



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

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA  
SERUM ENDOTOKSİN DÜZEYİNİN  
DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI  
İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Mustafa BÜYÜKÜNLÜER**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2018**



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

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA  
SERUM ENDOTOKSİN DÜZEYİNİN  
DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI  
İLE İLİşKİSİ**

**Dr. Mustafa BÜYÜKÜNLÜER**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Füsun ERDENEN**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2018**

## TEŞEKKÜR

*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. Füsun Erdenen'e;*

*Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim çok değerli hocalarım 1. Dahiliye Eğitim Görevlisi Uzm. Dr. Cüneyt Müderrisoğlu'na, 2. Dahiliye Eğitim Görevlisi Uzm. Dr. Hayri Polat'a, 3. Dahiliye Eğitim görevlisi Uzm. Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPASA'ya, 5. Dahiliye Eğitim görevlisi Doç. Dr. Esmâ Altunoğlu'na, 6. Dahiliye Eğitim görevlisi Uzm. Dr. Fettah SAMETOĞLU'na;*

*Hastanemize, eğitimimize ve bilimsel çalışmalarımızda olan katkılarından dolayı hastane yöneticimiz Sayın Prof. Dr. Özgür Yiğit'e;*

*Berber çalışmaktan büyük keyif aldığım servisimin sevgili üyeleri; Dr. Duygu Şak, Dr. Yavuz Karahan, Dr. Mehmet Ünaldı, Dr. Serhat Uysal, Dr. Özlem Özdemir, Dr. Ece Hakan, Dr. Seda Ceberut' a dört yıl boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma;*

*Berber çalıştığımız tüm uzman abi ve ablalarıma, servisimizde çalışan hemşire, sekreter, personel ve daha adlarını sayamadığım tüm mesai arkadaşlarıma;*

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

*Dr. Mustafa BÜYÜKÜNLER*

*İstanbul 2018*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY .....	ix
<b>1.GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. DİABETES MELLİTUS .....	3
2.1.1. Tanım- Tarihçe .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Semptomları ve Tanı Kriterleri.....	4
2.1.4. Sınıflandırma .....	6
2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	7
2.2. KRONİK KOMPLİKASYONLAR.....	11
2.2.1. Mikrovasküler komplikasyonlar .....	11
2.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar .....	13
2.3. İNTESTİNAL MİKROBİYOTA VE ENDOTOKSİN .....	14
2.3.1. İntestinal Mikrobiyota.....	14
2.3.2. Endotoksin .....	16
2.3.3. Metabolik Endotoksemi ve Diabetes Mellitus.....	20
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>23</b>
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER .....	24
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>25</b>
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>33</b>
<b>6.SONUÇ.....</b>	<b>38</b>
<b>7.KAYNAKLAR .....</b>	<b>39</b>

## KISALTMALAR

<b>ACE-İ</b>	: Angiotensin Converting Enzyme İnhibitörü
<b>ADA</b>	: American Diabetes Association
<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>APG</b>	: Açlık Plazma Glikozu
<b>ARB</b>	: Angiotensin Reseptör Blokeri
<b>BAG</b>	: Bozulmuş Açlık Glikozu
<b>BGT</b>	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
<b>BKI</b>	: Beden Kitle İndeksi
<b>DAB</b>	: Diyastolik Arteryal Basınç
<b>DKA</b>	: Diyabetik Ketoasidoz
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EASD</b>	: European Association for the Study of Diabetes
<b>EKG</b>	: Elektokardiyografi
<b>ELISA</b>	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
<b>EMG</b>	: Elektromiyografi
<b>GDM</b>	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IDF</b>	: International Diabetes Federation
<b>IFCC</b>	: International Federation of Clinical Chemistry
<b>IFN-β</b>	: İnterferon-β
<b>IG A</b>	: Immunglobulin A
<b>IKK</b>	: Inhibitor of Kappa Kinases
<b>IL-1β</b>	: İnterlökin-1β
<b>IL-4</b>	: İnterlökin-4
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>IRF-3</b>	: İnterferon Regulatory Factor 3
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KB</b>	: Kan Basıncı

<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler Hastalık
<b>LAL</b>	: Limulus Amebocyte Lysate
<b>LBP</b>	: Lipopolisakkarid Bağlayıcı Protein
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarid
<b>LTK</b>	: Lioteikoik Asit
<b>MAL</b>	: MyD88 Adapter-Like
<b>MD-2</b>	: Miyeloid Farklılaşma Faktörü-2
<b>MI</b>	: Miyokard Enfarktüsü
<b>MyD88</b>	: Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88
<b>NAYKH</b>	: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
<b>NFK-<math>\beta</math></b>	: Nükleer Faktör Kappa- $\beta$
<b>OGTT</b>	: Oral Glikoz Tolerans Testi
<b>PAH</b>	: Periferik Arter Hastalığı
<b>PAMPs</b>	: Pathogen-Associated Molecular Pattern
<b>PG</b>	: Plazma glikozu
<b>PKOS</b>	: Polikistik Over Sendromu
<b>PURE</b>	: Prospective Urban and Rural Epidemiological Study
<b>RAAS</b>	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
<b>SAB</b>	: Sistolik Arteriyel Basınç
<b>SVH</b>	: Serebrovasküler Hastalık
<b>SVO</b>	: Serebrovasküler Olay
<b>T2DM</b>	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
<b>TIR</b>	: Toll Like/interlökin-1 Reseptör
<b>TLR</b>	: Toll Like Reseptör
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktör - $\alpha$
<b>TRAM</b>	: TRIF-Related Adapter Molecule
<b>TRIF</b>	: TIR-Domain-Containing Adapter-İnducing İnterferon- $\beta$
<b>TURDEP</b>	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
<b>USG</b>	: Ultrasonografi

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (10).....	5
Tablo 2. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (10).....	6
Tablo 3. Hastaların demografik verileri ve medikal özellikleri .....	25
Tablo 4.Hastaların demografik verileri ve medikal özellikleri .....	26
Tablo 5. Vaka kontrol gruplarında hastaların medikal özelliklerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 6.Vaka kontrol gruplarında hastaların biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması .....	27
Tablo 7.Serum endotoksin değeri ile hastaların demografik özelliklerinin ve biyokimyasal verilerinin ilişkisi .....	31
Tablo 8. Serum endotoksin değeri ile diyabet komplikasyonlarının ilişkisi.....	31
Tablo 9. Serum endotoksin değeri ile nefropatinin ilişkisi .....	32

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. LPS emilimi, plazmada taşınması ve hedef dokulardaki etkileri (73) .....	18
Şekil 2. Çalışma gruplarında WBC değeri.....	27
Şekil 3.Çalışma gruplarında AKŞ değeri.....	28
Şekil 4. Çalışma gruplarında üre değeri.....	28
Şekil 5. Çalışma gruplarında kreatinin değeri.....	29
Şekil 6. Çalışma gruplarında trigliserit değeri .....	29
Şekil 7. Çalışma gruplarında CRP değeri .....	30
Şekil 8. Çalışma gruplarında endotoksin değeri .....	30



## ÖZET

**Amaç:** Diabetes mellitus (DM), insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli olarak azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır. Tip 2 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. Tip 2 DM' un etyopatogenezinde birçok genetik ve çevresel faktör rol oynamaktadır. Son yıllarda önem kazanmış olan bir çevresel faktör de bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler sonucu oluşan metabolik endotoksemidir. Endotoksinin bağışıklık sistemini aktive ederek subklinik inflamasyonla ilişkili tip 2 DM gibi metabolik kronik hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Biz de bu nedenle diyabet gelişimi ve tedavisinde rolü olabilecek endotoksin ile ilgili yeni bilgiler öğrenmeyi, endotoksinin diyabetin komplikasyonları, hastaların çeşitli demografik ve biyokimyasal parametreleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya hastanemiz polikliniklerine başvuran 30-80 yaş arası, çalışma için onamı alınmış, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli olan, Tip 2 diyabet tanılı 61 ve kronik hastalık öyküsü olmayan 27 gönüllü dahil edildi. 88 kişilik bu hasta grubundan ilave olarak alınan kan örnekleri santrifüj edildi ve bu örneklerden uygun kit temin edildikten sonra endotoksin düzeyleri çalışıldı. Gebeler, akut enfeksiyon, akut vasküler olay, malignite hikayesi olanlar ile kooperasyon ve oryantasyonu yetersiz hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

**Bulgular:** Yaş ortalamaları  $57,2 \pm 8,9$  olan 45 kadın, 43 erkek toplam 88 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların ortalama diyabet süresi  $11,8 \pm 8,5$  yıldır. Hastalarda görülen en sık komorbid hastalık %52,5 (n=32) ile hipertansiyon, en sık görülen diyabet komplikasyonu ise %37,7 (n=23) ile nöropati idi. Hastaların ortalama endotoksin düzeyi ise  $2,0 \pm 1,1$  EU/ml olarak saptandı. Çalışmamızdaki tüm hasta grupları değerlendirildiğinde diyabetik hastalarda nondiyabetik kontrol grubuna göre endotoksin seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Diyabetik hasta grubu içindeki değerlendirmede koroner arter hastalığı, diyabetik retinopati, diyabetik nöropati ve diyabetik nefropatinin bir göstergesi olarak alınan mikroalbüminüri arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü.

