplazi• Pankreatit• Travma/pankreatektomi• Diğerleri D. Endokrinopatiler <ul style="list-style-type: none">• Akromegali• Aldosteronoma• Cushing sendromu• Feokromositoma• Glukagonoma• Hipertiroidi• Somatostatinoma• Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar <ul style="list-style-type: none">• Atipik anti-psikotikler• Anti-viral ilaçlar• b-adrenerjik agonistler• Diazoksid• Fenitoin• Glukokortikoidler• a -İnterferon• Nikotik asit• Pentamidin• Proteaz inhibitörleri• Tiyazid grubu diüretikler• Tiroid hormonu• Vacor• Statinler• Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları <ul style="list-style-type: none">• Anti insülin-reseptör antikorları• “Stiff-man” sendromu• Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar <ul style="list-style-type: none">• Alström sendromu• Down sendromu• Friedreich tipi ataksi• Huntington korea• Klinefelter sendromu• Laurence-Moon-Biedl sendromu• Miyotonik distrofi• Porfiriya• Prader-Willi sendromu• Turner sendromu• Wolfram (DIDMOAD) sendromu• Diğerleri H. İnfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none">• Konjenital rubella• Sitomegalovirus• Koksaki B• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus

Yüksek mortalite ve morbidite nedeni olan Tip 2 DM, prevalansının artması ile giderek daha önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Etiyolojide birçok faktör rol oynasa da genetik faktörler ve insülin direnci ile yakından ilişkilidir (27). Merkezinde insülin rezistansı ve sekresyon kusuru olan Tip 2 DM’de primer defekt tam bilinmese de birçok çalışma insülin direncinin, sekresyon kusurundan önce var olduğunu desteklemektedir.

2.1.5.1. Tip 2 DM’ un Genel Özellikleri

Tip 2 Diyabet, diyabetin en yaygın formudur. Tip 2 DM normal miktarlardaki insülinin beklenenden az şekilde etki göstermesi olarak tanımlanan insülin direnci ve insülin salınımindaki kusurun birlikteliğiyle oluşur. Tip 2 DM insülin eksikliğinden ziyade insülin fazlalığı ve insülin direnci görülür. Tip 2 DM gelişme riski yaş, obezite ve fiziksel inaktivite ile birlikte artış gösterir (28). Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları giderek artmaya başlamıştır. Genetik yatkınlık oldukça önemlidir ve aile öyküsü arttıkça sonraki nesillerde diyabet riski artar. Bunlara bağlı olarak hastalık daha erken yaşlara çekilir. Sıklıkla sinsi başlangıçlı olup çoğunlukla kilolu ve obez profildeki popülasyonu etkiler (29).

2.1.5.2. Tip 2 DM’ un Fizyopatolojisi

Tip 2 DM insülin direnci, insülin sekresyonunda azalma, karaciğerde glukoz üretiminde artış şeklinde üç patofizyolojik anormallik ile karakterizedir (30).

1.İnsülin Direnci

Hastalığın başlangıcında, temel patofizyolojik mekanizma periferik dokulardaki insülin direncidir. Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz ve hücre içi hipoglisemi vardır. Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin

etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır. Adiponektin, TNF alfa, protein 4 gibi proteinlerin periferik dokularda insülin direncine neden olduğu saptanmıştır (10,30).

2.İnsülin Sekresyonunda Azalma

Diabetes mellitusta insülin sekresyonu başlangıçta normal glukoz toleransını devam ettirmek için insülin direncine cevap olarak artar. Ancak sonrasında görülen bu salınım azalmasının nedeni belirsizdir ve insülin direnci üzerine eklenen bir genetik değişikliğin beta hücre yetersizliğine neden olduğu gösterilmiştir. Hipergliseminin ve yağ asidinin toksisitesinin insülin salınımındaki azalmadan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle pek çok hastada yıllar içinde insülin gereksinimi ortaya çıkmaktadır (30).

3.Karaciğerde artmış glukoz üretimi

Tip 2 DM'de, karaciğerde insülin direnci olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni hiperinsülineminin glukoneogenezi baskılamada yetersiz kalmasıdır. Bu hastalarda açlık hiperglisemisinin karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Hepatik glukoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur (28,29).

2.1.5.3. Tip 2 DM İçin Risk Faktörleri

Çoğunlukla kilolu ve obez popülasyon etkilense de tüm yetişkinler demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (10). Diyabet riski yüksek bireyler:

1. Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.

2. BKİ ≥ 25 kg/m² olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekir.

- Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
- Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
- Hipertansif bireyler (KB \geq 140/90 mmHg)
- Dislipidemikler (HDL-kolesterol 250 mg/dl)
- Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
- İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
- Düşük doğum tartılı doğan kişiler
- Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
- Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
- Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar

3. Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya YRG) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır. (YRG:HbA1c %5,7 ile 6,4 arası grup)

4. Daha önce GDM tanısı almış kadınlarda üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır(10).

2.1.5.4. Tip 2 DM' un Komplikasyonları

TİP 2 DM komplikasyonlarının gelişmesinde en önemli risk faktörü diyabet yılıdır. Erken tanısı oldukça önemli olan ve özellikle akut komplikasyonları mortal seyredabilen diyabetin komplikasyonları da hastalığın kendisi gibi yakın takip gerektirir. Takibi ve tedavisi düzgün yapılan diyabetiklerde komplikasyon görülme sıklığı belirgin bir şekilde azalmıştır. Ancak yine de son dönem böbrek yetmezliği ve körlüğün en sık nedeni diyabettir (28). Tanı anında hastaların %20'sinde diyabetik retinopati ve mikroalbuminüri, %30'unda hipertansiyon, yarısından çoğunda dislipidemi ve tamamına yakınında damar hasarı görülmektedir. Tip 2 DM'nin komplikasyonları iki grupta incelenmektedir (30):

A. Akut (metabolik) komplikasyonlar

- Hiperosmolar non-ketotik koma
- Diyabetik ketoasidoz
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

B. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar

1. Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

2. Makrovasküler komplikasyonlar

- Koroner arter hastalığı (KAH)
- Periferik damar hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

3. Diğer kronik komplikasyonlar

- Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)
- Genitoüriner (üropati, cinsel işlev bozukluğu)

- Dermatolojik
- Enfeksiyöz
- Katarakt
- Glokom

2.2. KRONİK KOMPLİKASYONLAR

Kronik hiperglisemi diyabetik komplikasyonların gelişmesinde önemli rol oynamakla birlikte, hangi mekanizma ile hücre ve organ disfonksiyonuna neden olduğu net bilinmemektedir (30). Birçok organ ve sistemi etkileyen bu komplikasyonlar temel olarak iki ana grupta incelenir.

2.2.1. Mikrovasküler komplikasyonlar

2.2.1.1. Nefropati

Diyabetik nefropati diyabetli hastalarda en önemli mortalite sebeplerinden biridir. Nefropatinin en önemli sonucu son dönem böbrek yetmezliğidir. Gelişmiş ülkelerdeki son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebi diyabetik nefropatidir (31). Nefropatide ilk bulgu mikroalbuminüridir. 3-6 ay ara ile yapılan iki ölçümde 24 saatlik idrarda albümin atılımının 30- 299 miligram olması ile tanı konmaktadır (32). Diyabetik nefropatide komplikasyonlar hiperglisemi ile ilişkilendirilse de mekanizmalar net ortaya konamamıştır. Yine de büyüme faktörü, nitrik oksit, anjiyotensin-2, endotelin gibi faktörlerin etkileşimi, renal mikrosirkülasyondaki değişiklikler, glomerüllerdeki yapısal değişiklikler, bazal membran kalınlaşması ve mezengial genişleme gibi faktörlerle ilgili olduğu gösterilmiştir. Hiperglisemi ile birlikte glomerüler kapiller plazma akım hızı ve sistolik basıncın artması sonucu hiperfiltrasyon artar (30).

Diyabetik nefropati kliniği hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir. Korunma ve tedavide glisemi kontrolü, optimal kan basıncı kontrolü önemlidir. Mikroalbuminürisi olmayan ve kan basıncı normal hastada nefropatiden primer korunma amacı ile ACE-İ (Angiotensin Converting Enzyme İnhibitörü) veya ARB (Angiotensin Reseptör Blokörü) kullanılması

önerilmemektedir. Albümin/kreatinin oranı ≥ 300 mg/g ise ACE-İ veya ARB verilmelidir (33).

2.2.1.2. Retinopati

Diyabetik retinopati erişkin yaştaki görme kaybının en sık sebebi ve en önemli körlük nedenidir. Bu nedenle Tip 2 diyabetli hastalarda tanı anında retinopati taraması yapılmalıdır. Diyabetik retinopatide görme kaybı makula ödeme, hemorajik nedenlere, neovasküler glokoma ve retina dekolmanına sekonder gelişebilir (34). Patogeneizde multifaktoriyel olmakla birlikte kronik hiperglisemi primer rol oynamaktadır (35). Kötü glisemik kontrol, diyabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, kötü lipid profili ve anemi retinopatinin gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir. Başlıca nonproliferatif ve proliferatif retinopati olarak sınıflandırılabilir (36).

Diyabetik retinopati tanısında floresan anjiyografi en hassas yöntemdir. Medikal tedavi kan glukozunun kontrolü ile kısıtlıdır. Hipertansiyon varsa agresif olarak tedavi edilmelidir. Retinal fotokoagülasyon en çok uygulanan tedavi yöntemidir (37). Başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Tanıda muayene bulguları normale 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normale takip aralıkları iki yıla çıkarılabilir (38). Diyabetik retinopatinin ana tedavisi diyabetin her yönüyle optimal tedavisidir. Glisemi regülasyonu ile retinopatinin engellenmesi, ilerlemesinin geciktirilmesi mümkündür (39).

2.2.1.3. Nöropati

Diyabetik nöropati diyabetli hastaların yaşam kalitesini azaltan önemli bir komplikasyondur. Yüksek morbidite ve mortalite ile seyreder. Nöropati gelişiminde etkili faktörler: diyabet süresi, HbA1c düzeyi, sigara ve erkek cinsiyetidir. Diyabetik nöropati proksimal-distal sinirlerin, duyu, motor ve otonom sinirlerin farklı şekillerde etkilenmesi ile heterojen bir klinik tablo oluşturur (40,41). Tip 2 diyabette en sık görülen nöropati özellikle alt ekstremiteleri etkileyen, periferik, simetrik, sensöryel polinöropatidir. En sık görülen semptomlar, karıncalanma, uyuşma, özellikle geceleri artan yanmalardır.

Nöropati gelişimine lipotoksisite ve yüksek kan şekeri toksisitesinin neden olduğu düşünülmektedir. Periferik vasküler hastalığın da periferik nöropati patofizyolojisinde önemli bir etken olduğu bilinmektedir. Ayrıca hipertansiyon, nöropati gelişimini hızlandırabilmektedir (30). Diyabet komplikasyonlarının oluşumunda rol alan faktörler nöropatinin oluşumunda da etkili olup artmış poliyol yolağı aktivitesi, glikolizasyon ürünlerinin aktivitesi ile sinir lifleri tahrip olmaktadır. Oksidatif stresin de etkili bir faktör olduğunu gösteren çalışmalar vardır (42).

Diyabetik periferik nöropati, kafa çifti tutulumu ya da periferik sinir tutulumunu sonucu diplopi, Bell paralizi, distal duyu kaybı, motor kayıp, dizestesi, radiküler ağrı şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Otonom nöropati ise kardiyovasküler, intestinal sistem, üriner sistem, sudomotor sistem ile ilgili semptomlara neden olabilmektedir. Taşikardi, ortostatik hipotansiyon, mesane boşalmasında gecikme, impotans, dışkılama alışkanlığında değişiklik, gastrik boşalma zamanının uzaması ve hiperhidroz sık görülen otonomik nöropati semptomlarıdır. Otonom nöropati, hipoglisemi gelişim semptomlarını maskeleyebilir. Bu, otonom nöropati gelişen hastalarda hipoglisemiye yanıt olarak yetersiz glukagon ve adrenerjik deşarj olması nedeniyledir (30).

