



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

FATİH KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Esmâ GÜLDAL ALTUNOĞLU

**TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA, TAURİN DÜZEYİNİN
DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Duygu ŞAK

İç Hastalıkları Kliniği

Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Füsün ERDENEN

İSTANBUL - 2017

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 deneyimlerimden 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 PİŞKİNPAŞA'ya, 5. Dahiliye Eğitim görevlisi Doç. Dr. Esmâ Altunoğlu'na, 6. Dahiliye Eğitim görevlisi Uzm. Dr. Fettah SAMETOĞLU'na;

Hastanemize, eğitimimize ve çalışma koşullarımızın düzeltilmesine büyük katkıları olan, bilimsel çalışmalarımızda desteğini esirgemeyen hastane yöneticimiz Sayın Prof. Dr. Özgür Yiğit'e;

Rotasyonlarım süresince yetişmemde katkıları olan Kardiyoloji Kliniği eğitim görevlisi Doç. Dr. Turgut Karabağ'a, Yedikule Göğüs Hastanesi Eğitim görevlileri Uzm. Dr. Emel Çağlar'a ve Uzm. Dr. Mediha Gönenç Ortaköylü'ye, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları eğitimi görevlisi Uzm. Dr. Muzaffer Fincancı'ya;

Berber çalışmaktan büyük keyif aldığım servisimin sevgili üyeleri; Dr. Mustafa Büyükkünler, Dr. Yavuz Karahan, Dr. Mehmet Ünal, Dr. Serhat Uysal, Dr. Özlem Özdemir, Dr. Ece Hakan'a, dört yıl boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kocaman kalbi ile hep yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Burcu Taşönü'ye

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

Hayat arkadaşım, eşim, eşkıdemim, en büyük destekçim Uzm. Dr. Tuncer Şak'a, Dünyaya gelişi ile bana dünyanın en güzel duygusunu yaşatan kızım Ahsen İpek Şak'a;

Her zaman her koşulda yanımda olan, beni, hekimlik mesleğini her daim el üstünde tutan, sevgilerini desteklerini hiç esirgemeyen kıymetlilerim; Canım Annem ve Canım Babama;

Sonsuz Teşekkürler

Duygu ŞAK 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	viii
SUMMARY.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes Mellitus.....	3
2.1.1. Tanım – Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Sınıflandırma.....	4
2.1.4. Semptomları ve Tanı Kriterleri.....	6
2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	7
2.1.5.1. Tip 2 DM'un Genel Özellikleri.....	8
2.1.5.2. Tip 2 DM'un fizyopatolojisi.....	8
2.1.5.3. Tip 2 DM İçin Risk Faktörleri.....	9
2.1.5.4. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları.....	10
2.2. Kronik Komplikasyonlar ve Komplikasyonlara Yaklaşım.....	11
2.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar.....	12
2.2.1.1. Nefropati.....	12

2.2.1.2.	Retinopati	12
2.2.1.3.	Nöropati	13
2.2.2.	Makrovasküler Komplikasyonlar	14
2.2.3.	Taurin	16
2.2.3.1.	Tarihçesi ve yapısı	16
2.2.3.2.	Fizyolojik Fonksiyonları ve Terapötik Etkileri	16
2.2.3.3.	Taurin ve Diyabetik Komplikasyonlar	18
2.2.3.3.1.	Taurin ve Diyabetik Nefropati	19
2.2.3.3.2.	Taurin ve Diyabetik Retinopati	19
2.2.3.3.3.	Taurin ve Diyabetik Nöropati	19
2.2.3.3.4.	Taurin ve Makrovasküler Komplikasyonlar	20
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1.	İstatistiksel Analizler	22
4.	BULGULAR	23
5.	TARTIŞMA.....	31
6.	SONUÇ	38
7.	KAYNAKLAR.....	39