**Sonuç:** Çalışmamız sonucunda diyabetin etyopatolojisinde rol aldığı düşünölen endotoksinin diyabetik hastalarda yükseldiği ancak diyabetik komplikasyonlarla ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca 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, Diyabetik Retinopati, Diyabetik Nöropati, Mikroalbüminüri



## SUMMARY

**Aim:** Diabetes mellitus (DM), is a chronic hyperglycemic metabolic disease that causes alterations in carbohydrate, protein and fat metabolism due to absolute or relative deficiency in insulin secretion and/or insulin effect. Type 2 diabetes mellitus and its complications are major health problems worldwide. DM is an important cause of morbidity and mortality, it is also a serious burden for the country's economy. Several genetic and environmental factors play a role in the etiopathogenesis of Type 2 DM. An environmental factor that has gained importance in recent years is metabolic endotoxemia, which is the resultant change in intestinal microbiota. Endotoxin has been shown to play an important role in the pathogenesis of chronic metabolic diseases such as type 2 DM associated with subclinical inflammation by activating the immune system. We therefore aimed to investigate the association of endotoxin with complications of diabetes, various demographic and biochemical parameters of patients.

**Materials and Methods:** Patients were chosen from department of Internal Medicine and Diabetes Clinics. 61 patients who were between 30-80 year old, all subject gave informed consent who had sufficient cooperation and orientation and had type 2 diabetes and 27 patient-control group who had no history of a chronic illness were enrolled in our study. The blood samples were taken from 88 patients and controls and centrifuged. Then serum endotoxin concentrations were measured with ELISA. Patients who were pregnant, who had an acute infection, or history of acute peripheral or cerebrovascular accident and malignancy, who had no sufficient cooperation and orientation were excluded.

**Findings:** A total of 88 patients (45 female and 43 male) with a mean age of  $57.2 \pm 8.9$  were included in the study. The mean duration of diabetes in the study participants was  $11.8 \pm 8.5$  years. The most seen comorbid disease was hypertension (52.5% n=32), and the most frequent diabetic complication was neuropathy (37.7% n = 23). The mean endotoxin level of the patients was  $2.0 \pm 1.1$  EU / ml. When all the patient groups in our study were evaluated, endotoxin levels were significantly higher in the diabetic patients than in the nondiabetic control group. When only the diabetic patient group was evaluated, there was no significant relationship between

endotoxin levels and coronary artery disease, diabetic retinopathy, neuropathy, microalbuminuria which is an indicator of diabetic nephropathy.

**Result:** Our study showed that endotoxin thought to be involved in the etiopathology of diabetes rises in diabetic patients, but endotoxin is not associated with diabetic complications. It has also been suggested that lowering serum endotoxin levels may be a new strategy in the treatment of diabetes. Although more studies are need to be used in clinical practise.

**Keywords:** Diabetes, Endotoxin, Diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, microalbuminuria



# 1.GİRİŞ

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. Tip 2 diyabet erişkin toplumda en sık görülen hastalıklardan birisidir (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 komplikasyonları ile endotoksin ilişkisini konu alan çok fazla araştırma olmadığı görüldü.

Bu bilgiler doğrultusunda diyabetin etiopatogenezinde rol alan intestinal mikrobiyota ve endotoksin hakkında yol gösterici yeni bilgiler öğrenmeyi ve serum endotoksin düzeyinin komplikasyonların 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 artar (11). Diyabetle ilişkili metabolik bozukluklarda primer rol oynayan etken yetersiz insülin etkisi iken hastalıkla ilişkili komplikasyonlarda en önemli rolü olan etken hiperglisemidir (12).

DM' den ilk kez Mısır papiruslarında bahsedilmiş olup milattan önce 1500' lü yıllar olan bu dönemde fazla idrar yapılan, idrar yoluyla şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Milattan 200 yıl sonra Kapadokyalı Areateus bu hastalığa Diabetes ismini vermiştir (13,14). 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 (15). 1860'da Langerhans'ın pankreas adacıklarını, 1875'de Claud-Bernard'ın diyabetin nöro-hormonal mekanizmasını, 1889'da V.Mering ve Minkowski'nin pankreotektomiyle diyabet oluşumunu ortaya koyarak şeker hastalığının merkez organını tanımlamalarından sonra 1922'de Best ve Banting insülini keşfederek hastalığın tedavisine yeni boyutlar getirmişlerdir. 2000 yıl önce Areateus tarafından tarif edildiğinden beri tanı, tarif, etyoloji ve tedavisinde devamlı değişimler gösteren bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (16).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

DM tüm dünyada yaygın olarak görülen kronik ciddi bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada görülmesine rağmen dağılımı coğrafik olarak farklılık gösterir. Etnik grup ve ırk farkları göze alındığında İskandinav ülkeleri en yüksek insidansa

sahipken Japonya’da en düşük insidans görülür. Sadece özel grup olarak Amerika’da yaşayan Kızılderililerde %55 oranla çok yüksek prevalans görülmektedir (15).

Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde DM prevalansı hızla artmaktadır (17). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 18 yaş üzerindeki erişkinlerde diyabet prevalansı 1980’lerde %4.7 iken 2014’te %8.5’e yükselmiştir (18). Tüm DM olgularının %85-90’ı tip 2 DM’ dir (D8). Dünyada tip 2 DM prevalansının önümüzdeki on yıl içinde yaklaşık olarak %40 artarak 150 milyondan 210 milyona ulaşması beklenmektedir (17).

Ülkemizde ise 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I)’ e 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).

Yapılan çalışmalar ülkemizde obezite ve diyabetin en önemli toplum sağlığı sorunları olduğunu göstermiştir. Gelecek kuşaklarda bu sorunların azaltılabilmesi için obezite ve diyabeti önlemeye yönelik planlar yapılmalıdır (20).

### **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). Hastalar karşımıza diyabetin komplikasyonları ile de gelebilir: Retinopatiye bağlı görme bozukluğu, nefropatiye bağlı renal yetmezlik, nöropatiye bağlı ayak ülserleri, otonom nöropatiye bağlı gastrointestinal-genitoüriner-kardiyovasküler semptomlar, aterosklerotik kardiyovasküler-periferik vasküler-serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, lipoprotein metabolizması bozuklukları, periodontal hastalık gibi ya da tip 1 diyabetin ilk prezantasyonu diyabetik ketoasidoz olabilir (12,23,24).

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri tablo-1 de görülmektedir (10):



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

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BFG+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)

\* 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.

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.

Buna göre, dört yöntemden herhangi biri ile diyabet tanısı konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, 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).

ADA 8 saat açlık sonrası APG≥126 mg/ dL olmasını aşık DM, APG 100-125 mg/dL olmasını izole BAG (bozulmuş açlık glukozu) olarak; OGTT sonrası 2. Saat PG≥200 mg/dL olmasını aşık DM, 2. Saat PG 140-199 mg/dL olmasını izole BGT (bozulmuş glukoz toleransı), HbA1c ≥%6.5 olmasını aşık DM, %5.7-6.4 olmasını DM riski yüksek olarak sınıflandırır. DM’ nin yanı sıra diğer glukoz metabolizması bozuklukları da ADA tarafından tanımlanmıştır (Tablo 1). BAG ve BGT, açlık kan glukoz düzeyinin normalin üstünde fakat diyabet tanısı koyduracak seviyede olmadığı durumlar olarak tanımlanmıştır (25).

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, emek yoğun 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).

Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşliğindeki belirsizlikler nedeniyle HbA1C uzun yıllar boyunca tanı için uygun görülmemiştir. Son yıllarda standardizasyonunun artması ve prognostik değerine dair çalışmaların artmasıyla tanı testi olarak kullanılması kabul edilmiştir (10). 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 (10).

#### 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. İmmun 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	
<b>A. <math>\beta</math>-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)</li><li>• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)</li><li>• 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)</li><li>• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)</li><li>• 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)</li><li>• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)</li><li>• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)</li><li>• 9. Kromozom, CEL (MODY8)</li><li>• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)</li><li>• 11. Kromozom, INS (MODY10)</li><li>• 8. Kromozom, BLK (MODY11)</li><li>• Mitokondriyal DNA</li><li>• 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir 6.2,</li></ul>	<b>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Atipik anti-psikotikler</li><li>• Anti-viral ilaçlar</li><li>• b-adrenerjik agonistler</li><li>• Diazoksid</li><li>• Fenitoin</li><li>• Glukokortikoidler</li><li>• a -İnterferon</li><li>• Nikotinik asit</li><li>• Pentamidin</li><li>• Proteaz inhibitörleri</li><li>• Tiyazid grubu diüretikler</li><li>• Tiroid hormonu</li><li>• Vacor</li><li>• Statinler</li></ul>

<p>ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leprechaunizm</li> <li>• Lipoatrofik diyabet</li> <li>• Rabson-Mendenhall sendromu</li> <li>• Tip A insülin direnci</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrokalkülöz pankreatopati</li> <li>• Hemokromatoz</li> <li>• Kistik fibroz</li> <li>• Neoplazi</li> <li>• Pankreatit</li> <li>• Travma/pankreatektomi</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>D. Endokrinopatiler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akromegali</li> <li>• Aldosteronoma</li> <li>• Cushing sendromu</li> <li>• Feokromositoma</li> <li>• Glukagonoma</li> <li>• Hipertiroidi</li> <li>• Somatostatinoma</li> <li>• Diğerleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)</li> </ul> <p><b>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti insülin-reseptör antikorları</li> <li>• “Stiff-man” sendromu</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alström sendromu</li> <li>• Down sendromu</li> <li>• Friedreich tipi ataksi</li> <li>• Huntington korea</li> <li>• Klinefelter sendromu</li> <li>• Laurence-Moon-Biedl sendromu</li> <li>• Miyotonik distrofi</li> <li>• Porfiria</li> <li>• Prader-Willi sendromu</li> <li>• Turner sendromu</li> <li>• Wolfram (DIDMOAD) sendromu</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>H. İnfeksiyonlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konjenital rubella</li> <li>• Sitomegalovirus</li> <li>• Koksaki B</li> <li>• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)</li> </ul>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 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. Etyolojide birçok faktör rol oynasa da genetik faktörler ve insülin direnci ile yakından ilişkilidir (26).