ADA, nöropati için Tip 2 DM tanılı hastaların yıllık olarak taranmasını önermektedir. Nöropati taraması fizik muayenenin yanında 10-g bası yapan monofilament ve diyapazon gibi basit klinik testlerle yapılmalıdır (43).

2.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diabetes mellitusta serebrovasküler hastalıklar, periferik damar hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere 3 tip makrovasküler komplikasyon izlenir (42).

Kardiyovasküler hastalıklar

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabette görülen kardiyovasküler hastalıkların başında; hipertansiyon, miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığı(KAH), kalp yetmezliği, kardiyomiyopati gelir. Tip 2 diyabetlilerde KAH riski diyabetik olmayanlara göre 2-

4 kat daha yüksektir. Diyabetiklerde kalp yetmezliğinin prognozu diyabetik olmayanlara göre daha kötüdür (42).

Diyabetli hastalarda trombosit adezyon ve agregasyonu artar, fibrinoliz aktivitesi azalır, kan vizkozitesi artar. Ayrıca diyabetli hastada kontrolsüz hiperglisemiye bağlı insülin yokluğunda arter çeperinden mukopolisakkarit sentezi artar ve aterosjenik lipid profili oluşur. Sonuç olarak diyabetli hastalarda tromboza eğilim oluşur (44).

Diyabet, KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür (42). Aşağıdaki özelliklere sahip diyabetik bireyler KAH açısından yüksek riskli kabul edilmelidir (45):

-Yaş \geq 45 erkek, yaş \geq 50 kadın

-Yaş $<$ 45 erkek, yaş $<$ 50 kadın olup aşağıdaki durumlardan en az birinin olması

*Makrovasküler hastalık (sessiz MI, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, SVO)

*Mikrovasküler hastalık (özellikle retinopati ve nefropati)

*KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörünün olması (ailede erken koroner olay, birinci derece akrabada SVO)

*Tek bir risk faktörünün aşırı derecede olması (LDL $>$ 200 mg/dl, KB $>$ 180 mmHg)

*Diyabet süresi uzun($>$ 15 yıl) ve 40 yaş üstü diyabetikler

Diyabetik hastalarda, KAH için tarama istirahat elektrokardiyografisi ile yapılmalıdır. Semptomları veya diğer eşlik eden hastalıkları olan kişilerde stres testi yapılmalıdır. Stres testinde iskemi saptanan ya da semptomları ortaya çıkan hastalar kardioloğa sevk edilmelidir (46,47).

Periferik arter hastalığı

Diyabetli hastalarda periferik arter hastalığı(PAH) nondiyabetiklere göre daha erken yaşta başlar ve daha kötü seyirlidir. PAH olan semptomatik hastaların %20'sinde diyabet hastalığı mevcuttur. Semptomatik olmayan periferik arter hastalığına sahip hastalar da eklenince bu oran çok daha fazladır (48). PAH olma riskini kolaylaştıran diyabet dışında sebepler; ileri yaş, eşlik eden hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımınıdır (49).

PAH da en belirgin semptom ağrıdır. Bu ağrı hareket ile artarken istirahatte azalır (kladikasyo intermitant). Periferik arter hastalığında bir diğer semptom da kramplardır. Fizik muayenede deride incelme, soluk ve parlak cilt görülebilir. Arteriyel nabızlar zayıflayabilir yada hiç alınmayabilir (42).

Tanı Doppler ultrasonografi (USG) ile konabilirse de tıkanıklığın yeri ve derecesi için en iyi yöntem arteriografidir. Tedavide medikal tedavinin rolü yoktur, stent ve greft uygulamaları tercih edilir (42).

Serebrovasküler hastalık

Serebrovasküler hastalıklar diyabetlilerde normal popülasyona göre daha sık görülür ve daha ağır seyreder. Diyabetli hastalarda serebrovasküler hastalıklarda daha fazla sekel kalır. Diyabetlilerde trombosit adezyon ve agregasyonu artar, fibrinojen düzeyi yükselir ve kan vizkozitesi artar. Bu durum diyabetlilerde tromboza eğilim yaratır. Diyabetli hastalarda trombotik inme riski 2-6 kat artmıştır. Kanama tipinde inmeler diyabetli hastalarda nadiren görülür. Diyabetik hastaların %25 'i serebrovasküler hastalıklardan ölmektedir. İleri yaş, ateroskleroz, hiperlipidemi, kardiyak hastalık varlığı serebrovasküler hastalık riskini artırabilir (50).

2.3. GASTROİNTESTİNAL OTONOM NÖROPATİ

Uzun süreli tip 1 veya tip 2 Diabetes Mellitus (DM) tanısı olan hastalarda kolinerjik, noradrenerjik ve peptiderjik (pankreatikpolipeptid, substance P vb.) sistemleri içeren otonom disfonksiyon belirtileri gelişebilir. DM ilişkili otonom

nöropati kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner, sudomotor ve metabolik sistemler dahil pek çok sistemi içerebilir (51).

Kliniğe en fazla yansıyan sorunlardan biri olan gastrointestinal nöropati ciddi bir morbidite nedeni olup kan şekerinde dalgalanmalara ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olabilir. Bu yüzden açıklanamayan gastrointestinal semptomları olan her diyabetik hastada akla gelmelidir (52). Gastrointestinal otonom nöropati kendini farklı şekillerde gösterir. Mide boşalmasında gecikme (gastroparezi), yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı, kusma (motilite azalması), alınan gıdaların emiliminin gecikmesi, konstipasyon (kolon atonisi), gece diyareleri, kolesistit ve safra çamuru (safra kesesi atonisi) bu sorunların başında gelenlerdir (53-56).

2.3.1. Gastrointestinal Reflü Hastalığı (GER)

Diyabetik hastaların yaklaşık %50'sinde bir çeşit özofagus motilite bozukluğu vardır (55). DM hastalarında gastrointestinal sistem (GIS) otonom nöropatisi; azalmış alt özofagiyal sfinkter basıncı, hiperglisemiye bağlı artmış LES gevşekliği, tubuler özofagusun bozulmuş klirens fonksiyonu ve uzamış gastrik boşalma yoluyla GER'ye sebep olur (57).

GER, hastalarda kendini yanma ve regürjitasyonla gösterir ancak bronkospazm, larenjit ve kronik öksürük şeklinde de görülebilir. Disfaji nadirdir. Tanı klinik bulgulara dayanarak konur. Gerektiğinde üst GIS endoskopisi yapılabilir. GER medikal veya cerrahi olarak tedavi edilebilen bir durumdur. En fazla kullanılan ajanlar proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör blokerleri, antasidler ve aljinatlardır. Kilo verme, sağlıklı beslenme ve belli besinlerden kaçınılması (kafein, çikolata, yağlı ve baharatlı yiyecekler gibi), sigaranın bırakılması, yüksek yastıkla yatılması şeklinde yaşam tarzı değişiklikleri de önerilmelidir (58-60).

2.3.2. Gastroparezi

Gastroparezi; mekanik bir obstrüksiyon olmaksızın uzamış mide boşalmasını tanımlar ve bulantı, kusma, erken doyma, şişkinlik-gaz, üst kadranda olan karın ağrısı şeklinde kendini gösterir. Sebebi gastrik fonksiyonların nöral kontrolünün bozulmasıdır. Anormal myenterik nörotransmisyon, nitrik oksit içeren inhibitör

sinirlerin bozulması, pacemaker Cajal interstisyel hücrelerin hasarı, düz kas disfonksiyonu öne sürülen oluşum mekanizmalarıdır (61). Motilin ve ghrelin gibi hormonların sekresyonunda değişiklikler de bu duruma katkı sağlar. Bu anormallikler korpusun aşırı relaksasyonuna, antrumda hipomotiliteye, antrum-duodenum-pilor desenkronizasyonuna ve anormal duodenal motiliteye sebep olur (62).

Gastroparezi semptomları veya tedaviye rağmen regüle edilemeyen kan şekeri düzeyleri bulununca tanı açısından şüphelenmek gereklidir. Tanı sıklıkla; obstrüksiyon olmadığı ispatlanmış (endoskopi, BT, MR ile) hastalarda sintigrafi ile konur (63). Tedavi; kan şekeri regülasyonu, diyet modifikasyonu (lif ve yağ oranının azaltılması), semptomatik hastalarda antiemetik (antihistaminikler, fenotiyazinler, 5HT3 antagonistleri) ajanların kullanımınıdır (53).

2.3.3. Diyabetik Diyare

Diyabet ile ilişkili enteropatili hastalar diyare, kabızlık veya fekal inkontinans ile başvurabilirler. Enteropati gelişim mekanizması, diyabetin üst GİS tutulumu ile benzerdir (64). Otonom nöropatiye bağlı miyenterik sinir pleksusundaki hasar ve intestinal kas tabakalarındaki fibroza bağlı olarak bağırsak içeriğinin stazı meydana gelir. Azalmış bağırsak motilitesi sonucunda kabızlık ve bazen de taşma inkontinansı oluşur. İnce bağırsaklardaki bakteriyel aşırı çoğalma sonucu diyare meydana gelir ki bu da bağırsaklarda oluşan stazın sonucudur. Tekrarlayan kabızlık ve diyare atakları diyabetik enteropatinin en yaygın semptomlarıdır. Diyare tipik olarak ağrısızdır, fekal inkontinansla ilişkili olabilir ve gündüz olabilmekle beraber daha çok geceleri meydana gelir (65).

Tanı diğer kronik diyare sebeplerinin ekartasyonu ve diyabetik diyarenin altta yatan sebebinin belirlenmesiyle konur. Tedavide öncelikle sıvı elektrolit dengesinin sağlanması gerekir. Glisemik kontrol ve nutrisyonel eksikliklerin yerine konması bunu takip etmelidir (66). Gereğinde antidiyareik semptomatik tedaviler(loperamid, kodein, difenoksilat) kullanılabilir. Altta yatan sebebin tedavisi esastır (67).

2.3.4. Tanı Yöntemleri

Genel olarak GIS motilite bozukluklarının tanısı için kullanılan yöntemler: Gastrointestinal motilitenin sintigrafik değerlendirmesi (gastrik boşalma, incebarsak ve kolon motilitesinin sintigrafik değerlendirmesi) , radyo-opak belirteçler (mide boşalması ve kolonik transit ölçümü), gastrik boşalma nefes testi (sintigrafik bulgularla korele, non-invaziv metod), wireless motilite kapsülünü (sindirilmeyen, tek kullanımlık kapsülle gastrik boşalma, ince bağırsak ve kolonik transit zamanı ölçümü) içerir (68).

2.3.5. Tedavi Yöntemleri

Genel olarak GIS motilite bozukluklarının tedavi yöntemleri: Gastroparezi: Diyet tedavisi (az ve sık beslenme, fazla yağ ve lif içeriğinden kaçınmak), ilaç tedavisi (metoklopramid, domperidon, eritromisin gibi ilaçlar önerilmekle beraber bu ajanlarla ilgili çalışmalar eski, kısa süreli, kısıtlı sayıda hastada denenmiş, modern standartlara pek uymayan kanıtlara dayanmaktadır), gastrointestinal stimülasyon (refrakter semptomlu hastalarda FDA onaylıdır, gastroparezili hastaların bulantı-kusmalarında en etkili yöntemdir). Konstipasyon: Laksatifler, Prucalopride, Linaclotide, Pyridostigmine. Diyare: Loperamide, antibiyoterapi. Karın ağrısı: Antidepresanlar, şeklindedir (69).