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması	5
Tablo 2. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	7
Tablo 3. Hastaların demografik verileri ve medikal özellikleri	23
Tablo 4. Serum taurin düzeyi ile hastaların demografik özellikleri ve diyabet regülasyon derecesinin ilişkisi	24
Tablo 5. Diyabetik popülasyondaki taurin düzeyi ile demografik özellikleri ve diyabet regülasyon derecesinin ilişkisi.....	24
Tablo 6. Serum taurin düzeyi ile hastaların cinsiyeti, hipertansiyon ve diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişki.....	25
Tablo 7. Diyabetik popülasyonda serum taurin düzeyleri ile hipertansiyon ve diyabetik komplikasyonları arasındaki ilişki.....	27
Tablo 8. Serum taurin düzeyi – retinopati ilişkisi.....	30
Tablo 9. Retinopati durumuna göre hastaların taurin düzeyi karşılaştırılması	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Taurinin yapısı.....	16
Şekil 2. Genel popülasyonda Taurin - Retinopati ilişkisi	26
Şekil 3. Genel popülasyonda Taurin - Nöropati ilişkisi.....	26
Şekil 4. Genel popülasyonda Taurin – Hipertansiyon ilişkisi	26
Şekil 5. Diyabetik popülasyonda Taurin – Retinopati ilişkisi	27
Şekil 6. Diyabetik popülasyonda Taurin – Nöropati ilişkisi.....	28
Şekil 7. Diyabetik popülasyonda Taurin – Hipertansiyon ilişkisi	28
Şekil 8. Diyabetik popülasyonda Taurin – KAH ilişkisi	29
Şekil 9. Diyabetik popülasyonda Taurin EKG bulgusu ilişkisi	29

KISALTMALAR

ACE-İ	: Angiotensin Converting Enzyme İnhibitörü
ADA	: American Diabetes Association
APG	: Açlık Plazma Glukozu
ARB	: Angiotensin Reseptör Blokörü
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
DCCT	: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DR	: Diyabetik Retinopati
EASD	: European Association for the Study of Diabetes
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromiyografi
GBM	: Glomerül Bazal Membran
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HPLC	: Yüksek Performanslı Likid Kromatografi
HT	: Hipertansiyon
IDF	: International Diabetes Federation
IFCC	: Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu

KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LADA	: Latent Autoimmune Diabetes of Adult
MODY	: Maturity Onset Diabetes of The Young
NGSP	: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
RAS	: Renin Anjiyotensin Sistem
OAD	: Oral Anti Diyabetik
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TURDEP	: Turkish Diyabetes Epidemiology Study
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Factor
WHO	: World Health Organization

ÖZET

Amaç: Günümüzde sıklığı giderek artan Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) pandemik bir hastalık haline gelmiştir. İnsülin sekresyonu, insülinin dokular üzerindeki etkisi veya her ikisinin de bozulması sonucunda oluşan, hiperglisemi ile karakterize bir metabolik durumdur. Diyabet ve diyabetin neden olduğu komplikasyonlar, hastanın hayat kalitesini ileri derecede etkilemesinin yanında ülkelerin ekonomisine de ciddi yük getirmektedir. Bu noktada bu tür bir kronik hastalığın komplikasyonlarını ön gördürecek maliyet etkin, güvenilir bir markerın bulunması ve kullanılması oldukça önemlidir. Organizmada bir çok görevi olan taurinin; glukoz homeostazisinin sağlanmasında etkin bir rolü olduğu; diyabetin de dahil olduğu bir çok metabolik bozuklukta ise düzeyinin azaldığı bilinmektedir. Bu bağlamda diyabetli hastalarda protektif ve terapötik etkileri nedeniyle tedavide kullanılacak bu madde ile ilgili yeni bilgiler öğrenmeyi, taurinin diyabeti komplikasyonlar, hastaların çeşitli demografik ve biyokimyasal parametreleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya hastanemiz polikliniklerine başvuran 32-82 yaş arası, çalışma için onamı alınmış, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli olan, Tip 2 diyabet tanılı 59 ve kronik hastalık öyküsü olmayan 28 hasta dahil edildi. 87 kişilik bu hasta grubundan ilave olarak alınan kan örnekleri santrifüj edildi ve bu örneklerden uygun kit temin edildikten sonra taurin düzeyleri çalışıldı. Gebeler, akut infeksiyon, akut vasküler olay, malignite hikayesi olanlar ile kooperasyon ve oryantasyonu yetersiz hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: 48 kadın, 39 erkek (K/E=1.23) olmak üzere toplam 87 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları 55.6 ± 10.3 iken ortalama diyabet yaşı 11.2 ± 7.5 yıldır. Hastalarda görülen en sık komorbid hastalık %44.5 (n=39) ile hipertansiyon, en sık görülen diyabet komplikasyonu ise %34.5 (n=30) ile nöropati idi. Hastaların ortalama taurin düzeyi ise $0,7 \pm 0,2$ mMol/L olarak saptandı. Çalışmamızda tüm hasta grupları değerlendirildiğinde; diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan gruba göre; taurin düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandı. Plazma taurin düzeyleri ile diyabetik nöropati, diyabetik retinopati ve diyabetik nefropatinin bir göstergesi olan mikroalbuminüri arasında