Tip 2 diyabet, diyabetin en yaygın formudur. Tüm diyabetli hastaların %90-95’ini oluşturur. İnsülin sekresyonunda ve insülinin etkinliğinde ortaya çıkan bozuklukla karakterize bir hastalıktır. Tip 2 DM’ de insülin eksikliğinden ziyade insülin fazlalığı ve insülin direnci görülür (27).

#### 2.1.5.1. Tip 2 DM’ un Genel Özellikleri

Genelde 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 artmaya başlamıştır (10). Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur [Beden Kitle İndeksi (BKİ) >25 kg/m<sup>2</sup>]. Başlangıçta olmayan diyabetik ketoasidoz (DKA),

uzun süreli hiperglisemik seyirde veya  $\beta$ -hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde görülebilir (10). Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Ancak bazı hastalar bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle hekime başvurabilir (10).

### **2.1.5.2. Tip 2 DM' un Fizyopatolojisi**

İnsülin hepatik glukoz üretimini, karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokulara taşıyarak, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere, okside olmasını sağlar (28). Diabetes mellitusta insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (28). Bunun nedeni; post reseptör mutasyonların ve adiponektin, TNF alfa gibi proteinlerin periferik dokularda oluşturduğu insülin direncidir (29). Bu olay sonunda kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır (28).

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde pankreas kan glukoz düzeyine yetecek kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı artar. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve kontr-insülinler hormon sistemleri sorumludur. Açlık plazma glukoz düzeyi 80 mg/dl'den 140 mg/dl'ye yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2,5 kat artmaktadır. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/dl'yi geçtiğinde ise beta hücreleri insülin salgılamasını daha fazla artıramamakta ve insülin salınımı azalmaktadır. Bu dönemden sonra hepatik glukoz yapımı artmaya başlamaktadır (28,29).

Genel olarak, tip 2 DM'de, karaciğerin de insülin etkisine dirençli olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalarda açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glukoz yapımı glikojenolizis ve glikoneogenez yolu ile olur. Hepatik glukoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur (28).

### 2.1.5.3. Tip 2 DM İçin Risk Faktörleri

Tüm yetişkinler demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (10). Diyabet riski yüksek bireyler:

- Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
- İri bebek doğuran veya daha önce Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) tanısı almış kadınlar
- Hipertansif bireyler (kan basıncı: (KB)  $\geq 140/90$  mmHg)
- Dislipidemikler (HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein)-kolesterol  $\leq 35$  mg/dl veya trigliserid  $\geq 250$  mg/dl)
- Daha önce BAG veya BGT saptanan bireyler
- 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) transplantasyon yapılmış hastalar

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

taraması yapılmalıdır. Ancak Beden Kitle indeksi (BKİ)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olan asemptomatik kişilerin, yukarıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık olarak diyabet yönünden araştırılmaları gerekir (10).

#### **2.1.5.4. Tip 2 DM' un Komplikasyonları**

Erken tanısı oldukça önemli olan ve özellikle akut komplikasyonları mortal seyredabilen diyabetin komplikasyonları da, hastalığın kendisi gibi yakın takip gerektirir. Son dönem böbrek yetmezliği ve körlüğün en sık nedeni diyabettir (27). 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 (29):

##### **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

Birçok organ ve sistemi etkileyen bu komplikasyonlar temel olarak iki ana grupta incelenir.

### 2.2.1. Mikrovasküler komplikasyonlar

#### 2.2.1.1. Nefropati

Son dönem böbrek hastalığının en sık nedeni olan diyabetik nefropati başlıca intraglomerüler arteriollerin hasarına bağlı olarak ortaya çıkar. Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Diyabet tanısıyla birlikte saptanabilen nefropatide ilk bulgu mikroalbuminüridir. 3-6 ay ara ile yapılan iki ölçümde 24 saatlik idrarda albümin atılımının 30-299 miligram olması ile tanı konmaktadır (30).

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 ile hiperfiltrasyon artar (29).

Diyabetik nefropati kliniği hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir. Korunma ve tedavide glisemi kontrolü, optimal kan basıncı kontrolü önemlidir. Albümin/kreatinin oranı  $\geq 300$  mg/g ise ACE-İ (Anjiyotensini Dönüştürücü Enzim İnhibitörü) veya ARB (Anjiyotensin Reseptör Blokeri) verilmelidir (31).

### **2.2.1.2. Retinopati**

Erişkin yaşta diyabetli hastalarda en önemli körlük nedenidir. Bu nedenle tip 2 diyabetlilerde tanıda retinopati taraması yapılmalıdır. 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 (32).

Patogeneizde multifaktoriyel olmakla birlikte kronik hiperglisemi primer rol oynamaktadır (33). 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 (34). Diyabetik retinopatinin en önemli tedavisi korunmadır. Yoğun glisemik kontrol retinopati gelişimini belirgin olarak geciktirir veya mevcut retinopatinin ilerlemesini yavaşlatır (35).

### **2.2.1.3. Nöropati**

Nontravmatik ayak amputasyonlarının en önemli sebebidir. Fokal, distal simetrik, proksimal motor ve otonom nöropati olmak üzere 4 tipi vardır. Tip 2 diyabetlilerde tanı anında taranmaya başlanmalıdır. Yılda bir kez taranması önerilir (12).

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 (29). 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 (23).

Diyabetik nöropatinin erken tedavisi sıkı glikoz kontrolü gerektirir. Yoğun tedavinin nöropatinin başlangıcını %70, erken nöropatinin progresyonunu %57 yavaşlattığını gösteren çalışmalar mevcuttur (36,37).

### **2.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar**

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde özellikle KAH riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabet, KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür (23).

Aşağıdaki özelliklere sahip diyabetik bireyler KAH açısından yüksek riskli kabul edilmelidir (38):

-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 kardiyoloğa sevk edilmelidir (39,40).

Periferik arter hastalığı (PAH) diyabetiklerde normal popülasyona göre daha erken yaşlarda başlayıp daha hızlı progrese olur. Yine bacak ve ayak ampütasyonları diyabetik hasta grubunda 5 kat daha fazladır (23). En belirgin semptomu alt ekstremitelerde ağrı olup, bu ağrı kullanıma sekonder ortaya çıkıp istirahatle azalır ve intermittant kladikasyo olarak tanımlanır. 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 (23).

Diğer kardiyovasküler patolojilerde olduğu gibi serebrovasküler hastalık (SVH) insidansı ve prevalansı da artmıştır. İleri yaş, ateroskleroz, hiperlipidemi, geçici iskemik atak öyküsü, kardiyak hastalık varlığı SVH riskini arttırmaktadır. Diyabetik hastalarda inme beklendiği üzere daha sık görülür ve daha çok sekel bırakır. Mevcut hiperkoagülopati nedeniyle çoğunlukla trombotik nedenli olup kanamalar sık görülmez (23).

### **2.3. İNTESTİNAL MİKROBİYOTA VE ENDOTOKSİN**

#### **2.3.1. İntestinal Mikrobiyota**

İnsanda bulunan mikroorganizmaların tamamına mikrobiyota, mikroorganizmaların genomuna mikrobiyom adı verilmektedir. İnsan, kabaca %10' u insan hücresi, %90' ı makroskopik konağa yerleşmiş mikrobiyal hücrelerden oluşan bir süper organizmadır (41,42).

İnsan vücudu sadece karmaşık bir yapıya sahip olan organ ve sistemlerden ibaret değildir, insana doğumundan ölümüne kadar yüzlerce tür mikroorganizma da eşlik eder (43,44). Yetişkin bir insan vücudunda kendi hücrelerinden 10 kat daha fazla bakteri hücresi bulunur (45). Bu mikroorganizmaların büyük çoğunluğunu gastrointestinal traktustaki bakteriler oluşturur.(45,46). Çoğunluğu kolonda olmak üzere yetişkin bir bağırsakta yaklaşık 10-100 trilyon mikroorganizma yaşamaktadır. Mikroorganizmalardaki bileşenlerin büyük bölümü bakterilerden oluşmuştur azınlık olarak virüsler, mantarlar ve ökaryotik hücreler de bulunur (47).

Gebelik süresince infantın intestinal sistemi mikroplardan korunmuştur (45,48). Doğumdan hemen sonra insan gastrointestinal traktusu mikrobiyota ile kolonize olur ve bu kolonizasyon hayatın ilk birkaç ayında karmaşık bir mikrobik ekosisteme dönüşür (49). Bebeklerde doğum şekli intestinal mikrobiyotanın şekillenmesinde son derece önemlidir. Vajinal doğum ile dünyaya gelen bebeklerde, vajinal kanaldaki birçok mikroorganizma ile karşılaşarak bebeğin intestinal mikrobiyotası oluşurken, sezaryen ile doğumda, bebeğin intestinal sistem mikrobiyota kompozisyonunun deri mikroorganizmalarına benzer şekilde oluştuğu görülmüştür (45). Bu mikrobiyota sabit değildir ve anne sütü kesilip normal gıdalara

geçilinceye kadar çeşitli değişimler ortaya çıkar (50,51,52). Mikrobiyota kişiye özgü, kişinin yaşamı boyunca değişen endojen ve ekzojen faktörlere duyarlıdır.