2.4. İNTESTİNAL MİKROBİYOTA VE ENDOTOKSİN

2.4.1. İntestinal Mikrobiyota Tanımı

Mikrobiyota; insanlarla birlikte yaşayan özel türlerin tamamını, mikrobiyom ise insanlarla kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların taşıdıkları genleri ifade etmektedir (70). İnsan vücudunda birçok organ ve dokuda kolonize olmuş toplam 10^{14} mikroorganizma olduğu tahmin edilmektedir. Bu mikroorganizmaların büyük çoğunluğunu bakteriler, virüsler, funguslar oluşturmaktadır. İnsan mikrobiyotasının büyük kısmı başta gastrointestinal sistem olmak üzere deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmuştur. Gastrointestinal sistem içerdiği zengin besin öğeleri ile kolonizasyon için en uygun ortamı sunmaktadır. Bu nedenle kolon, vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'inden fazlasını barındırmaktadır (71).

Gastrointestinal sistem mikrobiyotasında; anaerob, fakültatif anaerob, aerob bakteriler bulunmaktadır. Ancak intestinal mikrobiyotanın en önemli kısmını başta Bacteroides ve Firmicutes'ların yer aldığı anaerob bakteriler oluşturur (72). Fیزیyolojik koşullarda bağırsak mikrobiyotasında son derece dinamik bir denge söz konusudur. Günlük diyet ve çevre değişiklikleri ile mikrobiyotada kısa süreli değişiklikler gözlenebildiği gibi, yaşlanmayla birlikte uzun süreli ve kalıcı değişiklikler meydana gelebilir. Özellikle diyet alışkanlığı gastrointestinal sistem mikrobiyotasını etkileyen majör faktörlerden birisidir (73).

2.4.2. Mikrobiyota İçeriğini Etkileyen Faktörler

Maternal kolonizasyon

Doğum şekli steril barsaklara sahip olan yeni doğanın mikrobiyota içeriğini etkilemektedir. Doğum, eğer vajinal yolla gerçekleşirse yenidoğan mikrobiyotası annenin vajen ve kolon mikrobiyotası ile kolonize olmaya başlamaktadır. Doğum, eğer sezaryen ile gerçekleşirse yeni doğan mikrobiyotasının deri mikroorganizmalarına benzer şekilde kolonize olduğu bulunmuştur (74).

Yaş

Yapılan çalışmalar sonucunda erişkin dönemde mikrobiyota içeriğinin sabit kaldığı bulunmuştur. Yaşlanmayla birlikte intestinal mikrobiyota içeriğinin değiştiği ve mikrobiyal çeşitlilikte azalmalar olduğu görülmüştür (75).

Diyet

Beslenme şekli barsak mikrobiyota içeriği ve çeşitliliğine katkıda bulunan ana etmenlerden biridir. Karbonhidratlardan zengin beslenme, yüksek yağ içeren diyet tüketimi mikrobiyotada belirgin değişikliklere yol açmaktadır (76). Yüksek yağlı diyet tüketimi sonrasında barsak mikrobiyotasında gram negatif türü bakteri oranı artmakta ve lipopolisakkarit üretim mekanizması tetiklenmektedir (77).

Çevresel temaslar ve antimikrobiyal tedaviler

Çevresel faktörler, mikrobiyota kompozisyonuna etki eden diğer bir faktördür. Aşılama, dezenfektan ürünlerinin yoğun kullanımı, stres gibi çevresel nedenler mikrobiyota içeriğini kalıcı olarak etkilemektedir (78). Antimikrobiyal

tedavi için uygulanan yoğun antibiyotik tedavisi ise safra asitlerinin metabolizmasına etki ederek, eikozanoid ve steroid hormon sentezini değiştirerek mikrobiyota içeriğini büyük ölçüde değiştirmektedir (79).

2.4.3. İntestinal Mikrobiyotanın İşlevleri

Simbiyotik açıdan incelediğimizde mikrobiyotaya ait canlıların görevi birbirlerinin hayatta kalmalarını ve türlerinin devam etmesini sağlamaktır. Bu simbiyotik ilişkinin yanı sıra insan vücudunda intestinal mikrobiyotanın birçok metabolik olayda ve immün sistem fonksiyonlarında önemli işlevleri bulunmaktadır (80).

Metabolik aktivitelere etkileri

İntestinal mikrobiyota K₂, B₁, B₃, B₆, B₁₂, folik asit ve pantotenik asitin sentezinde görev almaktadır. Aminoasitlerden lizin, fenilalenin ve metioninin sentezini yapmaktadır. Makrobesin öğelerinden yağ ve karbonhidratların sindirimine katkı sağlamaktadır. Kısa zincirli yağ asitlerinin parçalanmasında ve linoleik asidin konjugasyonunda rol oynamaktadır (81).

İmmün sisteme etkileri

Mikrobiyota patojen mikroorganizmaların vücuda girişini önleme görevi yapmaktadır. Patojen ve fırsatçı mikroorganizmalarla yarışarak bu mikroorganizmaların artmasını önlemektedir. İntestinal mikrobiyota patojen mikroorganizmalara karşı salgıladığı toksinlerle de koruma sağlamaktadır (81).

Gastrointestinal epitelin ve peristaltizmin matürasyonu üzerine etkileri

İntestinal epitelin beslenmesinde ve intestinal sistemin gelişiminde ajiogenezin indüklenmesinde rol alarak doğumdan itibaren intestinal sistemin epitelizasyonunda ve fonksiyonel maturasyonunda görev alırlar (82).

Genetik etkileri

İnsan vücudunda bulunan genlerin ve mikrobiyotadaki mikroorganizmalara ait olan genlerin bir araya gelmesiyle insan vücudunun metabolik fonksiyonlarının kapasitesi genişlemektedir (83).

İntestinal mikrobiyotanın, gastrointestinal sistem epitelinin matürasyonu ve bağırsak peristaltizmi gelişimi üzerine etkileri göz önünde bulundurulduğunda, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi inflamasyon ile seyreden ve irritabl bağırsak hastalığı gibi motilite ile ilişkili hastalıkların patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (84-86). Ancak intestinal mikrobiyota; inflamasyon, immün sistem, beslenme ve hatta endokrin sistem ile olan sıkı ilişkileri nedeniyle, gastrointestinal sistem dışında da şaşırtıcı sayıda hastalığın patogenezinde etkilidir (84).

Beslenme ve metabolizma üzerine olan etkileri nedeniyle başta obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet olmak üzere, özellikle çocuklarda yapılan çalışmalarda atopik dermatit ve birçok alerjik hastalıkta karşımıza çıkmaktadır. Diğer yandan, intestinal mikrobiyotanın inflamasyon kaskadıyla olan yakın ilişkisi, romatoid artrit gibi otoinflamatuvar hastalıklarda da bağırsak mikroorganizmalarının etkili olmasına neden olmaktadır. Görüldüğü üzere intestinal mikrobiyota söz konusu olduğunda otizmden başlayarak, fibromiyaljiye kadar uzanan çok geniş bir hastalık spektrumunda bağırsak mikroorganizmalarından bahsetmek mümkündür (84,87,88).

2.4.4. Endotoksin

1800' lü yılların sonunda Richard Pfeiffer tarafından ilk kez gram negatif bakterilerin enfeksiyöz etkilerinden endotoksinin sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Endotoksini önce A. Boivin ve L. Messrobeanu, sonrasında W.T. Morgan ve W.T. Goebel 1935 yılında ilk kez izole etmiş, bununla birlikte endotoksin yapısının bakteriyel hücre dışı membranın makromolekülleri olan polisakkarid, lipid ve protein komplekslerinden oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Bu bulgulardan yaklaşık 20 yıl sonra 1952'de O. Westphal ve arkadaşları endotoksinin protein içermeyen LPS yapıda olduğunu bildirmişlerdir. Sonra bu LPS'nin birbirine kovalent bağ ile bağlı lipid ve karbonhidrattan oluştuğu, daha sonra ise lipid kısmını yani lipid A'yı ayrıştırılarak bu yapının endotoksisite için gerekli temel yapı olduğu gösterilmiştir (89).

Son zamanlarda endotoksin terimi hücre ilişkili bakteriyel toksin anlamında kullanılmaktadır. Endotoksin ve lipopolisakkarit (LPS) terimleri pratik kullanımda ve literatürde sıklıkla eş anlamlı olarak kabul edilir. Bazı çalışmalar bakteriyel

endotoksinlerin bazılarının gram pozitif hücre duvarına bağlı lipoteikoik asit (LTA) ve peptidoglikan (Pep G)' dan orijin aldıklarını bildirirse de aslında bakteriyel endotoksinlerin büyük çoğunluğu gram negatif hücre duvarına bağlı LPS'den orijin almıştır (90,91).

Bakteriyel endotoksinin metabolizma üzerindeki etkisi yaklaşık yüz yıldır araştırılmaktadır (92-94). İlk çalışmalar ölümcül endotoksin dozlarının metabolizma üzerindeki etkilerini araştırırken, daha sonraki çalışmalar ölümcül olmayan konsantrasyonlarla benzer metabolik sonuçları keşfetmek için geliştirilmiştir (92,95,96). Daha yakın zamanlarda, kronik olarak yükselmiş plazma LPS' nin, septik koşullardakinden 10-50 kat daha düşük seviyelerde metabolizma üzerindeki etkisi karakterize edilmiş ve "metabolik endotoksemi" olarak adlandırılmıştır (77,92).

LPS gram negatif bakterilerin hücre duvarının dış membranının dış yüzeyinde bulunan bir glikolipittir (97). Lipopolisakkarid, tipik olarak lipid A olarak bilinen bir hidrofobik alan (veya endotoksin), sabit bir oligosakkarit ve bir distal polisakkarit (buna O-antijeni de denir) içerir (98). Endotoksinlerin 200.000 ila 1.000.000 Da arasında değişen bir molekül ağırlığı mevcuttur ve 100° C dereceye kadar termostabil kalabilirler. Bahsettiğimiz üzere endotoksin ve LPS terim olarak birbiri yerine kullanılabilir ancak endotoksin terimi daha çok biyolojik aktiviteyi vurgularken, LPS terimi ise molekülün kimyasal yapı ve bileşimini ifade eder (99).

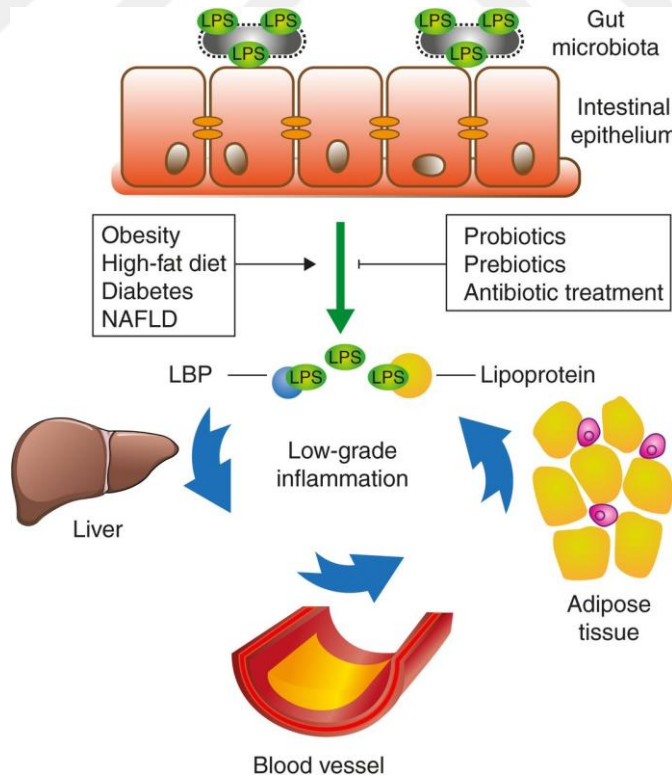
Bağırsak epiteli LPS emilimini engelleyen etkili bir bariyerdir ancak obezite, diyabetes mellitus, yüksek yağlı diyet ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gibi patolojiler bağırsak geçirgenliğini artırarak LPS' in plazma seviyesinde artışa neden olurlar. Probiyotikler, prebiyotikler ve uygun antibiyotik tedavisi LPS emilimini ve plazma seviyelerini azaltabilir (100).