anlamli negatif korelasyon saptanmifftir. Yine hipertansif hastalarda taurin d#zveyi daha d#f#k olup plazma taurin d#zveyi arttik#a sistolik kan basincinin azaldığı sonucuna varılmıftır. Bununla birlikte yalnızca diyabetik hastaların verileri incelendiğinde, diyabetik nöropatili hastalarda taurin d#zeylerinin anlamlı olarak daha d#f#k olduğu g#r#ld#.

Sonuç: #alıfmamız sonucunda diyabetin patofizyolojisindeki mekanizmalar #zerinde olumlu etkileri olan taurinin; diyabetik ve komplike hastalarda kan d#zeyinin azaldığı g#sterilmiş olup diyabet ve komplikasyonlarının #n g#r#lmesi i#in kullanılabilir bir madde olduğu kanaatine varılmıftır. Ayrıca gelecekte diyabet tedavisinde de kullanılması olası bu maddenin diyabet ve komplikasyonları #zerindeki rol# bir kez daha ortaya konmuştur. Ancak bu maddenin pratikte kullanılabilmesi i#in #ok sayıda kapsamlı #alıfmaya ihtiya# duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Taurin, Diyabetik Retinopati, Diyabetik N#ropati, Mikroalb#min#ri

SUMMARY

Aim: Today, frequency of Diabetes Mellitus (DM) type 2 has increased and has become a pandemic. DM is a metabolic disorder that is characterized by hyperglycemia as a result of alterations in insulin secretion, its effect on tissues or both. In addition to its effect on patients' quality of life, diabetes and its complications bring a significant amount of burden to countries' economy. At this point, it's important to find out a reliable, cost effective marker that can predict the complications of such a chronic disease. It's known that taurine has an active role in providing of glucose homeostasis and levels of taurine declines in some chronic diseases including diabetes. Thus, we planned to investigate and learn more about this molecule and its relationship with the diabetic complications, patients' demographic features and biochemical parameters.

Method: Patients were chosen from department of internal medicine and diabetes policlinics. Fifty-nine patients who were between 32-82 year old, taken their informed consent, had sufficient cooperation and orientation and had type 2 diabetes and 28 patient-control group who had no history of a chronic illness were enrolled in our study. The blood samples were taken from this 87 patients and centrifuged. Then plasma taurine concentrations were measured. Patients who were pregnant, had an acute infection, had a history of acute peripheral or cerebrovascular accident and malignancy, no sufficient cooperation and orientation were excluded.

Findings: Forty-eight female, 39 male (F/M=1.23) total of 87 patients were participated in this study. The median age among patients was 55.6 ± 10.3 and median diabetic age was 11.2 ± 7.5 years. The most seen comorbid disease was hypertension (44.5%, n=39), and the most frequent diabetic complication was neuropathy (34.5%, n=30). The median plasma taurine concentration was 0.7 ± 0.2 mMol/L. When the patient and control group were assessed, plasma taurine concentrations were significantly low in patient group than in control group. A negative correlation between plasma taurine levels and diabetic retinopathy, neuropathy and microalbuminuria which is an indicator of diabetic nephropathy was found. Plasma taurine levels were lower in hypertensive patients and it is found that while systolic blood pressure increases plasma taurine concentrations

decline. When diabetic group were assessed, it is showed that patients who had had diabetic neuropathy had lower plasma taurine levels than those who had not had neuropathy.

Result: At the end of our study it is revealed that plasma taurine, that has a positive effect on pathophysiologic mechanisms of diabetes, levels are decreased in patients with diabetes and its complications. Furthermore we have an idea that taurine may be used as a predictor of diabetic complications. In the future, taurine may be used for treatment of diabetes and its complications. Although more studies are need to be used in clinical practise.