Normal bağırsak mikrobiyotası yaklaşık 200 yaygın bakteri türü ve 1.000 den fazla nadir görülen türden oluşmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının içeriği ve yoğunluğu, fizyolojik ve anatomik yapılarındaki farklılıktan dolayı bağırsağın proksimalinden distaline, yüzeyel kısmından luminal kısmına değişiklik gösterirken kişinin yaşı, beslenme alışkanlıkları, coğrafik kökeni, yaşam tarzı, doğum şekli, antibiyotik kullanımı gibi çeşitli çevresel faktörlerden etkilenir. Sayı olarak bağırsağın distaline doğru gidildikçe ciddi bir artış söz konusudur. Yaklaşık olarak oral kavitede 300-500 özgün bakteriyel tür bulunurken midede  $10^3/g$ , ince bağırsaklarda  $10^8/g$  ve kolonda  $10^{12}/g$  bakteri bulunur (50,53,54).

Bu mikrobiyatadaki bakterilerin çoğu insan sağlığı için faydalıdır ve insan ile bakteriler arasında mutualist bir ilişki vardır (49). Bağırsak bakterilerinin sindirilmemiş karbonhidrat, elektrolit ve minerallerin emilmesi, fermantasyon, bağırsak motilitesinin düzenlenmesi ve bazı mikrobelerin sentezlenmesi gibi metabolik fonksiyonları vardır (47,55).

Gastrointestinal sistem mikrobiyotasındaki mikroorganizmaların fizyolojik olaylardaki işlevleri 5 başlık halinde özetlenebilir (56).

1. İmmün sistem gelişimi üzerine etkileri: sekretuar Ig A ve intestinal alkalen fosfataz üretimini artırarak immün sistemin gelişimine, Nükleer Faktör Kapa- $\beta$  (NFK $\beta$ ) aracılığı ile hücrel ve mukozal immünite üzerine etkilidirler.
2. Gastrointestinal epitelin ve peristaltizmin matürasyonu üzerine etkileri: intestinal epitelin beslenmesinde ve intestinal sistemin gelişiminde ajiogenezin indüklenmesinde rol alarak doğumdan itibaren intestinal sistemin epitelizasyonunda ve fonksiyonel maturasyonunda görev alırlar.
3. Beslenme üzerine etkileri: kısa zincirli yağ asitlerinin metabolizmasında ve mikrobelerin sentezinde rol alırlar.
4. Ksenobiyotik ve ilaç metabolizması üzerine etkileri: oksalat ekskresyonunu azaltarak ve linoleik asitin konjugasyonunu sağlayarak ksenobiyotik ve ilaç metabolizmasına katkı oluştururlar.
5. Hormonal etkileri: hipotalamo-pitüiter aksın strese verdiği kortikotropin salıcı hormon ve adrenokortikotropik hormon yanıtını normalize ederek vücudun

strese verdiği yanıtı düzenler ve dolayısıyla insan davranışları üzerinde etkili olur.

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 (57,58,59). 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 (57).

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 (57,60,61).

Özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalarda yüksek yağlı diyet ile gram negatif bakterilerin bağırsaklardaki kolonizasyonunda artış görülmüştür, ayrıca yüksek yağlı diyet intestinal mikrobiyotayı değiştirerek inflamasyon, obezite ve insülin direnciyle ilişkili olan metabolik endotoksemiye indükleyebilir (62).

### **2.3.2. Endotoksin**

Gram negatif bakterilerin pyojenik etkilerinden endotoksinin sorumlu olduğu ilk kez 1800' lü yılların sonunda Richard Pfeiffer tarafından ileri sürülmüştür. Sonrasında endotoksin terimi yaygınlaşmış ve gram negatif bakterilerin toksik etkilerini açıklamak için kullanılmıştır. Önce A. Boivin ve L. Messrobeanu, sonrasında W.T. Morgan, W.T. Goebel 1935 yılında ilk kez endotoksini izole etmiş, ve endotoksinin bakteriyel dış membranın makromolekülleri olan polisakkarid, lipid ve protein komplekslerinden oluştuğunu ileri sürmüşlerdir (63). Bu bulgulardan yaklaşık 20 yıl sonra 1952' de O. Westphal ve arkadaşları protein içermeyen LPS' nin izole edildiğini bildirmişlerdir. LPS, kovalent bağlı lipid ve karbonhidrat

molekölü olarak entotoksinin tüm biyolojik aktivitelerine sahip olduğu gösterilmiştir. Sonradan LPS molekülünün lipid kısmı yani lipid A ayrıştırılıp karakterize edilmiş ve endotoksisite için gerekli asgari yapı olduğu gösterilmiştir (63)

Bakteriyel endotoksinin metabolizma üzerindeki etkisi yaklaşık yüzyıldır araştırılmaktadır (64,65,66). İlk çalışmalar ölümcül endotoksin dozlarının metabolizma üzerindeki etkilerini araştırırken, daha sonraki çalışmalar ölümcül olmayan konsantrasyonlarla benzer metabolik sonuçları keşfetmek için geliştirilmiştir (64,67,68). 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 (64,69).

Endotoksin (lipopolisakkarid) gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan bir glikolipittir (70). Bakterilerin akut ve kronik enfeksiyonlarda rol alan virulans faktörlerinden biridir (70). Lipopolisakkarid, tipik olarak lipid A olarak bilinen bir hidrofobik alan (veya endotoksin), tekrarlanmayan "çekirdek" bir oligosakkarit ve bir distal polisakkarit (veya O-antijeni) içerir (71).

Endotoksinler 200.000 ila 1.000.000 Da arasında değişen molekül ağırlıklarında, 100° C dereceye kadar termostabil olabilen gram negatif bakterilerin hücre duvarının ana komponenti olan lipopolisakkaridlerdir. Endotoksin ve LPS terim olarak birbiri yerine kullanılabilir. İlk terim biyolojik aktiviteyi vurgulamaktadır, ikinci terim ise daha çok molekülün kimyasal yapısına ve bileşimine işaret eder. Ancak her zaman birbirleri yerine kullanımları uygun değildir özellikle LPS olmayan hücre duvarı bileşenlerinden trikloroasetik asit' ten türetilen endotoksin için LPS teriminin kullanımı uygun değildir (72).

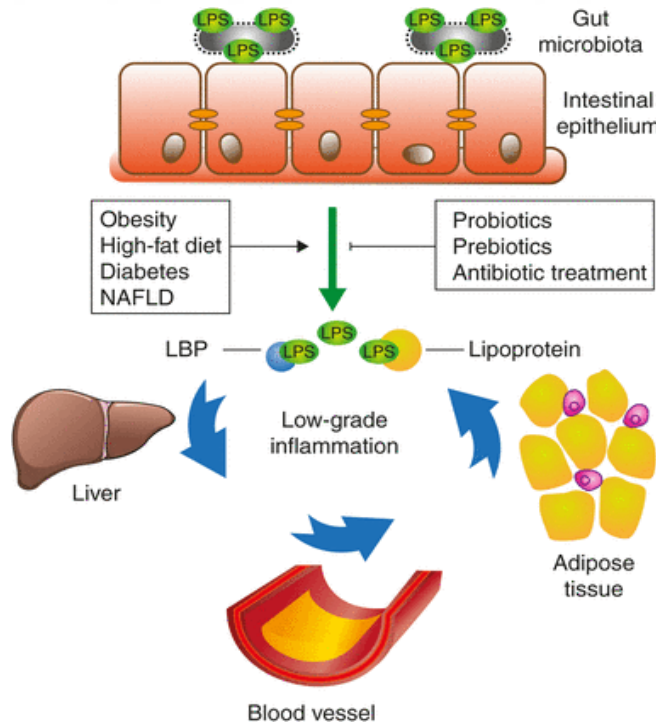
Bağırsak epiteli LPS emilimini engelleyen etkili bir bariyerdir ancak obezite, diyabetes mellitus, yüksek yağlı diyet ve NAYKH gibi patolojiler bağırsak geçirgenliğini artırarak LPS' in plazma seviyesinde artışa neden olurlar. Probiyotikler, prebiyotikler ve uygun antibiyotik tedavisi LPS emilimini ve plazma seviyelerini azaltabilir (73).

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 epitelini boyunca LPS absorpsiyonunu artırdığı ve plazma seviyelerini metabolik endotoksemi eşiği olarak tanımlanan değere yani bazalin 2-3 kat üzerine çıkardığı görülmüştür (73,74).

LPS absorpsiyonunda iki mekanizma öne çıkmaktadır. İlki epitelyal hücrelerde şilomikron oluşumunun LPS emilimi artırdığı yönündedir (73,75). Bir diğer mekanizma enterositlerin TLR-4' ü kullanarak LPS emilimini artırmasıdır. Dahası bazı bakterilerin konak epitel hücrelerinde bariyer fonksiyonunda görevli bazı genleri modüle ettiği düşünülmektedir. Fare modellerinde yüksek yağlı diyetin bariyer fonksiyonunda yer alan zonula okludens-1 ve oklizin genlerini azalttığı gösterilmiştir (73,76).

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 (77). (Şekil-1)



Şekil 1. LPS emilimi, plazmada taşınması ve hedef dokulardaki etkileri (73)

Simbiyotik bakteriler, bağışıklık sistemini konakta bulunmayan ‘patojen ilişkili moleküler kalıplar’ (PAMPs) diye adlandırılan hücre duvarında bulunan lipopolisakkarid (LPS) ve lipoteikoik asit (LTK), flagella ve tek veya çift sarmallı nükleik asitleri ile sindirim sistemi epitel ve dentritik hücrelerinde bulunan TLR’in etkileşimi aracılığı ile uyarır (43).

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 için hedef dokular yağ dokusu karaciğer ve endoteldir bunun için LPS, bu dokuların plazma membranında bulunan TLR-4’ e bağlanır. LPS, TLR-4’e bağlandığında birçok pro-ve anti-inflamatuar yol izleyen iyi tanımlanmış bir sinyalleme kaskadını başlatır (64).