Fizyolojik koşullarda bağırsak epiteli, LPS translokasyonunu önlemek için bariyer görevi görür ancak bazı endojen ve ekzojen faktörler bu koruyucu fonksiyonu değiştirir. Kilo artışı daha yüksek bir bağırsak geçirgenliği ve dolaşımdaki hafifçe artmış LPS seviyelerine sistemik olarak maruz kalma ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek yağlı bir diyetin bağırsak epiteli boyunca LPS absorpsiyonunu artırdığı ve plazma

seviyelerini metabolik endotoksemi eşiği olarak tanımlanan değere yani bazalin 2-3 kat üzerine çıkardığı görülmüştür (101,102).

LPS emiliminde iki mekanizma söz konusudur. Bunlardan biri epitelyal hücrelerde şilomikron oluşumunun LPS emilimini artırdığı yönündedir. Diğer mekanizma ise enterositlerin TLR-4' ü kullanarak LPS emilimini artırmasıdır (74). Ayrıca flora bakterilerinin konak epitel hücrelerinde, bariyer fonksiyonunda görev alan bazı genleri etkilediği düşünülmektedir. Örnek olarak bazı hayvan deneyleri yüksek yağlı diyetin intestinal mikrobiyotayı etkilediğini, zonula okludens-1 ve oklizin genlerini azaltarak bariyer fonksiyonunu bozduğunu göstermiştir (102,103).

LPS' nin çeşitli serum lipoprotein sınıflarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Normal bir durumda HDL' nin LPS' nin detoksifikasyonunda ana faktör olduğu düşünülmektedir. LPS hücre duvarından salındıktan sonra kanda lipoprotein ve LPS bağlayıcı protein (LBP) ile taşınır. Karaciğer, yağ dokusu, endotel gibi dokularda subklinik inflamasyona neden olur, HDL ve son olarak karaciğer tarafından elimine edilip safra ile atılır (104). (Şekil-1)



Şekil 1: LPS emilimi, plazmada taşınması ve hedef dokulardaki etkileri (100)

LPS için hedef dokular yağ dokusu, karaciğer ve endoteldir. LPS, bu dokuların plazma membranında bulunan TLR-4' e bağlanır. TLR-4 kupffer hücreleri, monosit, makrofaj gibi immün sistem hücrelerinin ve endotel hücreleri, adiposit, hepatosit gibi immün sisteme ait olmayan hücrelerin plazma membranında bulunur. LPS, TLR-4'e bağlandığında birçok pro-ve anti-inflamatuar yol izleyen iyi tanımlanmış bir sinyalleme kaskadını başlatır (92).

TLR-4 için asıl ligand gram negatif bakterilerde bulunana LPS' dir. LPS ile TLR-4 arasındaki etkileşim LPS bağlayıcı protein (LBP), CD14 ve myeloid farklılaşma faktörü-2 (MD-2) olarak adlandırılan bir molekülün oluşturduğu komplekste meydana gelir (105). Yapılan çalışmalarda optimal molekül tanıma için bu moleküllerin her biriyle LPS' nin ardışık etkileşimlerinin gerekli olduğu ileri sürülmüştür (105,106). LPS, önce LBP tarafından opsonize edilir ve daha sonra CD14 molekülüne aktarılır. Bu LPS-CD14 kompleksi ayrıca TLR-4'e bağlı hücre uyarımı üreten bir LPS-MD-2 kompleksi oluşturabilmek için MD-2 tarafından tanınmaktadır. MD-2 LPS' yi CD14'ten TLR-4 aktarmada gereklidir. MD-2 ayrıca LPS'nin biyolojik etkilerinin çoğundan sorumlu olan lipid A yapısını ayırt etmede de önemli rol oynamaktadır (105).

TLR-2/TLR-1 veya TLR-2/TLR-6 heterodimerinin veya TLR-4 homodimerinin ligandları ile etkileşimi intrasellüler sinyal yollarının aktivasyonuna neden olur. Burada toll benzeri/interlökin-1 reseptörü (TIR), Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88 (MyD88) ve 'MyD88 Adapter Like' (MAL) moleküllerinin etkileşimi ve IK β kinaz (IKK) kompleksinin aktivasyonu sonucunda 26S proteozomda bulunan NF-K β inhibitörü IK β parçalanır. IK β sitoplazmik konsantrasyonlarının azalması ile NF-K β sitoplazmadan nükleusa girerek, K β genlerini aktive eder. Bu genler arasında proinflamatuar sitokinler, inflammatuar ve immün yanıtın diğer medyatörleri yer almaktadır (107-109).

TLR-4 ilişkili mekanizma alternatif bir yol ile de oluşabilir. Bu yolda Toll/IL1 reseptör (TIR) birimi, diğer TIR ilişkili yapı iskelesi proteinlerinden olan IFN-B (TRIF) ve TRIF ilişkili adaptör molekülü (TRAM) indüksiyonu yapar ve bu da interferon düzenleyici faktör-3 (IRF-3) dimerizasyonu ve aktivasyonuna neden

olur. Sonuç olarak interferon-gama gibi IRF-3 bağımlı genlerin transkripsiyonu gerçekleşir (107,110).

Sağlıklı insanların kanında ölçülebilir düzeylerde LPS'ye rastlanılmaktadır. Bu durum LPS'nin devamlı olarak az miktarda bağırsaktan emildiğini göstermektedir (111). İntestinal bakterilerin kolonizasyonundaki artış ve intestinal mikrobiyotanın değişimi sonucu LPS kan dolaşımına daha çok miktarda geçer ve metabolik endotoksemi diye adlandırılan kronik düşük dereceli inflamasyona yol açar (112).

Proinflamatuvar sitokinler, önce insülin direnciyle sonra diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıkların patofizyolojisi ve progresyonuyla ilişkilendirilmiştir (112). Bu nedenle intestinal mikrobiyotada üretilen endotoksinin başlattığı ardışık etkileşimler ile ortaya çıkan bu metabolik endotoksemnin, Tip 2 Diyabetes Mellitus' un patofizyolojisi ve progresyonunda rol aldığı düşünülmektedir.

2.4.5. Metabolik Endotoksemi ve Diabetes Mellitus

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde metabolik hastalık prevalansında artış görülmüştür. Enerji alımındaki artış ve fiziksel aktivitenin azalması gibi çevresel faktörler, metabolik hastalık prevalansındaki muazzam artışın nedeni olarak düşünülmüştür. Ancak enerji alımının artmadığı ve fiziksel aktivitenin azalmadığı durumlarda da prevalans katlanarak büyümeye devam eder, dolayısıyla bu büyüme nedenleri araştırılırken bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler de dahil olmak üzere diğer çevresel faktörler de hesaba katılmalıdır (113). Bu metabolik hastalıklardan olan Tip 2 DM ve obezitenin ortak özelliklerinden biri de karaciğer, yağ dokusu ve kaslar gibi metabolizmanın düzenlenmesinde yer alan dokularda tanımlanan düşük dereceli bir inflamasyonun varlığıdır (113,114).

Obezite, Tip 2 Diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar artmış metabolik risk ile bağdaştırılır. Bu artmış olan metabolik risk ise subklinik inflamasyon ile ilişkilidir; birçok çalışma, IL-6 ve TNF-a gibi proinflamatuvar adipositokin düzeylerinin T2DM ve obezite tanılı hastalarda arttığını göstermektedir (115-117).

T2DM' de proinflamatuvar sitokin salınımının potansiyel yollarından biri immün sistemin aktivasyonu olabilir. İmmün sistem enfeksiyonlara karşı yanıtı TLR aracılığı ile vermektedir. TLR' lerin aktivasyonu, IL-6, IL-1 ve TNF- α transkripsiyonunu başlatmak için NF-K β ' nin nükleusa translokasyonuna yol açar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda LPS' nin TLR-4 vasıtasıyla IL-6 ve TNF- α salgılanmasını uyardığı gösterilmiştir (115). Bu bulgular, in vitro koşullarda LPS' ye cevap olarak immün sistemin aktivasyonuna işaret eder; ancak bu inflamatuvar cevabın metabolik endotoksemiye neden olan, intestinal mikrobiyotada üretilen dolaşımdaki LPS ile TLR' lerin uyarılması sonucu in vivo da oluşabileceği düşünülmektedir (115).

İnsanlarda intestinal mikrobiyota subklinik inflamasyona neden olan bakteriyel endotoksin için en olası kaynaktır. Sık ve uygun olmayan antibiyotik kullanımı, yüksek yağlı diyet gibi faktörler intestinal mikrobiyotayı değiştirerek bağırsak permeabilitesini artırabilir. Endotoksin/LPS artan geçirgenlik nedeniyle bağırsak dolaşıma daha çok geçer (118). Çocuklukta enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatışlar, yetişkinlikte obezite ve metabolik sendrom riskinde artışa neden olmuştur (118,119). Crohn hastalığı gibi bağırsak inflamasyonu koşullarında viseral yağ birikimi belirgindir (118,120).

Diyabetes mellitus ve insülin direnci, hiperinsülinemi ve hiperglisemi gibi metabolik anormallikler ile artmış bağırsak permeabilitesine ve daha çok LPS absorpsiyonuna dolayısıyla daha yüksek plazma LPS konsantrasyonlarına yol açar. DM' li hastalarda yaygın olarak görülen bağırsak motilitesinde azalma mikrobiyotayı değiştirir bakteriyel kolonizasyonda büyümeyi provoke eder; bağırsak bütünlüğünü bozar ve endotoksemiye artırır. Ayrıca diyabette görülen azalmış HDL konsantrasyonu ve bozulmuş nötrofil fonksiyonu endotoksinin klirensinde düşüklüğe sebep olur. Bu mekanizmaların hepsi birden metabolik endotoksemiye artırır ve DM kontrolünü zorlaştırır (8).

Kısacası intestinal mikrobiyotada bulunan bakterilerden türeyen, biyolojik aktivitesinden endotoksin kısmının sorumlu olduğu LPS; yüksek yağlı diyet, diyabetes mellitus, ve uygunsuz antibiyotik kullanımı gibi nedenlerden dolayı

bağırsaktan plazmaya daha çok emilir ve metabolik endotoksemiye neden olur. Metabolik endotoksemi subklinik inflamasyon yaparak insülin direncinin, dolayısıyla Tip 2 diyabetin etyolojisinde, progresyonunda ve komplikasyonlarının gelişiminde rol oynamaktadır (121). Diyabet, oluşum ve eliminasyon aşamasında bir çok mekanizma ile var olan endotokseminin daha çok artmasına neden olur. Dolayısıyla diyabetin progresyonu hızlanır, kontrolü ve tedavisi zorlaşır (8).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 10.04.2019 - 10.07.2019 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet ve Genel Dahiliye polikliniklerine başvuran, 25-85 yaş arası, çalışma için onamı alınmış, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli olan, son 3 ayda APG, HbA1c, mikroalbüminüri, CRP ve lipid profili bakılmış Tip 2 diyabet tanımlı 80 hasta dahil edildi. Hastalardan 5 cc kan alınıp süratle oda ısısında 3000 devirde santrifüj edildi. Serum örnekleri çalışılmaya kadar hastanemiz biyokimya laboratuvarında -80 derecede muhafaza edildi.

Çalışmamıza 25 yaşından büyük, çalışma için onamı bulunan, çalışmaya gönüllü olan, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli Tip 2 diyabet tanısı olan hastalar dahil edildi. Gebe, akut enfeksiyon, akut vasküler olay, malignite hikayesi olanlar, ileri evre böbrek yetmezliği olanlar, kooperasyon ve oryantasyonu yetersiz hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komisyonu'nun 29.03.2019 tarih ve 1767 numaralı etik kurul onayı ile çalışmaya başlanmış olup, hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, WBC, HGB, PLT, serum APG, HbA1c, ALT, AST, total protein, albümin, CRP, lipid profili ve spot idrarda mikroalbümin düzeyi Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden elde edildi. Kan basıncı ve kalp atım hızı, tek kişi tarafından standardize edilmiş cihazlarla yapılan ölçümlerle belirlendi. Gastrointestinal otonom nöropati varlığı, semptomlara yönelik hasta ve yakınımın verdiği anamnez, fizik muayene ve eski elektromiyografi (EMG) kayıtları ile saptandı.