Keywords: Diabetes, Taurine, 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).

Tip 2 diyabet ise tüm diyabet vakalarının % 80-90'ını oluşturur. Genellikle orta, ileri yaşta görülmekle birlikte son yıllarda genç yaşlarda da tip 2 diyabet vakaları görülmeye başlanmıştır. Tip 2 diyabet hastalarında hiperglisemi ve hipoglisemi sıklığındaki artışların mikrovasküler (diyabetik nefropati, nöropati, retinopati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, hipertansiyon) komplikasyonları arttırdığı yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir (2, 3,4).

Diyabet ve diyabetin neden olduğu komplikasyonlar, hastanın hayat kalitesini ileri derecede etkilemesinin yanında ülke ekonomisine de ciddi yük getirmektedir. Bu noktada bu tür bir kronik hastalığın komplikasyonlarını ön gördürecek maliyet etkin, güvenilir bir markerın bulunması ve kullanılmasının önemi açıktır.

Memeli dokularında bulunan esansiyel bir aminoasit olan taurinin (2 aminoethanosulfonik asit) glukoz homeostazisinin sağlanmasında etkin bir görev üstlendiği; diyabetin de dahil olduğu bir çok metabolik bozuklukta ise düzeyinin azaldığına ilişkin çalışmalar mevcuttur. Bir çok metabolik bozukluğun patofizyolojisinde eksikliği gösterilen bu maddenin; diyabetin hemen bütün komplikasyonlarının gelişiminde de rolü olduğu saptanmıştır (5,6).

Diyabet ve ilişkili komplikasyonların patofizyolojisindeki yerine ilaveten protektif ve terapötik etkinliği de birçok hayvan çalışmasında gösterilen taurinin

suplementasyonunun hayvan modellerinde hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, obezite gibi metabolik hastalıklarda azalma, hafifleme gibi etkileri olduğu gösterilmiştir (7).

Kronik, sık görülen ve ciddi komplikasyonlarla seyreden diyabetin, tedavisi ve önlenmesinde kullanılmak üzere birçok yeni ajan araştırılmaktadır. Diyabetin birçok komplikasyonu üzerinde olumlu etkileri gösterilmiş, bu amaçla kullanılması umut verici bir aminoasit olan taurin ile ilgili çok sayıda yayın mevcuttur. Bununla birlikte yaptığımız literatür taramasında insanlardaki plazma taurin düzeyinin, diyabet ve komplikasyonları ile ilişkisini konu alan çok fazla araştırma olmadığı görüldü.

Biz de bu bilgiler ışığında diyabetli hastalarda protektif ve terapötik etkileri nedeniyle tedavide kullanılabilecek bu madde hakkında yol gösterici yeni bilgiler öğrenmeyi ve taurin düzeyinin komplikasyonların şiddeti, hastanın çeşitli demografik ve biyokimyasal parametreleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

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 (8). Diyabet kronik bir hastalık olmakla birlikte tedavi edilmediği zaman hastalığa makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı, hipertansiyon, serebrovasküler olay) ve mikrovasküler komplikasyonlar (nefropati, nöropati, retinopati) eklenme olasılığı artar (9).

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 (10,11). 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 (12). 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 organın 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 (13).

2.1.2. Epidemiyoloji

Çağımızın en büyük küresel sağlık sorunlarından biri olan DM her yıl daha fazla insanı etkilemekte ve hayatı değiştiren komplikasyonlara neden olmaktadır. Bilinen 415 milyon DM hastasına ilaveten gelecekte bu hastalığa yakalanma riski bulunan 318 milyon kişide de bozulmuş glukoz toleransı (BGT) bulunmaktadır. DM ve komplikasyonları çoğu ülkede başlıca ölüm nedenlerindedir. Diyabetin en yaygın formu tip 2 DM olup kültürel ve toplumsal değişimler ile birlikte görülme sıklığı da giderek artmaktadır. Yüksek gelirli ülkelerde %91'e varan oranda Tip 2 DM görülmektedir (14-17). Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde DM prevalansı hızla artmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve bu ülkelerden gelişmiş ülkelere göç eden topluluklarda DM epidemisinden bahsedilmektedir (18). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 18 yaş üzerindeki erişkinlerde diyabet prevalansı 1980'lerde %4.7 iken 2014'te %8.5'e yükselmiştir (19). Diabetes mellitus'un prevalansı ve insidansı coğrafi bölge, ırk, etnik guruplara göre farklılık göstermektedir. Japonya en düşük insidansa, İskandinav ülkeleri ise en yüksek insidansa sahiptir (20).