TRL-4 için asıl ligand gram negatif bakterilerde bulunana LPS’ dir. LPS ile TRL-4 arasındaki etkileşim LPS bağlayıcı protein (LBP), CD14 ve myeloid farklılaşma faktörü-2 (MD-2) olarak adlandırılan bir molekülün oluşturduğu komplekste meydana gelir (78). Yapılan çalışmalarda optimal molekül tanıma için bu moleküllerin her biriyle LPS’ nin ardışık etkileşimlerinin gerekli olduğu ileri sürülmüştür (78,79). 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 (78).

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  $I\kappa\beta\alpha$  kinaz (IKK) kompleksinin aktivasyonu sonucunda 26S proteozomda bulunan  $NF-\kappa\beta$  inhibitörü  $I\kappa\beta\alpha$  parçalanır.  $I\kappa\beta\alpha$  sitoplazmik konsantrasyonlarının azalması ile  $NF-\kappa\beta$  sitoplazmadan nükleusa girerek,  $\kappa\beta$  genlerini aktive eder. Bu genler arasında proinflammatuar sitokinler, inflammatuar ve immün yanıtın diğer medyatörleri yer almaktadır (80-82).

TLR-4 ilişkili mekanizma alternatif bir yol ile de oluşabilir. Bu yolda Toll/IL-1 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 (80,83).

Yapılan çalışmalarda sağlıklı insanların kanında ölçülebilir düzeylerde LPS' ye rastlanması, LPS' nin devamlı olarak düşük oranda bağırsaktan emildiğini göstermektedir (84). Bu kanda bulunan düşük konsantrasyonlardaki LPS immün sistemin gelişiminde görev alır. Bu fonksiyonunu bağırsak epitel hücrelerinde ve baskın olarak makrofaj, B lenfositleri ve dentritik hücrelerde bulunan TLR-4 kompleksi aracılığı ile gerçekleştirir. Ardından proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açan bir hücre içi sinyalleme kaskadı başlar (85).

İntestinal bakterilerin kolonizasyonundaki artış ve mikrobiyotanın değişimi sonucu LPS kan dolaşımına daha çok geçer ve metabolik endotoksemi diye adlandırılan kronik düşük dereceli inflamasyona yol açar. Bu subklinik inflamasyon IL-1B, IL-4, IL-6 ve Tümör Nekroz Faktör (TNF)- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasıyla sonuçlanır (85).

Proinflamatuvar sitokinler, önce insülin direnciyle sonra diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıkların patofizyolojisi ve progresyonuyla ilişkilendirilmiştir (85). 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.

### **2.3.3. Metabolik Endotoksemi ve Diabetes Mellitus**

Tip 2 diyabet, asıl nedeni obeziteye bağlı artmış insülin direnci olan metabolik bir hastalıktır. Bununla birlikte mental stres, enfeksiyon ve genetik yatkınlık gibi bazı faktörler de diyabet etyolojisinde rol oynayabilir. (86).

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 değişimler de dahil olmak üzere diğer çevresel faktörler de hesaba katılmalıdır (87).

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 (87,88).

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 (89-91)

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- $\alpha$  transkripsiyonunu başlatmak için NF- $\kappa$ B' nin nükleusa translokasyonuna yol açar (89). Son yıllarda yapılan çalışmalarda LPS' nin TLR-4 vasıtasıyla IL-6 ve TNF- $\alpha$  salgılanmasını uyardığı gösterilmiştir (89). 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 (89).

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 (92). Çocuklukta enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatışlar, yetişkinlikte obezite ve metabolik sendrom riskinde artışa neden olmuştur (92,93). Crohn hastalığı gibi bağırsak inflamasyonu koşullarında viseral yağ birikimi belirgindir (92,94).

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 (95). 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 15.08.2017 - 15.10.2017 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet ve Genel Dahiliye polikliniklerine başvuran, 30-80 yaş arası, çalışma için onamı alınmış, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli olan, son 3 ayda APG, HbA1c, mikroalbümin, insülin, CRP ve lipid profili bakılmış Tip 2 diyabet tanılı 61 hasta ve kronik hastalık öyküsü olmayan 27 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden 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 ve kronik hastalık öyküsü olmayan sağlıklı gönüllüler dahil edildi. Gebe, akut enfeksiyon, akut vasküler olay, malignite hikayesi olanlar kooperasyon ve oryantasyonu yetersiz hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komisyonu'nun 08.09.2017 tarih ve 1077 numaralı etik kurul onayı ile çalışmaya başlanmış olup, hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, WBC, PLT, serum APG, üre, kreatin, ALT, HbA1c, insülin, CRP, lipid profili ve spot idrarda mikroalbümin düzeyi Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden elde edildi. Diyabet yaşı hasta ve yakınının verdiği anamnez doğrultusunda değerlendirildi. Boy, kilo, bel ve kalça çevresi ile kan basıncı tek kişi tarafından standardize edilmiş cihazlarla yapılan ölçümlerle belirlendi. Vücut kitle indeksi (BMI)= ağırlık(kg)/ boy<sup>2</sup>(m) formülü ile hesaplandı.

Nöropatinin varlığı fizik muayene ve eski elektromiyografi (EMG) kayıtları ile, retinopatinin varlığı yapılan göz muayenelerinden elde edilen göz dibi bulguları ile, nefropatinin varlığı spot idrarda albümin atılımının ölçümü ile KAH'nin varlığı standardize elektrokardiyografi (EKG) bulguları ve hasta hikayesi ile, diyabetik ayak varlığı ise fizik muayene ve hasta kayıtlarından 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 uykun kit temin edildiğinde

endotoksin düzeyi çalışıldı. Numuneler yarışmalı enzim bağı 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/ml' 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 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 ve Tablo-4' de verilmiştir. Buna göre yaş ortalamaları  $57,2\pm 8,9$  olan 45 kadın, 43 erkek toplam 88 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların ortalama diyabet süresi  $11,8\pm 8,5$  yıldır. Hastalarda görülen en sık komorbid hastalık %52.5 (n=32) ile hipertansiyon, en sık görülen diyabet komplikasyonu ise %37.7 (n=23) ile nöropati idi.

Hastaların ortalama açlık kan şekeri  $139,1\pm 59,5$  mg/dL, ortalama HbA1c değeri  $7,9\pm 1,6$ , ortalama endotoksin düzeyi ise  $2,0\pm 1,1$  EU/ml olarak saptandı. Hastaların ortalama insülin değeri  $21,9\pm 37,4$  saptandı. Diyabetik gruptaki hastaların %75 (n=46)' i insülin %25 (n=15)' i oral antidiyabetik ilaç tedavisi almaktaydı.

**Tablo 3. Hastaların demografik verileri ve medikal özellikleri**

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	30.0 - 80.0	58.5	57.2 ± 8.9
Cinsiyet	Kadın		45 51.1%
	Erkek		43 48.9%
Boy	145.0 - 182.0	163.5	163.2 ± 8.2
Kilo	52.0 - 110.0	76.5	76.5 ± 13.6
BMI	18.6 - 40.9	28.7	28.8 ± 5.0
Bel Çevresi	68.0 - 146.0	107.0	106.2 ± 13.7
Kalça Çevresi	84.0 - 140.0	110.0	109.6 ± 11.6
WBC	2620 - 14460	7840	7953 ± 2061
PLT	73.0 - 481.0	245.0	259.0 ± 64.6
AKŞ	70.0 - 341.0	130.0	139.1 ± 59.5
ÜRE	13.0 - 106.0	31.0	34.3 ± 15.6
Kreatin	0.4 - 1.9	0.8	0.8 ± 0.3
LDL	40.0 - 209.0	119.0	122.3 ± 33.5
HDL	27.0 - 87.0	47.5	47.9 ± 12.2
Trigliserit	39.0 - 849.0	131.0	161.3 ± 124.9
ALT	6.0 - 93.0	19.0	23.7 ± 15.4
CRP	0.0 - 2.8	0.3	0.5 ± 0.5
Endotoksin	0.2 - 5.3	1.7	2.0 ± 1.1

**Tablo 4. Hastaların demografik verileri ve medikal özellikleri**

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
DM Süresi	0.5 - 35.0	11.0	11.8 ± 8.5
SAB	90.0 - 180.0	120.0	123.3 ± 14.8
DAB	60.0 - 100.0	80.0	79.5 ± 7.3
İnsülin	2.2 - 285.1	11.7	21.9 ± 37.4
HBA1C	5.6 - 13.4	7.5	7.9 ± 1.6
Mikroalbimin/Kreatinin	0.2 - 541.5	11.6	48.5 ± 111.9
Retinopati	(-)		43 70.5%
	(+)		18 29.5%
Nöropati	(-)		38 62.3%
	(+)		23 37.7%
EKG DE İSKEMİ	(-)		48 78.7%
	(+)		13 21.3%
HT	(-)		29 47.5%
	(+)		32 52.5%
KAH	(-)		47 77.0%
	(+)		14 23.0%
SVO	(-)		60 98.4%
	(+)		1 1.6%
Diyabetik Ayak	(-)		60 98.4%
	(+)		1 1.6%

Vaka ve kontrol grubunda hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda boy, kilo, BMI değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda bel çevresi, kalça çevresi kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. (Tablo 5)

**Tablo 5. Vaka kontrol gruplarında hastaların medikal özelliklerinin karşılaştırılması**

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş	55.1 ± 7.4	60.0	58.1 ± 9.4	58.0	0.082 <sup>m</sup>
Cinsiyet	Kadın	16 59.3%	29 47.5%		0.311 <sup>x²</sup>
	Erkek	11 40.7%	32 52.5%		
Boy	162.1 ± 6.6	163.0	163.6 ± 8.8	164.0	0.411 <sup>m</sup>
Kilo	71.5 ± 11.7	72.0	78.8 ± 13.9	78.0	0.052 <sup>m</sup>
BMI	27.3 ± 4.9	27.4	29.4 ± 4.9	29.4	0.062 <sup>m</sup>
Bel Çevresi	96.6 ± 10.3	95.0	110.4 ± 12.9	114.0	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
Kalça Çevresi	101.6 ± 9.6	100.0	113.2 ± 10.6	114.0	<b>0.000</b> <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney-u test / <sup>x²</sup> Ki-kare test

Vaka grubunda WBC değeri, AKŞ değeri, üre değeri, trigliserit değeri, CRP değeri, endotoksin değeri kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti.