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapılmış kan sonuçları veri olarak değerlendirmeye alındı. Biyokimya sonuçları en az 8 saatlik gece açlığından sonra sabah alınan kan örneklerine aitti. Hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında muhafaza edilen serum örnekleri ile uygun kit temin edildiğinde endotoksin düzeyi çalışıldı. Numuneler yarışmalı enzim bağlı immün ölçüm yöntemi

ile çalışıldı (abbexa, Cambridge, CB+0EY, UK). Endotoksine spesifik antikor bağı 96 kuyucuğa numuneler pipetlendi. Biotin bağı endotoksin ile bağı olmayan arasında yarışmalı bağlanma gerçekleşti. Bağlanmayanlar yıkandı. Avidin ile bağı horseradish peroksidaz eklendi. İnkübasyondan sonra substrat eklendi. Oluşan renk 450 nm de mikropalak okuyucu tarafından fotometrik olarak okundu.

Endotoksin düzeyini belirtmede kullanılan birimimiz EU/L' dir.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastalara ait demografik veriler Tablo 3'te verilmiştir. Buna göre yaş ortalamaları $62,2 \pm 8,8$ olan 41 kadın, 39 erkek (K/E=1.05) toplam 80 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların ortalama açlık kan şekeri $166,9 \pm 53,5$ mg/dL, ortalama HbA1c değeri $7,9 \pm 1,5$, ortalama CRP düzeyi $4,5 \pm 4,4$ mg/L, ortalama albümin düzeyi $4,2 \pm 0,3$ g/dl, ortalama mikroalbüminüri düzeyi $126,0 \pm 320,9$ mg/g, ortalama endotoksin düzeyi ise $61,8 \pm 44,9$ EU/L olarak saptandı.

Tablo 3: Hastaların demografik ve biyokimyasal verileri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	44.0 - 83.0	62.5	62.2 ± 8.8
Cinsiyet	Kadın		41 51.3%
	Erkek		39 48.8%
WBC	4.9 - 15.4	7.8	7.8 ± 1.9
HGB	7.5 - 18.0	13.1	13.2 ± 1.8
PLT	84.0 - 470.0	240.0	253.5 ± 77.3
Açlık Glukoz	83.0 - 362.0	165.5	166.9 ± 53.5
HbA1C	5.5 - 13.9	7.5	7.9 ± 1.5
Kolesterol	81.0 - 307.0	191.0	189.1 ± 44.4
Trigliserid	46.0 - 456.0	135.0	151.9 ± 84.2
HDL	20.0 - 82.0	47.0	48.2 ± 11.9
LDL	44.0 - 450.0	109.0	117.2 ± 51.7
ALT	5.0 - 162.0	20.0	23.0 ± 18.3
AST	6.0 - 409.0	19.0	25.1 ± 43.8
T.Protein	6.1 - 8.2	7.3	7.3 ± 0.4
Albumin	3.1 - 4.9	4.3	4.2 ± 0.3
CRP	0.2 - 19.6	3.0	4.5 ± 4.4
Mikro Albüminüri	0.1 - 1852.9	18.4	126.0 ± 320.9
Endotoksin	0.5 - 294.3	52.2	61.8 ± 44.9

Vaka ve kontrol grubunda hastaların yaşları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda erkek hasta oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4)

Tablo 4: Vaka kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		P		
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan			
Yaş	63,0 ± 8,7		64,5		61,5 ± 8,9	61,0	0,260 ^m
Cinsiyet	Kadın	26	65,0%	15	37,5%	0,014 ^{X²}	
	Erkek	14	35,0%	25	62,5%		

^tt test / ^mMann-whitney u test / ^{X²}Ki-kare test

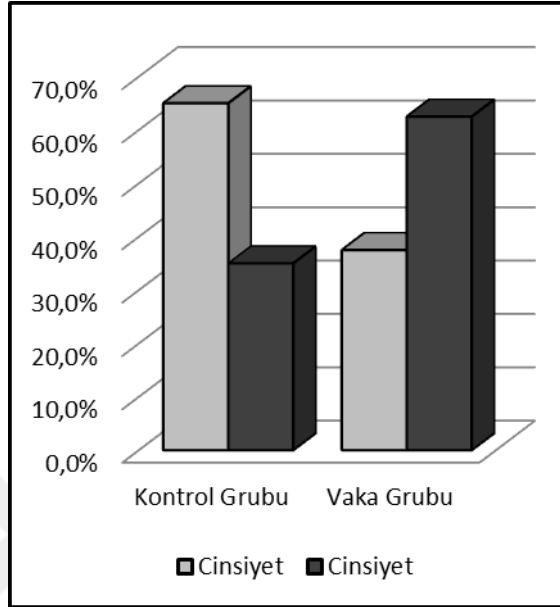
Vaka ve kontrol grubunda WBC değeri, HGB değeri, PLT değeri, açlık glukoz değeri, HbA1c değeri, trigliserid değeri, ALT değeri, AST değeri, T.protein değeri, CRP değeri, mikroalbümüniri değeri, endotoksin değeri anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5)

Vaka grubunda kolesterol değeri, HDL değeri, LDL değeri, albümin değeri anlamlı (p < 0.05) olarak daha düşüktü. (Tablo 5)

Tablo 5: Vaka kontrol gruplarında hastaların biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

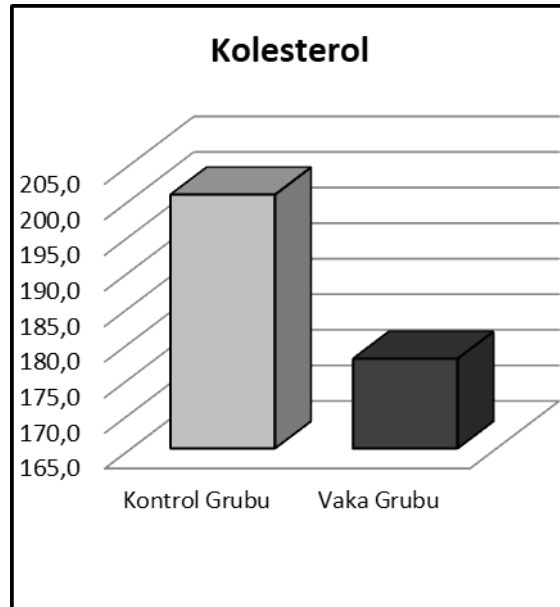
	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		P
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
WBC	7,7 ± 1,6	7,6	8,0 ± 2,1	7,8	0,754 ^m
HGB	13,2 ± 1,4	13,0	13,2 ± 2,1	13,5	0,897 ^t
PLT	259,1 ± 65,2	251,0	247,8 ± 88,2	233,0	0,376 ^m
Açlık Glukoz	169,2 ± 58,1	165,5	164,6 ± 49,1	166,5	0,700 ^t
HbA1C	7,6 ± 1,6	7,2	8,1 ± 1,5	8,3	0,072 ^m
Kolesterol	200,7 ± 41,0	195,5	177,6 ± 45,1	177,0	0,045 ^m
Trigliserid	153,9 ± 86,5	139,0	150,0 ± 82,9	130,0	0,784 ^m
HDL	52,0 ± 11,7	51,5	44,5 ± 11,1	44,0	0,006 ^m
LDL	131,2 ± 61,5	120,5	103,2 ± 35,0	97,5	0,009 ^m
ALT	21,2 ± 9,8	19,5	24,8 ± 24,0	20,0	0,583 ^m
AST	20,1 ± 5,7	19,0	30,0 ± 61,7	20,0	0,487 ^m
T.Protein	7,4 ± 0,4	7,5	7,2 ± 0,4	7,3	0,148 ^m
Albumin	4,3 ± 0,3	4,3	4,2 ± 0,3	4,2	0,017 ^m
CRP	4,5 ± 5,0	2,5	4,4 ± 3,8	3,2	0,479 ^m
Mikro Albümüniri	68,3 ± 150,9	12,2	183,8 ± 423,1	21,4	0,201 ^m
Endotoksin	56,6 ± 30,3	51,0	67,0 ± 55,7	54,2	0,427 ^m

Vaka grubunda erkek hasta oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Şekil-2)



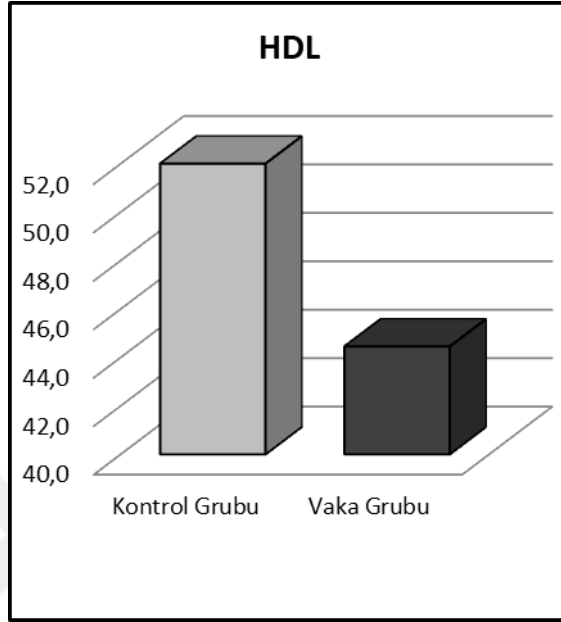
Şekil 2: Çalışma gruplarında cinsiyet dağılımı

Vaka grubunda kolesterol değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Şekil-3)



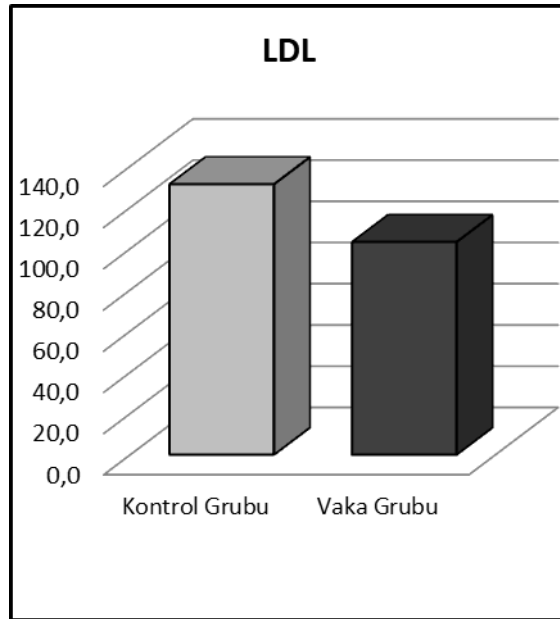
Şekil 3: Çalışma gruplarında kolesterol değeri

Vaka grubunda HDL deęeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha dūşüktü. (Şekil-4)



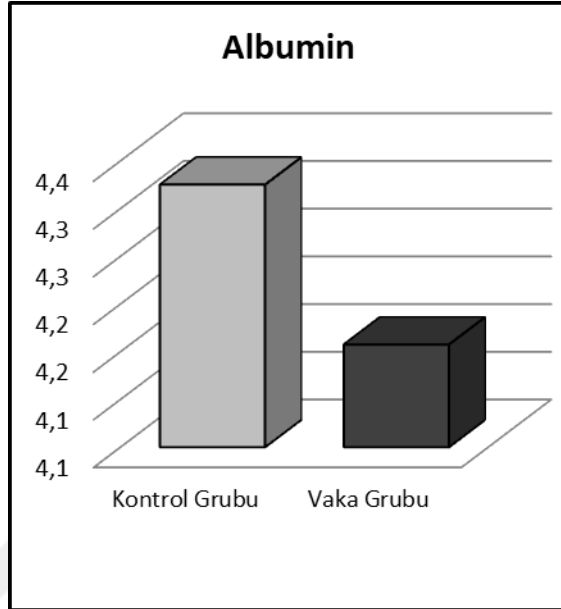
Şekil 4: Çalışma gruplarında HDL değeri

Vaka grubunda LDL deęeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha dūşüktü. (Şekil-5)



Şekil 5: Çalışma gruplarında LDL değeri

Vaka grubunda albümin değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Şekil-6).