Ülkemizde ise 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP)'e göre 20-80 yaş grubunda diyabet sıklığı % 7.2, bozulmuş glikoz toleransı ise % 6.7 bulunmuştur (21,22).

Yakın zamanda yayımlanan TURDEP-II çalışmasında ise ülke genelinde 20 yaş üzerinde 26.499 kişi incelenmiş ve Tip 2 DM sıklığının geçen yıllarda önemli derecede arttığı ve %13,7'ye vardığı görülmüştür (23).

Elde edilen veriler ışığında diyabetin görülme sıklığının nüfus artışı, yaşam tarzı, obezite ve yaşlanma ile giderek artmakta olduğu gözlenmiştir (24).

2.1.3. 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 (8).

Tablo 1. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (8)

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

2.1.4. 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 (8,25).

Son güncellemelere göre DM tanı kriterleri aşikar DM olarak **Tablo 2'** de gösterilmiştir. Buna göre tanı için bu kriterlerden bir tanesinin olması yeterlidir. DM semptomlarının ağır seyretmediği durumlarda, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekmektedir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır.

Tanı için 75 g glukoz ile standart oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması, açlık plazma glukoz (APG)' a 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. Açlık kan şekeri tek başına kriterleri karşılıyorsa OGTT 'ye gerek yoktur.(8)

HbA1c (Glikolize Hemoglobin) için ise Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm laboratuvarların kullandıkları HbA1c ölçüm yöntemlerinin Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışmasında (DCCT) kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen Yüksek Performanslı Likid Kromatografi (HPLC) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır. Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu (IFCC) ile birlikte Amerikan diyabet birliği (ADA), Avrupa diyabet çalışma birliği (EASD) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, 2008 yılında DM tanısı için HbA1c kesim noktasını %6,5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. TURDEP-II çalışmasında, HbA1c'ye göre 'Diyabet Riski Yüksek' (HbA1c: %5,7-6,4) kategorisinde tanımlanmış grubun

metabolik risk profili, ‘Kombine Glukoz Tolerans Bozukluğu’ (Bozulmuş açlık glukozu ve Bozulmuş glukoz toleransı (BAG + BGT)) saptanmış grubun risk profiline yakın ölçüde bozulmuş bulunmuştur. Bu durum göz önüne alındığında, testin tanı amaçlı kullanılmasının, komplikasyonlara daha yatkın kişilerin tanınmasında ve tedavi edilmesinde, ayrıca komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi açısından da yarar sağlayacağı açıktır (1,8, 19, 26, 27).

Tablo 2. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (8)

	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)
<p>* Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile “mg/dl” olarak ölçülür. “Aşık DM” tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken “izole BAG”, “izole BGT” ve “BAG+BGT” için her iki kriterin bulunması şarttır.</p> <p>** 2006 yılı WHO/IDF raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG: 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.</p> <p>*** Standardize metotlarla ölçülmelidir.</p>					

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 bir çok faktör rol oynasa da genetik faktörler ve insülin direnci ile yakından ilişkilidir (28). Merkezinde insülin rezistansı ve sekresyon kusuru olan Tip 2 DM de primer defekt tam bilinmese de bir çok çalışma insülin direncinin, sekresyon kusurundan önce var olduğunu desteklemektedir

2.1.5.1. Tip 2 DM'un Genel Özellikleri

Tip 2 diyabet, diyabetin en yaygın formudur. Tüm diyabetli hastaların %90-95'ini oluşturur. İnsülin sekresyonunda ve insülinin etkinliğinde ortaya çıkan bozuklukla karakterize bir hastalıktır. Tip 2 DM insülin eksikliğinden ziyade insülin fazlalığı ve insülin direnci görülür. Tip 2 DM gelişme riski yaş, obezite ve fiziksel inaktivite ile birlikte artış gösterir (29). 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. Genetik yatkınlık oldukça önemlidir ve aile öyküsü arttıkça sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlara çekilir. Sıklıkla sinsi başlayan bu hastalığın etkilediği profil çoğunlukla kilolu ve obez popülasyondur (30).