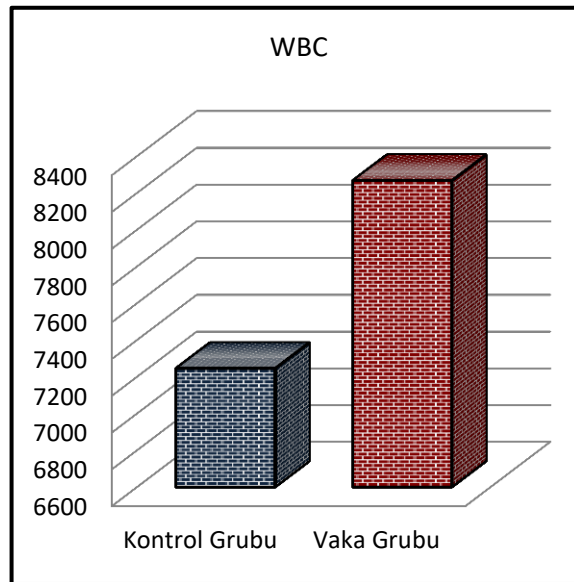
Vaka ve kontrol grubunda PLT değeri, LDL değeri, HDL değeri, ALT değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

**Tablo 6.Vaka kontrol gruplarında hastaların biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması**

		Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
		Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
WBC	$10^9/L$	7245 ± 1662	6960	8266 ± 2153	8160	<b>0,028</b> <sup>m</sup>
PLT	$10^9/L$	246,6 ± 45,5	240	264,5 ± 71,1	250	0,168 <sup>m</sup>
AKŞ	mg/dl	84,8 ± 7,2	84	163,1 ± 56,5	156	<b>0</b> <sup>m</sup>
Üre	mg/dl	27,7 ± 7,4	28	37,2 ± 17,4	33	<b>0,007</b> <sup>m</sup>
Kreatin	mg/dl	0,7 ± 0,2	0,7	0,9 ± 0,3	0,9	<b>0,011</b> <sup>m</sup>
LDL	mg/dl	127,1 ± 34,4	128	120,1 ± 33,2	116	0,37 <sup>m</sup>
HDL	mg/dl	50,8 ± 12,1	49	46,6 ± 12,1	45	0,083 <sup>m</sup>
Trigliserit	mg/dl	127,6 ± 73	101	176,3 ± 139,9	132	<b>0,045</b> <sup>m</sup>
ALT	U/L	19,9 ± 9,7	17	25,4 ± 17,1	19	0,254 <sup>m</sup>
CRP	mg/dl	0,3 ± 0,3	0,2	0,5 ± 0,5	0,4	<b>0,03</b> <sup>m</sup>
Endotoksin	EU/ml	1,4 ± 0,6	1,4	2,3 ± 1,1	2	<b>0,001</b> <sup>m</sup>

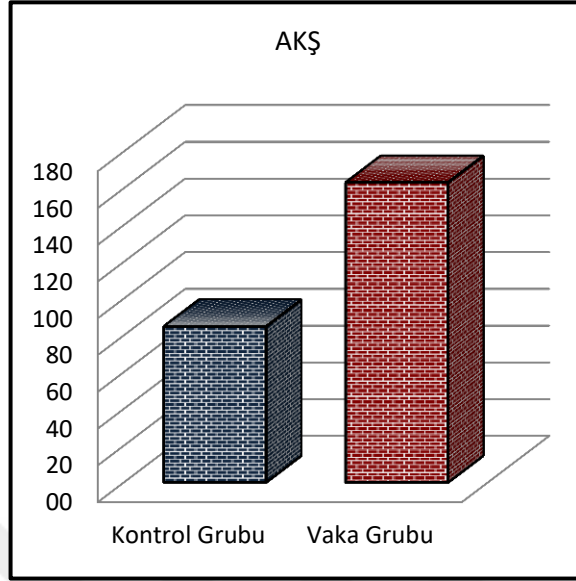
<sup>m</sup> Mann-whitney-u test

Vaka grubunda WBC değeri kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. (Şekil-2)



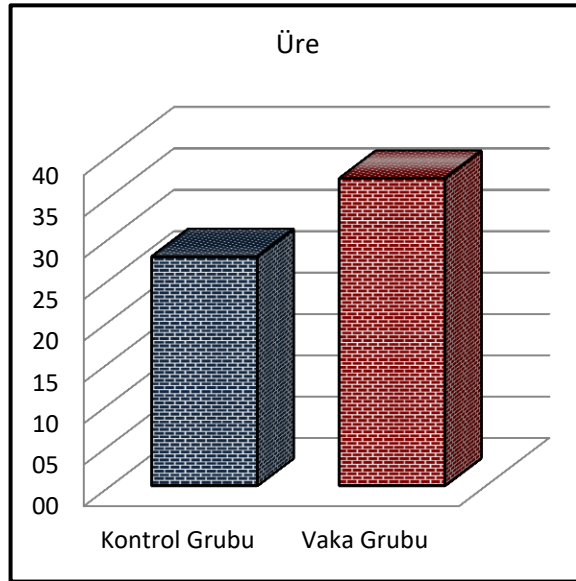
**Şekil 2. Çalışma gruplarında WBC değeri**

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



Şekil 3.Çalışma gruplarında AKŞ değeri

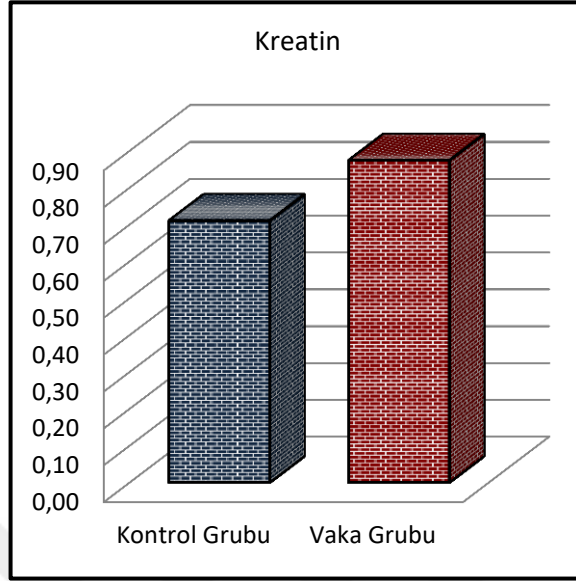
Vaka grubunda üre değeri kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. (Şekil-4)



Şekil 4. Çalışma gruplarında üre değeri

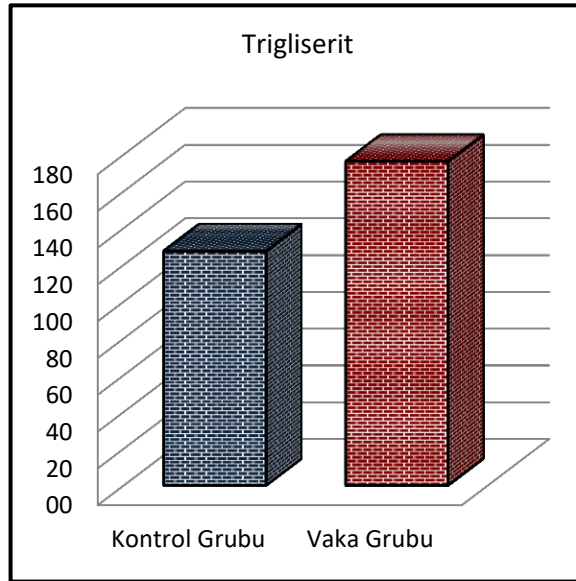


Vaka grubunda kreatinin değeri kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. (Şekil-5)



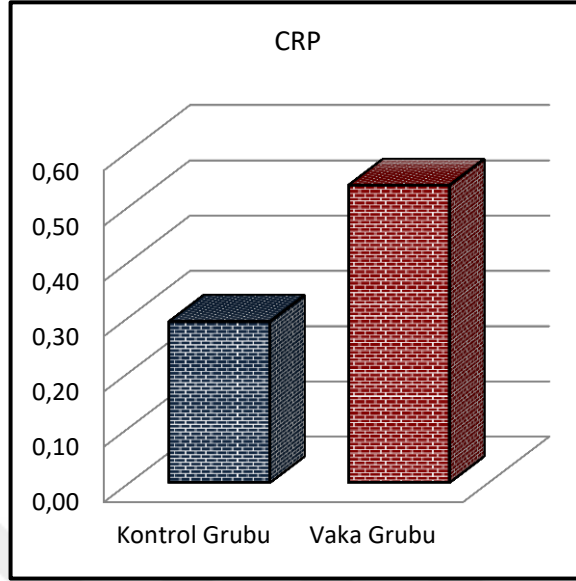
Şekil 5. Çalışma gruplarında kreatinin değeri