Şekil 6: Çalışma gruplarında albümin değeri

Endotoksin değeri ile WBC, HGB, PLT, açlık glukoz, HbA1c, kolesterol, HDL, LDL, ALT, AST, T.Protein, albümin, CRP, mikro albumüniri değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon yoktu (Tablo 6).

Endotoksin değeri ile trigliserid değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlemlendi (Tablo 6).

Tablo 6: Serum endotoksin değeri ile hastaların biyokimyasal verilerinin ilişkisi

		WBC	HGB	PLT	Açlık Glukoz	HbA1C
Endotoksin	r	-0.022	-0.109	-0.132	-0.126	-0.012
	p	0.847	0.337	0.244	0.264	0.913
		Kolesterol	Trigliserid	HDL	LDL	ALT
Endotoksin	r	-0.133	-0.327	0.061	-0.147	0.153
	p	0.239	0.003	0.591	0.194	0.174
		AST	T.Protein	Albumin	CRP	Mikro Albüminiri
Endotoksin	r	0.153	0.126	0.179	0.024	0.105
	p	0.176	0.264	0.113	0.831	0.353

Spearman Korelasyon

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus kronik, ciddi komplikasyonlarla seyreden, erişkin morbidite ve mortalitenin günümüzde önde gelen sebeplerinden birisidir. İnsülin sekresyon bozukluğu ya da rezistansı ile giden ve persistan hiperglisemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Anormal glukoz metabolizmasının sonucu olan glikozilasyon ve hiperlipidemiye ek olarak, persistan hiperglisemik bu durum retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ile KAH gibi makrovasküler komplikasyonlara; bunlar da artmış mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır (122,123).

Kliniğe en fazla yansıyan sorunlardan biri olan gastrointestinal (GI) nöropati ciddi bir morbidite nedeni olup kan şekerinde dalgalanmalara ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olabilmektedir (52). Tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus hastaları üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalardan birinde, Bytzer ve arkadaşları gastrointestinal yolun tüm bölümlerinde görülen semptomların diyabette daha yaygın olduğunu ve orta ila şiddetli yoğunluktaki gastrointestinal semptomların, daha zayıf glisemik kontrol ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (124).

İntestinal mikrobiyotada bulunan bakterilerden türeyen, biyolojik aktivitesinden endotoksin kısmının sorumlu olduğu LPS; yüksek yağlı diyet, diyabetes mellitus, ve uygunsuz antibiyotik kullanımı gibi nedenlerden dolayı bağırsaktan plazmaya daha çok emilir ve metabolik endotoksemiye neden olur. Metabolik endotoksemi subklinik inflamasyon yaparak insülin direncinin, dolayısıyla Tip 2 diyabetin etyolojisinde, progresyonunda ve komplikasyonlarının gelişiminde rol oynamaktadır (121). Biz de bu çalışmamızda serum endotoksin düzeyinin diyabetin gastrointestinal otonom nöropati komplikasyonu ile ve hastaların çeşitli biyokimyasal parametreleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızdaki başlıca bulgular;

- GI otonom nöropati komplikasyonu olan vaka grubunun serum endotoksin düzeyi ile bu komplikasyonu olmayan kontrol grubunun endotoksin düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı,
- Serum endotoksin değeri ile WBC, HGB, PLT, açlık glukoz, HbA1c, kolesterol, HDL, LDL, ALT, AST, T.Protein, albümin, CRP, mikro albumüni değeri arasında anlamlı korelasyon olmadığı,
- Serum endotoksin değeri ile trigliserid değeri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu,
- GI otonom nöropati komplikasyonu olan grubun kolesterol, HDL, LDL, ve albümin değerinin, GI otonom nöropati komplikasyonu olmayan gruptan anlamlı derecede düşük olduğuydu.

Çalışmamızda diyabetik bireylerde endotoksin seviyesi $61,8 \pm 44,9$ EU/L olarak saptandı. Literatür ile karşılaştırıldığında endotoksin ölçüm yöntemi olarak Limulus Amebocyte Lysate (LAL) gibi farklı yöntemlerin kullanıldığı ve diyabetik gruplarda farklı değerlerin ortaya çıktığı görüldü. Biz serum endotoksin seviyesini değerlendirmek için ELISA yöntemini kullandık. Literatür ve bizim çalışmamızdaki diyabetik bireylerin endotoksin seviyelerinin farklı oluşu kullanılan yöntemlerin farklı olmasından, etnik grup farkından ya da beslenme alışkanlıklarının farklı oluşundan kaynaklanıyor olabilir (97,125).

Samson ve arkadaşlarının otonom nöropatisi olan Tip 1 DM tanılı hastalarla yaptıkları çalışmada, hipergliseminin gastrointestinal motor fonksiyonları bozarak mide boşalmasını geciktirdiği gösterilmiştir (126). Zhang ve arkadaşlarının diyabetes mellitus tanılı hastalarda yapmış oldukları başka bir çalışmada ise hipergliseminin

mide boşalmasını yavaşlatmasının yanı sıra özefagus motilitesini de etkilediği ve alt özefagial sfinkterde gevşemeye yol açarak gastroözofageal reflüyü arttırdığı gösterilmiştir (127). Asgharnehzad ve arkadaşları diyabetik ve nondiyabetik hastalarda gastrointestinal semptomları araştırdığı çalışmada, başta konsitipasyon olmak üzere birçok alt GI semptomun kötü glisemik kontrol ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (128). Bizim çalışmamızda, gastrointestinal otonom nöropatisi olan grup ile olmayan grup arasında, açlık plazma glukozu ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Bunun nedeninin de çalışmamıza katılan diyabetik hastaların antidiyabetik tedavi altında olduğunu ve bu nedenle kan glukoz düzeylerinin birbirine yakın olduğunu düşünmekteyiz. Bu hasta grubunun antidiyabetik tedavisinin bir süre kesilmesinin ardından ve daha büyük hasta gruplarıyla yapılan değerlendirme, bulguların güvenilirliğini arttırabilir ve bizi daha anlamlı sonuçlara ulaştırabilir. Ancak etik kaygılar nedeniyle böyle bir uygulama yapılmamıştır.

Monte ve arkadaşları gastrik bypass cerrahisinden sonra insülin direncinin azalmasının ve Tip2 DM' deki gerilemenin altında yatan mekanizmayı endotoksemi ile ilişkili proinflamatuvar medyatörlerin azalmasına bağlamışlardır (129). Creely ve arkadaşları yaptıkları klinik araştırmada diyabetik hastalarda endotoksin seviyesinin normal sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (115). Başka bir çalışmada Pussinen ve arkadaşları diyabet insidansındaki artış ile endotoksin arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada endotoksin seviyelerinin diyabetik hastalarda daha yüksek olduğunu göstermiştir (97). Fakat diyabetik hastaların kendi içinde karşılaştırıldığı bir çalışma olmadığını gördük. Biz bu çalışmamızda Tip 2 DM tanılı hastalar içerisinde gastrointestinal otonom nöropati komplikasyonu olan grup ile bu komplikasyonu olmayan grubu karşılaştırdık. İki grubun serum endotoksin seviyeleri arasında anlamlı bir fark olmadığını tespit ettik.

Çalışmamızda her ne kadar, diyabetin gastrointestinal otonom nöropati komplikasyonu ile serum endotoksin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamasa da bu bağlamda yapılan çalışmaların ilki olması açısından önemlidir.

Van Poelgeest EP ve arkadaşları, endotokseminin immün sistem hücreleri, endotel ve böbrek üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında orta seviyede endotokseminin tübüler düzeyde böbrek hasarı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (130). Başka bir çalışmada ise Nymark ve arkadaşları tip-1 DM tanılı mikroalbuminüri ve makroalbuminüri olan hastaların 6 yıl takip edildiği çalışmada LPS düzeyleri ile diyabetik nefropati ve kronik böbrek yetmezliği gelişimi arasında ilişki olduğunu göstermiştir (131). Bizim çalışmamızda mikroalbuminüri düzeyi ile endotoksin düzeyi arasında ilişkili bulunamamıştır. Bunun nedeni bizim çalışmamızda hastaların uzun süreli takip edilmemesi, diyabetik hasta popülasyonumuzun antidiyabetik tedavi altında olması, tedavilerinde ACE inhibitörleri ya da ARB' ler gibi RAAS blokajı yapan ajanların kullanılması, çalışmalar arasında ırksal ve metodolojik farkların olması endotoksin mikroalbumin atılımı ilişkisinin gösterilmesine engel olmuş olabilir.

Lyte JE ve arkadaşları, sağlıklı bireylerde yağlı diyet ile beslenmenin serum endotoksin seviyesi üzerine etkisini araştırdıkları bir çalışmada, doymuş yağ asitleri açısından zengin gıdalarla beslenmenin yüksek serum endotoksin seviyesiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (132). Cani PD ve arkadaşlarının farelerle yapmış olduğu çalışmada ise yüksek yağlı beslenmenin plazma LPS düzeyini, subkutan LPS infüzyonuyla benzer şekilde metabolik endotoksemi eşiği olarak belirlenen değerlerin üzerine çıkardığı görülmüştür. Metabolik endotoksemi olan farelerde insülin direnci saptanırken CD14 mutasyonu olan farelerde insülin direnci görülmemiş (77). Yine Cani ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir fare deneyinde, antibiyotik tedavisi ile metabolik endotoksemide azalma ve glukoz intoleransında gerileme olabileceği gösterilmiş (133). LPS/TRL-4/CD14 yolağının bloke edilmesinin veya plazma LPS seviyesinin azaltılmasının diyabet gibi metabolik hastalıkların kontrolü için yeni bir strateji olabileceği görüşü ortaya atılmıştır (77).

Aravindihan ve arkadaşları nondiyabetik, mikrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan Tip-1 DM tanılı hastalarla yaptıkları çalışmada diyabetik hastalarda non diyabetiklere göre serum endotoksin düzeyini anlamlı olarak yüksek bulmuş, ancak komplikasyonu olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığını göstermiştir. Aynı çalışmada endotoksine bağlı subklinik inflamasyonun Tip-1 DM

tanılı hastalarda hastalığın erken evrelerinden itibaren bulunduğu ve geç dönemde mikrovasküler komplikasyonların oluşumunda rol alabileceği görüşü ortaya atılmıştır (134). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer olarak endotoksin seviyesi ile diyabetin gastrointestinal otonom nöropati komplikasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular endotoksin seviyesinin hastalığın başından itibaren yüksek olduğunu ve komplikasyonların başlamasında rol alabileceğini göstermektedir. Ancak bulgular daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalarla desteklenmelidir. Ayrıca bizim çalışmamız kesitsel bir çalışmadır ve diyabetin tanı anında ve hastalık seyrinde farklı zamanlarda yapılacak değerlendirmeler bu konuda sebep-sonuç ilişkisi varlığına ışık tutabilir.