2.1.5.2. Tip 2 DM'un fizyopatolojisi

Tip 2 DM insülin direnci, insülin sekresyonunda azalma, karaciğerde glukoz üretiminde artış şeklinde üç patofizyolojik anormallik ile karakterizedir (31).

1. İnsülin direnci

Hastalığın başlangıcında, temel patofizyolojik mekanizma periferik dokulardaki insülin direncidir. Adiponektin, TNF alfa, protein 4 gibi proteinlerin periferik dokularda insülin direncine neden olduğu saptanmış olup post reseptör mutasyonların da rolü gösterilmiştir (31). 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. Diabetes mellitusta insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz. Bu olay sonunda kanda artan glikoz, 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 (32).

2. İnsülin sekresyonunda azalma

Diabetes mellitusta insülin sekresyonu başlangıçta normal glukoz toleransını devam ettirmek için insülin direncine cevap olarak artar. Ancak sonrasında görülen bu salınım

azalmasının nedeni belirsizdir ve insülin direnci üzerine eklenen bir genetik değişikliğin beta hücre yetersizliğine neden olduğu gösterilmiştir. Hipergliseminin ve yağ asidinin toksisitesinin insülin salınımindaki azalmadan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle pek çok hastada yıllar içinde insülin gereksinimi ortaya çıkmaktadır. (31).

3.Karaciğerde glukoz üretiminde artış

Tip 2 DM’de, karaciğerde insülin direnci olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni hiperinsülineminin glukoneogenezi baskılamada yetersiz kalmasıdır. Bu hastalarda açlık hiperglisemisinin karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Hepatik glukoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur (29,30).

2.1.5.3. Tip 2 DM İçin Risk Faktörleri

Çoğunlukla kilolu ve obez popülasyon etkilense de tüm yetişkinler demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10’dan fazlasında diyabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır. Ancak Beden Kitle indeksi (BKİ) ≥ 25 kg/m² olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık olarak diyabet yönünden araştırılmaları gerekir (8).

¥ 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 ≤ 35 mg/dl veya trigliserid ≥ 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

2.1.5.4. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

TİP 2 DM komplikasyonlarının gelişmesinde en önemli risk faktörü diyabet yılıdır. Erken tanısı oldukça önemli olan ve özellikle akut komplikasyonları mortal seyredabilen diyabetin komplikasyonları da hastalığın kendisi gibi yakın takip gerektirir. Takibi ve tedavisi düzgün yapılan diyabetiklerde komplikasyon görülme sıklığı belirgin bir şekilde azalmıştır. Ancak yine de son dönem böbrek yetmezliği ve körlüğün en sık nedeni diyabettir (33). 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 (34):

1. Akut (metabolik) komplikasyonlar

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

2. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar

A. Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

B. Makrovasküler komplikasyonlar

- Hipertansiyon
- Koroner arter hastalığı (KAH)
- İnme

C. Diğer kronik komplikasyonlar

- Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)
- Genitoüriner (üropati, cinsel işlev bozukluğu)
- Dermatolojik
- Kemik ve mineral metabolizma bozuklukları
- Diyabetik ayak
- Psikolojik problemler ve psikiyatrik bozukluklar

2.2. Kronik Komplikasyonlar ve Komplikasyonlara Yaklaşım

Kronik hiperglisemi diyabetik komplikasyonların gelişmesinde önemli rol oynamakla birlikte, hangi mekanizma ile hücre ve organ disfonksiyonuna neden olduğu net bilinmemektedir (31). Bir çok 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. Diyabetlilerin yarısında vardır. Kimi zaman tanı anında bile saptanan nefropatide ilk bulgu mikroalbuminüridir. 3-6 ay ara ile yapılan iki ölçümde 24 saatlik idrarda albümin atılımının 30-299 miligram olması ile tanı konmaktadır (35). 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. Yine bir takım genetik faktörlerin hiperglisemiye renal cevabı, glukoz transport sistem fonksiyonlarını, serbest oksijen radikali oluşumunu, hiperglisemi ile tetiklenen poliyol ve hegzosamin yolaklarını etkilediği gösterilmiştir. Hiperglisemi ile birlikte glomerüler kapiller plazma akım hızı ve sistolik basıncın artması sonucu ile hiperfiltrasyon artar (31).