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



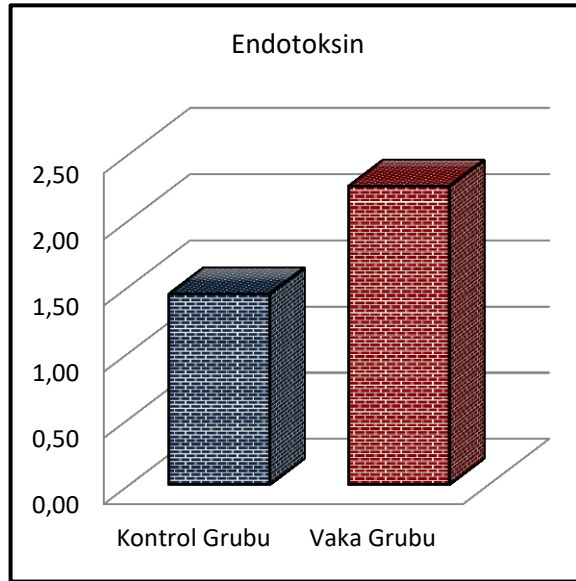
Şekil 6. Çalışma gruplarında trigliserit değeri

Vaka grubunda CRP değeri kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. (Şekil-7)



Şekil 7. Çalışma gruplarında CRP değeri

Vaka grubunda endotoksin değeri kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. (Şekil-8)



Şekil 8. Çalışma gruplarında endotoksin değeri

Endotoksin değeri ile yaş, BMI değeri, bel çevresi, kalça çevresi, DM süresi, SAB, DAB, WBC, PLT, AKŞ, üre, kreatin, LDL, HDL, trigliserit, ALT, CRP, insülin, HbA1c, Mikroalbumin/kreatin değeri arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) korelasyon yoktu. (Tablo 7)

**Tablo 7. Serum endotoksin değeri ile hastaların demografik özelliklerinin ve biyokimyasal verilerinin ilişkisi**

		Yaş	BMI	Bel Çevresi	Kalça Çevresi	DM Süresi
Endotoksin	r	-0.078	0.010	0.031	-0.083	-0.118
	p	0.548	0.940	0.814	0.526	0.364
		SAB	DAB	WBC	PLT	AKŞ
Endotoksin	r	0.209	0.131	0.029	0.123	-0.068
	p	0.107	0.313	0.827	0.346	0.602
		ÜRE	Kreatin	LDL	HDL	Trigliserit
Endotoksin	r	0.128	0.102	0.202	0.100	-0.065
	p	0.324	0.432	0.118	0.442	0.619
		ALT	CRP	İnsülin	HBA1C	Mikroalbumin /Kreatinin
Endotoksin	r	0.038	-0.170	-0.073	-0.092	-0.120
	p	0.771	0.191	0.576	0.483	0.357

Spearman Korelasyon

Retinopati olan ve olmayan grupta endotoksin değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Nöropati olan ve olmayan grupta endotoksin değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. KAH olan ve olmayan grupta endotoksin değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo-8)

**Tablo 8. Serum endotoksin değeri ile diyabet komplikasyonlarının ilişkisi**

		Endotoksin			p
		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	
Retinopati	(-)	0.7 - 5.3	1.9	2.2 ± 1.1	0.975 <sup>m</sup>
	(+)	1.0 - 5.2	2.1	2.3 ± 1.2	
Nöropati	(-)	0.7 - 5.3	2.1	2.3 ± 1.1	0.290 <sup>m</sup>
	(+)	0.8 - 5.2	1.9	2.1 ± 1.2	
KAH	(-)	0.7 - 5.3	1.9	2.2 ± 1.1	0.537 <sup>m</sup>
	(+)	0.8 - 5.2	2.2	2.5 ± 1.3	

<sup>m</sup> Mann-whitney-u test

Nefropati olan ve olmayan grupta Endotoksin değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir.

**Tablo 9. Serum endotoksin değeri ile nefropatinin ilişkisi**

	Mikroalbumin/Kreatin $\leq 30$		Mikroalbumin/Kreatin $> 30$		p
	Ort. $\pm$ s.s.	Medyan	Ort. $\pm$ s.s.	Medyan	
Endotoksin	2.2 $\pm$ 1.1	1.9	2.4 $\pm$ 1.3	2.2	0.911 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney-u test

## 5.TARTIŞMA

Komplikasyonlu ve komplikasyonu olmayan Tip 2 DM tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllülerle yaptığımız çalışmada diyabet tanılı hastalarda sağlıklı gönüllülere göre serum endotoksin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Sadece diyabet tanısı olan popülasyonda karşılaştırma yapıldığında nefropati, retinopati, nöropati gibi mikrovasküler ve iskemik kalp hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonları olan hastalar ile komplikasyonu olmayan hastaların serum endotoksin seviyeleri arasında anlamlı fark görülmedi.

Diabetes mellitus (DM), insülinin mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin direnci ile oluşan, hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, protein, lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden kronik ve ilerleyici bir 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 (96,97). Diyabet giderek artan sıklığı ve yol açtığı komplikasyonlar ile çok geniş kitleleri ilgilendiren bir sağlık sorunudur. DSÖ'ye göre bu artış özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde pandemik boyutlara ulaşmıştır (18).

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 (95). Biz de bu çalışmamızda serum endotoksin düzeyinin diyabetik komplikasyonlarla, hastaların çeşitli demografik ve biyokimyasal parametreleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızdaki başlıca bulgular;

1. Diyabetik hasta grubunun serum endotoksin seviyeleri nondiyabetik kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu,
2. Serum endotoksin değeri ile yaş, BMI değeri, bel çevresi, kalça çevresi, DM süresi, SAB (sistolik arteryal basınç), DAB (diyastolik arteryal

basınç), WBC, PLT, AKŞ, üre, kreatin, LDL, HDL, trigliserit, ALT, CRP, insülin, HbA1c, Mikroalbumin/kreatin değeri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı,

3. Diyabetik hasta popülasyonunda endotoksin düzeyi ile retinopati, nöropati ve KAH (koroner arter hastalığı) arasında ilişki olmadığı.

Çalışmamızda kontrol grubu olarak aldığımız sağlıklı bireylerde endotoksin seviyesi  $1,4 \pm 0,6$  EU/ml olarak saptandı. Litaratür ile karşılaştırıldığında endotoksin ölçüm yöntemi olarak Limulus Amebocyte Lysate (LAL) gibi farklı yöntemlerin kullanıldığı ve sağlıklı gruplarda farklı değerlerin ortaya çıktığı görüldü. Biz serum endotoksin seviyesini değerlendirmek için ELISA yöntemini kullandık. Litaratür ve bizim çalışmamızdaki normal bireylerin endotoksin seviyelerinin farklı oluşu kullanılan yöntemlerin farklı olmasından, etnik grup farkından ya da beslenme alışkanlıklarının farklı oluşundan kaynaklanıyor olabilir (70,98,103).

Hawkesworth ve arkadaşları normal kilolu, obez ve tip-2 diyabetik gruplardan oluşan çalışmada endotoksin seviyelerinin diyabetik grupta normal kilolu ve obez gruba göre anlamlı olarak yüksek seviyelerde olduğunu ayrıca açlık kan şekeri ile endotoksin seviyelerinin orantılı olduğunu göstermiştir (98). Bizim çalışmamızda da diyabetik hastalarda endotoksin seviyeleri yüksek çıkmakla birlikte AKŞ ile ilişkili 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.

Başka bir çalışmada Liang ve arkadaşları normal kilolu, obez ve tip 2 diyabetik hastalarda kas hücrelerindeki insülin direnci ve LPS düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Obez ve diyabetik hastalarda insülin direncine paralel olarak LPS seviyelerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Çalışma sonucunda obez ve Tip 2 DM tanımlı hastaların plazmasında yüksek bulunan LPS seviyelerinin insülin direncinin patogenezinde rol alabileceği ve bunu TRL-4 yolağı ile yaptığını bu yolağın genetik ve farmakolojik olarak inhibisyonunun insülin direncini azaltacağı

yönünde görüş ortaya atılmıştır (99). Bizim çalışmamızda da serum endotoksin seviyeleri diyabetik grupta kontrol grubuna oranla yüksek saptanmıştır. Ancak obez hastaların bulunduğu farklı bir grupla karşılaştırma yapılmamıştır. Bizim kontrol ve diyabetik hasta gruplarımızda fazla kilolu ve obez hastalar bulunmakla beraber mevcut hasta sayısı az olduğu için alt grup değerlendirmesi yapmadık.

Cani PD ve arkadaşlarının farelerle yapmış olduğu çalışmada yüksek yağlı beslenmenin plazma LPS düzeyini, subkutan LPS infüzyonuyla benzer şekilde metabolik endotoksemi eşiği olarak belirlenen değerlerin üzerine çıkardığı görüldü. Metabolik endotoksemi olan farelerde insülin direnci saptanırken CD14 mutasyonu olan farelerde insülin direnci görülmedi (100). Gene Cani ve arkadaşları yaptıkları başka bir fare deneyinde antibiyotik tedavisi ile metabolik endotoksemide azalma ve glukoz intoleransında gerileme olabileceğini göstermiştir (101). 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 (100).

Pussinen ve arkadaşları diyabet insidansındaki artış ile endotoksin arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada endotoksin seviyelerinin diyabetik hastalarda daha yüksek olduğunu göstermiştir (70). Creely ve arkadaşları yaptıkları klinik araştırmada diyabetik hastalarda endotoksin seviyesinin normal sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (89). Bir başka çalışmada Monte ve arkadaşları gastrik bypass cerrahisinden sonra insülin direncinin azalmasının ve Tip-2 DM' deki gerilemenin altında yatan mekanizmayı endotoksemi ile ilişkili proinflamatuvar medyatörlerin azalmasına bağlamışlardır (102). Bizim çalışmamızda da literatürlerle paralel olarak diyabetik hastalarda nondiyabetik kontrol grubuna göre endotoksin seviyesi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Aravindhan 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

(103). Bizim çalışmamızda da literatürle paralel olarak diyabetik hastalarda normal sağlıklı popülasyona göre endotoksin seviyelerinde anlamlı artış görülmüş ancak retinopati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlarla 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.