Pussinen ve arkadaşları periodontitli hastalarda yaptıkları çalışmada endotoksin seviyesi ile HDL kolesterol arasında negatif korelasyon göstermiştir. Endotoksin yaş ve cinsiyetten bağımsız, HDL kolesterol ile bağımlı olarak kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (135). Başka bir çalışmada ise Wiedermann ve arkadaşları endotoksin düzeyini kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili bulmuşlar (136). Bizim çalışmamızda endotoksin ile HDL, LDL ve total kolesterol seviyesi arasında ilişki saptanmadı. KAH yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi değeri, aile öyküsü, sigara, hipertansiyon, DM, hiperhomositeinemi gibi birçok parametrenin patogeneizde rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Endotoksinin KAH üzerindeki etkisini araştırmak için diğer tüm faktörlerin eşleştirildiği ve tanı için anjiografinin kullanıldığı planlı bir çalışmanın yapılmasının daha yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Bundgaard ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve endotoksemi ile kan laktat seviyesi ve bazı biyokimyasal parameterlerin ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, karaciğer fonksiyon testlerinde artış ile endotoksemi arasında bir ilişki saptanmamıştır (137). Bizim çalışmamızda da literatürle paralel olarak serum endotoksin düzeyi ile ALT, AST, total protein ve albümin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Lemesch ve arkadaşları kronik böbrek hastalığı (KBH) tanısı olan hastalarla yapmış oldukları çalışmada hemodiyalize giren hastaların serum endotoksin

seviyesinin, periton diyalizine giren hastalardan daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Yine aynı çalışmada KBH evresinin endotoksin düzeyi üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı, endotokseminin gelişimini böbrek fonksiyonlarının değil diyaliz yönteminin ortaya çıkardığı sonucuna ulaşmışlardır (138). Bizim çalışmamızda böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmediğinden üre, kreatinin seviyesinin serum endotoksin düzeyi ile ilişkisi değerlendirilmemiştir.

Ulaştığımız tüm bu verilere ek olarak çalışmamızın bazı eksiklikleri mevcuttu. Bunlar hasta sayısının kısıtlı oluşu, hastaların uzun süreli takiplerinin yapılamaması, endotoksin seviyelerinin bir kez bakılabilmesi, kullanılan ilaçlar, obezite ve hiperlipidemi gibi serum endotoksin düzeyini etkileyebilecek parametrelerin göz önüne alınamamış olması olarak sayılabilir. Ayrıca çalışmamızda her ne kadar infeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmış olsa da yakın zamanda antibiyotik kullanımı değerlendirilmemiştir ve bu elde edilen sonuçları etkilemiş olabilir. Bununla birlikte çalışmamızda her ne kadar diyabetin gastrointestinal otonom nöropati komplikasyonu ile serum endotoksin seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmasa da GIS otonom nöropatisi olan hastalarda, GIS otonom nöropatisi olmayanlara göre serum endotoksin seviyelerini daha yüksek tespit ettik. Bu sonuçla, çalışmamızın metabolik endotokseminin diyabetin patogenezindeki yerini ve önemini vurgulamak adına önemli olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Diyabet bütün dünyayı ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. IDF'in son verilerine göre dünyada 415 milyon diyabet hastası vardır. Bu sayı her geçen yıl katlanarak artmaktadır. Ülkemizde ise 2013 PURE çalışmasına göre %15.2 diyabet prevalansı bulunmaktadır. Giderek artan büyük bir hasta kitlesi ile karşı karşıyayız. Diyabet neden olduğu mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla mortalite ve morbiditeyi etkilemekte ve ülkelerin sağlık harcamalarında artışa neden olmaktadır.

İntestinal mikrobiyota kaynaklı endotoksinin, subklinik bir inflamasyona neden olarak diyabetin etyopatogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Diyabetik hasta gruplarında serum endotoksin seviyesinin sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Biz bu çalışmamızda diyabetli hastalar içerisinde gastrointestinal otonom nöropati komplikasyonu olan grup ile olmayan grubu karşılaştırdık ve iki grup arasında serum endotoksin düzeyi açısından anlamlı derecede fark olmadığı sonucuna ulaştık. Yine de diyabetin patogenezinde rol aldığı düşünülen metabolik endotoksemiye bağlı subklinik inflamasyonun engellenmesinin, ilerleyen zamanlarda diyabetin tedavisinde önemli bir strateji olacağını düşünmekteyiz. Bununla birlikte daha fazla hasta sayısı ile dizayn edilmiş, çalışmaya alınan grupların yaş, cinsiyet, diyabet regülasyon durumu gibi parametrelerinin eşitlendiği, diyabetin tanı anında ve hastalığın seyrinde tekrarlayan ölçümlerin yer aldığı çalışmalar yapılmalı ve endotoksinin diyabet komplikasyonlarının patogenezindeki yerinin belirlenmesi için daha fazla araştırma yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016: Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2016; 39 (Supplement 1): S13S22
2. Lakso M. Epidemiology and diagnosis of type 2 diabetes. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D, eds. Textbook of Type 2 Diabetes. New York: Martin Dunitz Taylor&Francis Group; 2003.p.1-12.
3. International Diabetes Federation, International Diabetes Federation, World Diabetes Foundation. Diabetes Atlas. 2nd ed. Brussel: International Diabetes Federation Publ. 2003.
4. Balkau B, Eschwege E. The diagnosis and classification of diabetes and impaired glucose regulation. In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diabetes. 3rd ed. Vol. I. Massachusetts, Oxford, Victoria, Berlin, Turin: Blackwell Sci.;2003. Ch.2.1-2.13
5. Zimmet P, Williams J, de Courten M. In Wass JAM, Shalet SM, Gale E, Amiel S, eds. Diagnosis and classification of diabetes mellitus Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford, New York: Oxford University Press; 2002.p.1635-46
6. Kallio KA, Buhlin K, Jauhiainen M, Keva R, et al. Lipopolysaccharide associates with pro-atherogenic lipoproteins in periodontitis patients. Innate Immun. 2008 Aug;14(4):247-53.
7. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006 Dec 21;444(7122):1027-31.
8. Gomes JM, Costa JA, Alfenas RC. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. Metabolism. 2017 Mar;68:133-144.
9. Pappo I, Becovier H, Berry EM, Freund HR. Polymyxin B reduces cecal flora, TNF production and hepatic steatosis during total parenteral nutrition in the rat. J Surg Res. 1991 Aug;51(2):106-12.
10. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinçağ N, et al. (Eds). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 9.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2017
11. National Diabetes data group. Classification and diagnosis of Diabetes mellitus and categories of glucose tolerance. Diabetes;1999; 28:1039-57.
12. Hatemi H. Diabetes Mellitusun Tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 7: 497-499,1996. 70
13. Robert B. Ratter Sall. The History of Diabetes Mellitus In: Textbook of Diabetes, Volume 1. Third Edition. Pickup JC. Williams G. Eds.oxford:Blackwellsciecle:1.1- 1.21.
14. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management 5th ed. Blackwell Co 1996:3.
15. Kabalak T., Çetinkalp Ş. Tip 2 Diabetes Mellitus. İmamoğlu Ş.(editör). Diabetes Mellitus 2009. 3.baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009. 54-72.
16. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004; 27(5): 1047-53.

17. IDF Diabetes Atlas 2015, 7th edition. International Diabetes Federation, Brussels, 2015. Available from: www.diabetesatlas.org.
18. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4-14.
19. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population-based study of Diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002 Sep;25 (9):1551-6
20. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincceg N, et al. Twelveyear trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28 (2): 169-180
21. Lear SA, Teo K, Gasevic D, Zhang X, Poirier PP, Rangarajan S et al. The association between ownership of common household devices and obesity and diabetes in high, middle and low income countries. *CMAJ*. 2014 Mar 4;186(4):258-66
22. McPhee SJ, Papadakis MA and Tierney LM. *Current Medical Diagnosis & Treatment 2010*, McGraw-Hill Medical, New York, 2010;
23. Satman İ, Yılmaz T, Çakır B, Sargın M: T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu: Birinci Basamakta Çalışan Hekimler İçin Diyabet Tanı ve Tedavi İzlem Rehberi, Ankara 2017
24. Global report on diabetes. World Health Organization, Geneva, 2016.
25. International Diabetes Federation (IDF), *Diabetes Atlas 7th Edition*, 2015, <http://www.diabetesatlas.org/>.
26. TURDEP-II Study Group. Diabetes epidemic in Turkey: results of the second population-based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEPII). *Diabetologia* 2011; 54: 140.
27. Fang P, Shi M, Zhu Y, Bo P, Zhang Z. Type 2 diabetes mellitus as a disorder of galanin resistance. *Exp Gerontol*. 2016 Jan;73:72-7.
28. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacopson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Yumuk M(çev.ed). İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008, ss 331-9.
29. *Diabetes Mellitus Çalışma Ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2015*,1:15-33.
30. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine 19th ed*. USA: McGraw Hill Education; 2015.
31. ADA Clinical Practice Recommendations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34 (Suppl.1): S62-S69.
32. *Diyabet Kongresi, Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi -2011*.
33. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
34. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:122.
35. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 350:48.

36. Yılmaz T, İmamoğlu Ş (editör) Diabetes Mellitus. 1. Baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2006; s55-6
37. Satman İ, DM tanı ve izleminde yeni kriterler, Türkiye klinikleri Journal of internal Medical Sciences 2007, 3(3):1–15.
38. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol. 1984;102:520-6.
39. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, United Kingdom Prospective Diabetes Study; diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors, Arch Ophthalmol., 116, 297303, 1998.
40. Erbaş T, Dağdelen S. Diyabet ve Sinir Sistemi. İmamoğlu ş (editör). Diabetes Mellitus 2009. 3.baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009. 361-94.
41. Boru UT, Alp R, Sargın H, Koçer, Sargın M, Lüleci A, Yayla A. Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes center in Turkey. Endocr J 2004;51: 563-82.
42. İlicin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S, İç Hastalıkları, Güneş Kitapevi, 2003, S:2311–2331.
43. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. Diabetes Care 2001;24:250-6. Batman V, Diyabetçi Nephropathy Treatment & Management, 2016. MEDSCAPE Erişim: (<http://emedicine.medscape.com/article/238946-treatment>).
44. Gill G (Editor). Unstable and Brittle Diabetes. Taylor & Francis, London,2004.
45. Pahor M, Psaty BM, Furberg CD. New evidence on the prevention of cardiovascular events in hypertensive patients with type 2 diabetes. J Cardiovasc Pharmacol. 1998;32 Suppl 2:S18-23.
46. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. J Nucl Cardiol 2004;11:171-85
47. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-93
48. Hiatt WR. medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Eng J Med 2001;344(21):1608-21.
49. Criqui MH. peripheral arterial disease-epidemiological aspects. Vasc Med 2001;6(3):3-7.
50. Biberöglü İ, Süleyman Ü. Diyabetin Komplikasyonları, İlicin G (editör). Temel iç hastalıkları. Ankara: Güneş Kitapevi; 2003. 2321-232.
51. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition Textbook Part 16 Endocrinology and Metabolism. Page 2426. 2015 by McGraw-Hill Education. US
52. Gatopoulou A, Papanas N, Maltezos E. Diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy: current status and new achievements for everyday clinical practice. Eur J Intern Med. 2012 Sep;23(6):499-505.

53. Otonom Nöropati. DM Çalışma ve Eğitim Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2016. Sayfa:146
54. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (cited March 2017) Available at:<http://diyabet.gov.tr/index.php?lang=tr&page=94&newsCat=1&newsID=48>
55. Kempler P, Várkonyi T, Körei AE, Horváth VJ. Gastrointestinal autonomic neuropathy in diabetes: the unattended borderline between diabetology and gastroenterology. *Diabetologia*. 2016 Mar;59(3):401-3.
56. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *AnnInternMed* 1983; 98:378
57. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121:1095.
58. DeVault KR, Castell DO, American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:190.
59. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:175.
60. Guerci B, Bourgeois C, Bresler L, Scherrer ML, Böhme P. Gastric electrical stimulation for the treatment of diabetic gastroparesis. *Diabetes Metab*. 2012 Nov;38(5):393-402.
61. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004; 127:1592.
62. Rayner CK, Horowitz M. Gastrointestinal motility and glycemic control in diabetes: the chicken and the egg revisited? *J Clin Invest* 2006; 116:299.
63. Özgen AG, Aydın A, Kayalıoğlu M, Yılmaz C, Kumanlıoğlu K, Kabalak T, Tüzün M: Diabetik otonom nöropatinin tanısında mide ve mesane boşalımının sintigrafik yöntemle değerlendirilmesi. *Turk J Gastroenterohepatol* 1995; 6:245-249.
64. Gangula PR, Maner WL, Micci MA, et al. Diabetes induces sex-dependent changes in neuronal nitric oxide synthase dimerization and function in the rat gastric antrum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292:G725-33.
65. Lee TH, Lee JS. Ramosetron might be useful for treating diabetic diarrhea with a rapid small bowel transit time. *Korean J Intern Med* 2013; 28: 106-107.
66. Valdovinos MA, Camilleri M, Zimmerman BR. Chronic diarrhea in diabetes mellitus: mechanisms and an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:691.
67. Von der Ohe MR. Diarrhoea in patients with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:730.
68. Brock C, Brock B, Pedersen AG, Drewes AM, Jessen N, Farmer AD. Assessment of the cardiovascular and gastrointestinal autonomic complications of diabetes. *World J Diabetes*. 2016 ;7(16):321-32.
69. Törnblom H. Treatment of gastrointestinal autonomic neuropathy. *Diabetologia*. 2016 ;59(3):409-13.

70. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017 Jun 1; 474(11): 1823–36.
71. Miele L, Giorgio V, Alberelli MA, De Candia E, Gasbarrini A, Grieco A. Impact of gut microbiota on obesity, diabetes, and cardiovascular disease risk. *Curr Cardiol Rep*, 2015 Dec; 17(12):120.
72. Herrema H, IJzerman RG, Nieuwdorp M. Emerging role of intestinal microbiota and microbial metabolites in metabolic control. *Diabetologia.* 2017 Apr; 60(4):613-17.
73. Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol*, 2015 Sep; 33(9):496-503.
74. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the Acquisition and structure of the initial microbiotaa cross multiple body Habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:11971-11975.
75. Rondanelli M, Giacosa A, Faliva MA, et al. Review on microbiota and effectiveness of probiotics use in older. *World J Clin Cases* 2015; 16:156-162.
76. Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, et al. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br J Nutr* 2009; 101:541-550.
77. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-1772
78. Flint HJ. The impact of nutrition on the human microbiome. *Nutr Rev* 2012; 70:10-13.
79. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacological Research* 2013; 69:87 -113.
80. Çetin R, Güven B, Tunçbilek V, ve ark. Mikroorganizmalar ve insan vücudu ile olan etkileşimleri. *TAF Prev Med Bull TAF Preventive Medicine Bulletin* 2015;15: 272-278.
81. O’Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports* 2006; 7: 688-693.
82. Altındış M, Yılmaz K. Sindirim sistemi mikrobiyotası ve fekal transplantasyon. *Nobel Med* 2017; 13(1): 9-15.
83. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464:59-65.
84. Çelebi G, Uygun A. İntestinal mikrobiyota ve fekal transplantasyon. *Güncel Gastroenteroloji* 2013 Haziran;17(2):148-157.
85. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn’s disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006;55:205-11.
86. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;141:1782-91.
87. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, et al. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia* 2010;53:606-13.

88. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl 1):S6-S16.
89. Hitchcock PJ, Leive L, Mäkelä PH, Rietschel ET, Strittmatter W, Morrison DC. Lipopolysaccharide nomenclature--past, present, and future. *J Bacteriol.* 1986 Jun;166(3):699-705.
90. Schimke, J., J. Mathison, J. Morgiewicz, and R. J. Ulevitch. 1998. Anti-CD14 mAb treatment provides therapeutic benefit after in vivo exposure to endotoxin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:13875.
91. Nuijens, J. H., J. J. Abbink, Y. T. Wachtfogel, R. W. Colman, A. J. Eerenberg, D. Dors, A. J. Kamp, R. J. Strack van Shijndel, L. G. Thijs, and C. E. Hack. 1992. Plasma elastase a 1-antitrypsin and lactoferrin in sepsis: evidence for neutrophils as mediators in fatal sepsis. *J. Lab. Clin. Med.* 119:159.
92. Boutagy NE, McMillan RP, Frisard MI, Hulver MW4. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biochimie.* 2016 May;124:11-20.
93. Zeckwer IT, Goodell H. Blood sugar studies : II. Blood sugar changes in fatal bacterial anaphylaxis in the rabbit. *The Journal of Experimental Medicine.* 1925; 42:57-67. [PubMed: 19869034]
94. Delafield M. A comparison of the changes in the blood sugar and blood phosphorus in rabbits following the injection of suspensions of different dead bacteria. *The Journal of Pathology and Bacteriology.* 1932; 35:53-68.
95. LaNoue KF, Mason AD, Daniels JP. The impairment of glucogenesis by gram negative infection. *Metabolism.* 1968; 17:606-611. [PubMed: 4297876]
96. Tavakoli H, Mela L. Alterations of mitochondrial metabolism and protein concentrations in subacute septicemia. *Infection and Immunity.* 1982; 38:536-541. [PubMed: 6128308]
97. Pussinen PJ, Havulinna AS, Lehto M, Sundvall J, Salomaa V Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. *Diabetes Care.* 2011 Feb; 34(2):392-7.
98. Raetz CR, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu Rev Biochem.* 2002; 71: 635-700.
99. Hurley JC. Endotoxemia: methods of detection and clinical correlates. *Clin Microbiol Rev.* 1995 Apr;8(2):268-92.
100. Neves AL, Coelho J, Couto L, Leite-Moreira A, Roncon-Albuquerque R Jr. Metabolic endotoxemia: a molecular link between obesity and cardiovascular risk. *J Mol Endocrinol.* 2013 Sep 11;51(2):R51-64.
101. Erridge C, Attina T, Spickett CM & Webb DJ A high-fat meal induces lowgrade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 86:1286-1292.
102. Ghoshal S, Witta J, Zhong J, de Villiers W & Eckhardt E Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *Journal of Lipid Research* 2009; 50:90-97.
103. Hooper LV & Gordon JI Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001;292:1115-1118.

104. Wendel M, Paul R, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Intensive Care Med* 2007;33: 25–35
105. Muroi M, Tanamoto K. Structural regions of MD-2 that determine the agonist-antagonist activity of lipid IVa. *J Biol Chem*. 2006 Mar 3;281(9):5484-91.
106. Gioannini TL, Teghanemt A, Zhang D, Coussens NP, Dockstader W, Ramaswamy S, Weiss JP. Isolation of an endotoxin-MD-2 complex that produces Toll-like receptor 4-dependent cell activation at picomolar concentrations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 23;101(12):4186-91.
107. Kundakçı A, Pirat A. Toll benzeri reseptörler. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2012;10:63-73
108. Gay NJ, Gangloff M. Structure and function of Toll receptors and their ligands. *Annu Rev Biochem* 2007;76:141-65.
109. Baeuerle PA, Baltimore D. I kappa B: a specific inhibitor of the NF-kappa B transcription factor. *Science* 1988;242:540-6.
110. Fitzgerald KA, Rowe DC, Barnes BJ, Caffrey DR, Visintin A, Latz E, et al. LPS-TLR4 signaling to IRF-3/7 and NF-kappaB involves the toll adapters TRAM and TRIF. *J Exp Med* 2003;198:1043-55.
111. Goto T, Edén S, Nordenstam G, Sundh V, Svanborg-Edén C, Mattsby-Baltzer I. Endotoxin levels in sera of elderly individuals. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994;1: 684–8.
112. Rodes L, Khan A, Paul A, Coussa-Charley M, Marinescu D, TomaroDuchesneau C, Shao W, Kahouli I, Prakash S. Effect of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model. *J Microbiol Biotechnol*. 2013 Apr;23(4):518-26.
113. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol*. 2014 Apr 29;5:190.
114. Pickup J.C. Crook M.A. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41:1241–1248.
115. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher fM, Da Silva NF, Khanolkar M, Evans M, Harte AL, Kumar S. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Mar;292(3):E740-7.
116. Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci* 2000; 67: 291–300.
117. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;40: 1286–1292.
118. Lassenius MI, Ahola AJ, Harjutsalo V, Forsblom C, Groop PH, Lehto M. Endotoxins are associated with visceral fat mass in type 1 diabetes. *Sci Rep*. 2016 Dec 13;6:38887.
119. Burgner, D. P. et al. Infection-related hospitalization in childhood and adult metabolic outcomes. *Pediatrics* 2015; 136: e554–562.

120. Peyrin-Biroulet, L. et al. Mesenteric fat as a source of C reactive protein and as a target for bacterial translocation in Crohn's disease. *Gut* 2012; 61: 78–85.
121. Lassenius MI, Pietiläinen KH, Kaartinen K, Pussinen PJ, Syrjänen J, Forsblom C, Pörsti I, Rissanen A, Kaprio J, Mustonen J, Groop PH, Lehto M; FinnDiane Study Group. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*. 2011 Aug;34(8):1809-15.
122. Cade WT. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. *Phys Ther*. 2008 Nov;88(11):1322-35. doi: 10.2522/ptj.20080008.
123. Fowler M. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin. Diabetes* 2008; 26(2):77-82
124. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M (2001) Diyabetes mellitus ile ilişkili gastrointestinal semptomların prevalansı: 15.000 yetişkinin popülasyon temelli bir araştırması. *Arch Intern Med* 161: 1989–1996
125. Hawkesworth S, Moore SE, Fulford AJ, Barclay GR, Darboe AA, Mark H, Nyan OA, Prentice AM Evidence for metabolic endotoxemia in obese and diabetic Gambian women. *Nutr Diabetes*. 2013 Aug 26;3:e83.
126. Samsom M, Akkermans LM, Jebbink RJ, van Isselt H, vanBerge-Henegouwen GP, Smout AJ. *Gut*. 1997 May;40(5):641-6.
127. Zhang Q, Horowitz M, Rigda R, Rayner C, Worynski A, Holloway RH. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004 May;286(5):G797-803.
128. Asgharnezhad M, Joukar F, Fathalipour M, Khosousi M, Hassanipour S, Pourshams A, Mansour-Ghanaei R, Mansour-Ghanaei F. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(3):2236.
129. Monte SV, Caruana JA, Ghanim H, Sia CL et al. Reduction in endotoxemia, oxidative and inflammatory stress, and insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus. *Surgery*. 2012 Apr;151(4):587-93.
130. van Poelgeest EP, Dillingh MR, de Kam M, Malone KE, Kemper M, Stroes ESG, Burggraaf J, Moerland M. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2018 Jan - Feb;89:39-46. doi: 10.1016/j.vascn.2017.10.004. Epub 2017 Oct 19.
131. Nymark M, Pussinen PJ, Tuomainen AM, Forsblom C, Groop PH, Lehto M; FinnDiane Study Group Serum lipopolysaccharide activity is associated with the progression of kidney disease in finnish patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Sep;32(9):1689-93.
132. Lyte JM, Gabler NK, Hollis JH. *Lipids Health Dis*. 2016 Nov 5;15(1):186.
133. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008 Jun;57(6):1470-81.
134. Aravindhan V, Mohan V, Arunkumar N, Sandhya S, Babu S. Chronic Endotoxemia in Subjects with Type-1 Diabetes Is Seen Much before the Onset of Microvascular Complications. *PLoS One*. 2015 Sep 14;10(9):e0137618.

135. Pussinen PJ, Tuomisto K, Jousilahti P, Havulinna AS, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 Jun;27(6):1433-9. Epub 2007 Mar 15.
136. Wiedermann CJ, Kiechl S, Dunzendorfer S, Schratzberger P, Egger G, Oberhollenzer F, Willeit J. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Dec;34(7):1975-81.
137. Bundgaard H, Kjeldsen K, Suarez Krabbe K, van Hall G, Simonsen L, Qvist J, Hansen CM, Møller K, Fonsmark L, Lav Madsen P, Klarlund Pedersen B. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003 Mar;284(3):H1028-34. Epub 2002 Nov 21.
138. Lemesch S, Ribitsch W, Schilcher G, Spindelböck W, Hafner-Gießauf H, Marsche G, Pasterk L, Payerl D, Schmerböck B, Tawdrous M, Rosenkranz AR, Stiegler P, Kager G, Hallström S, Oetl K, Eberhard K, Horvath A, Leber B, Stadlbauer V. *Sci Rep.* 4 Ekim 2016; 6: 34534. doi: 10.1038 / srep34534