Nymark ve arkadaşları tip-1 DM tanılı mikroalbuminüri ve makroalbuminürisi olan hastaların 6 yıl takip edildiği çalışmada LPS düzeyleri ile diyabetik nefropati ve kronik böbrek yetmezliği gelişimi arasında ilişki olduğunu göstermiştir (62). Bizim çalışmamızda mikroalbuminüri/kreatinin oranı nefropati göstergesi olarak kullanılmış ve endotoksin ile ilişkili bulunmamıştır. 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.

Pussinen ve arkadaşları periodontitli hastalarda yaptıkları çalışmada endotoksin seviyesi HDL kolesterol ile negatif korelasyon göstermiştir. Endotoksin yaş ve cinsiyetten bağımsız HDL kolesterol ile bağımlı olarak kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (104). Wiedermann ve arkadaşları yaptıkları çalışmada endotoksin düzeyini kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili bulmuştur (105). Bizim çalışmamızda endotoksin ile KAH arasında ilişki saptanmadı. KAH yaş, cinsiyet, BKİ değeri, aile öyküsü, sigara, hipertansiyon, DM, hiperhomositeinemi gibi birçok parametrenin patogeneizde rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Ayrıca çalışmamızda KAH tanısı için anamnez ve EKG kullanılmıştır. Endotoksinin KAH üzerindeki etkisini araştırmak için diğer tüm faktörlerin eşleştirildiği ve tanı için anjiografinin kullanıldığı planlı bir çalışmanın yapılmasının daha yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.



Ulaştığımız tüm bu verilere ek olarak çalışmamızın bazı eksiklikleri mevcuttu. Bunlar hasta sayısının kısıtlı oluşu, hastaların uzun süreli takiplerinin yapılamaması, endotoksin seviyelerin bir kez bakılabilmesi, kullanılan ilaçlar, obezite ve hiperlipidemi gibi serum endotoksin düzeyini etkileyebilecek parametrelerin göz önüne alınamamış olması olarak sayılabilir. Ayrıca alışmamızda her ne kadar infeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmış olsa da yakın zamanda antibiyotik kullanımı değerlendirilmemiştir bu elde edilen sonuçları etkilemiş olabilir. Bununla birlikte sağlıklı gönüllüler ve diyabetik hasta grubunda yapılan değerlendirmelerde serum endotoksin düzeyinin diyabetik grupta anlamlı olarak yüksek saptandığı çalışmamızın metabolik endotokseminin diyabetin patogenezindeki yerini ve önemini vurgulamak adına önemli olduğunu düşünmekteyiz.

## 6.SONUÇ

Dünyada ve ülkemizde giderek prevalansı artan Tip 2 DM obezite, insülin direnci ve hipergliseminin fizyopatolojide rol aldığı bir hastalıktır. Ayrıca intestinal mikrobiyota kaynaklı endotoksinin, subklinik bir inflamasyona neden olarak diyabetin etyopatogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Biz de bu çalışmamızda diyabetli hastalarda serum endotoksin seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, ancak diyabetik grupta mikro ve makrokomplikasyonlarla endotoksin düzeyinin ilişkili olmadığını gösterdik. 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 diyabetin 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. Masschusetts, 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. Lee Goldman, Andrew I. Schafer; Goldman's Cecil Medicine Güneş Tıp Kitabevleri 24.baskı 2015: 1475-1504
13. Yılmaz M.T: Editörden, Galenos aylık sağlık meslek dergisi 1997; 1:3
14. Hatemi H: Diabetes Mellitusun tarihçesi. Aktuel tip dergisi 1996; 7:497-499.
15. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management 5th ed. Blackwell Co 1996:3.
16. Bağrıaçık N. Diyabetes Mellitus; Tanımı, Tarihçesi, Sınıflaması ve Sıklığı; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Diyabetes Mellitus Sempozyumu 18-19 Aralık 1997 İstanbul; s 9-18
17. Zimmet P, Dowse G, Finch C, King H. The epidemiology and natural history of NIDDM– lessons from South Pasific.Diabetes Metabo Rev. 1990, 6:91-124
18. Global report on diabetes.World Health Organization, Geneva, 2016.
19. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population-based study of Diyabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the turkish Diyabetes epidemiology study (TURDEP). Diyabetes Care. 2002 Sep;25 (9):1551-6
20. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year 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. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. Temel İç Hastalıkları. Güneş Kitabevleri 3.baskı 2012: 2078-2151
24. Papadakis M. , Mcphee S Current Medical Diagnosis & Treatment Mc Graw Hill Education 2014 s:1150-1201
25. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. Jan 2005; 28: 37-42
26. 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.
27. 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.
28. Scott M. Grundy, James I. Cleeman, Stephen R, Karen A. Donato, Robert H. Eckel, Barry A. Franklin et all Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. Circulation.2005;112:2735- 2752.
29. 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
30. Ulusal Diyabet Kongresi, Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi -2011
31. 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.
32. 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.)
33. Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 2004; 350:48
34. Yılmaz T. İmamoğlu Ş (editör) Diabetes Mellitus. 1. Baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2006; s55-6
35. 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.
36. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity and treatment. *Diabetes Care.* 2010 Oct;33(10):2285-93.
  37. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-2653
  38. 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.
  39. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11:171-85
  40. 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
  41. Altuntaş Y, Batman A. Mikrobiyota ve metabolik sendrom *Türk Kardiyol Dern Ars* 2017;45(3):286–296
  42. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014;157:121–41.
  43. Kobylak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutr J.* 2016 Apr 23;15:43.
  44. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell.* 2006;124:837–48.
  45. Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha M. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids Health Dis.* 2016 Jun 18;15:108.
  46. Villanueva-Millan MJ, Perez-Matute P, Oteo JA. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *J Physiol Biochem.* 2015; 71(3):509–25.

47. Muñoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr.* 2016 Dec;63(10):560-568.
48. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, Kubota H, Gawad A, Sakai T, Oishi K, Martin R, Ben-Amor K, Knol J, Tanaka R. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One.* 2013;8:e78331.
49. Bekkering P1, Jafri I, van Overveld FJ, Rijkers GT. The intricate association between gut microbiota and development of type 1, type 2 and type 3 diabetes. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013 Nov;9(11):1031-41.
50. Yıldırım AE, Reskan A. Obezite ve mikrobiyota. *Güncel Gastroenteroloji* 2014 Mart;18(1):106-111.
51. Dai D, Walker WA. Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut. *Adv Pediatr* 1999;46:353-82.
52. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-4.
53. Vajro P, Paolella G, Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: Their influences on obesity and obesity related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:461-8.
54. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006;7:688-93.
55. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006;312:1355-9.
56. Altındaş M, Yılmaz K. Sindirim sistemi mikrobiyotası ve fekal transplantasyon. *Nobel Med* 2017; 13(1): 9-15.
57. Çelebi G, Uygun A. İntestinal mikrobiyota ve fekal transplantasyon. *Güncel Gastroenteroloji* 2013 Haziran;17(2):148-157.
58. 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.

59. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;141:1782-91.
60. 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.
61. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl 1):S6-S16.
62. 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.
63. 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.
64. Boutagy NE, McMillan RP, Frisard MI, Hulver MW. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biochimie*. 2016 May;124:11-20.
65. 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]
66. 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.
67. LaNoue KF, Mason AD, Daniels JP. The impairment of glucogenesis by gram negative infection. *Metabolism*. 1968; 17:606-611. [PubMed: 4297876]
68. Tavakoli H, Mela L. Alterations of mitochondrial metabolism and protein concentrations in subacute septicemia. *Infection and Immunity*. 1982; 38:536-541. [PubMed: 6128308]
69. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56:1761-1772. [PubMed: 17456850]



70. 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.
71. Raetz CR, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu Rev Biochem*. 2002;71:635-700.
72. Hurley JC. Endotoxemia: methods of detection and clinical correlates. *Clin Microbiol Rev*. 1995 Apr;8(2):268-92.
73. 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.
74. Erridge C, Attina T, Spickett CM & Webb DJ A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 86:1286–1292.
75. 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.
76. Hooper LV & Gordon JI Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001;292:1115–1118.
77. Wendel M, Paul R, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Intensive Care Med* 2007;33: 25–35
78. 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.
79. 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.
80. Kundakçı A, Pirat A. Toll benzeri reseptörler. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2012;10:63-73
81. Gay NJ, Gangloff M. Structure and function of Toll receptors and their ligands. *Annu Rev Biochem* 2007;76:141-65.

82. Baeuerle PA, Baltimore D. I kappa B: a specific inhibitor of the NF-kappa B transcription factor. *Science* 1988;242:540-6.
83. 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.
84. 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.
85. Rodes L, Khan A, Paul A, Coussa-Charley M, Marinescu D, Tomaro-Duchesneau 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.
86. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sørensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One.* 2010 Feb 5;5(2):e9085.
87. 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.
88. Pickup J.C. Crook M.A. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41:1241–1248.
89. 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.
90. 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.
91. 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.

92. 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.
93. Burgner, D. P. et al. Infection-related hospitalization in childhood and adult metabolic outcomes. *Pediatrics* 2015; 136: e554–562.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Fowler M. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin. Diabetes* 2008; 26(2):77-82.
98. 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.
99. Liang H, Hussey SE, Sanchez-Avila A, Tantiwong P, Musi N. Effect of lipopolysaccharide on inflammation and insulin action in human muscle. *PLoS One*. 2013 May 21;8(5):e63983.
100. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007 Jul;56(7):1761-72. Epub 2007 Apr 24.
101. 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.
102. 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.

103. Aravindhavan 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.
104. 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.
105. 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.