Diyabetik nefropati kliniği hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir. Korunma ve tedavide glisemi kontrolü, optimal kan basıncı kontrolü önemlidir. Mikroalbuminüri olmayan ve kan basıncı normal hastada nefropatiden primer korunma amacı ile ACE-İ (Angiotensin Converting Enzyme İnhibitörü) veya ARB (Angiotensin Reseptör Blokörü) kullanılması önerilmemektedir. Albümin/kreatinin oranı \geq 300 mg/g ise ACE-İ veya ARB verilmelidir (36).

2.2.1.2. Retinopati

Diyabetik Retinopati (DR) erişkin yaştaki görme kaybının en sık nedeni ve en önemli körlük nedenidir. Bu nedenle Tip 2 diyabetlilerde tanıda retinopati taraması yapılmalıdır. DR de görme kaybı makula ödeme, hemorajik nedenlere, neovasküler glokoma ve retina dekolmanına sekonder gelişebilir. Retinopati ciddi boyutlara ulaşana kadar semptomatik olmayabilir. Bu yüzden izlem son derece önemlidir (37). Patogenez multifaktoriyel olmakla birlikte kronik hiperglisemi primer rol oynamaktadır (38). 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 (39). 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 (40). DR'nin ana tedavisi diyabetin her yönüyle optimal tedavisidir. Glisemi regülasyonu ile retinopatinin engellenmesi, ilerlemesinin geciktirilmesi mümkündür (41).

2.2.1.3. Nöropati

Diyabetik nöropati en sık olarak eldiven-çorap tarzı periferik polinöropati şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra mononöropati şeklinde ya da otonomik semptomlar olarak ortaya çıkabilmektedir. 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 (31). Diyabet komplikasyonlarının oluşumunda rol alan faktörler nöropatinin oluşumunda da etkili olup artmış poliyol yolağı aktivitesi, glikolizasyon ürünlerinin aktivitesi ile sinir lifleri tahrip olmaktadır. Oksidatif stresin de etkili bir faktör olduğunu gösteren çalışmalar vardır (42). ADA, nöropati için Tip 2 DM tanılı hastaların yıllık olarak taranmasını önermektedir. Nöropati taraması fizik muayenenin yanında 10-g bası yapan monofilament ve diyapazon gibi basit klinik testlerle yapılmalıdır (43). Diyabetik periferik nöropati, kafa çifti tutulumu ya da periferik sinir tutulumunu sonucu diplopi, Bell paralizisi, distal duyu kaybı, motor kayıp, dizestesi, radiküler ağrı şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Otonom nöropati ise kardiyovasküler, intestinal sistem, üriner sistem, sudomotor sistem ile ilgili semptomlara neden olabilmektedir. Taşikardi, ortostatik hipotansiyon, mesane boşalmasında gecikme, impotans, dışkılama alışkanlığında değişiklik, gastrik boşalma zamanının uzaması ve hiperhidroz sık görülen otonomik nöropati semptomlarıdır. Otonom nöropati, hipoglisemi gelişim semptomlarını maskeleyebilir. Bu, otonom nöropati gelişen hastalarda hipoglisemiye yanıt olarak yetersiz glukagon ve adrenerjik deşarj olması nedeniyledir (31).

2.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diabetes mellitusta 3 tip makrovasküler komplikasyon izlenir (42):

- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı
- Kardiyovasküler hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. KVH ve serebrovasküler hastalık gruplarını hipertansiyon (HT), miyokard enfarktüsü ve iskemisi, geçici iskemik ataklar ve inmeler oluşturmaktadır. 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 (42).

Şu özelliklere sahip diyabetli hastalar KAH açısından yüksek riskli kabul edilmelidir (44):

- Yaşı ≥ 45 olan erkek ve yaşı ≥ 50 olan kadın diyabetliler
- Ayrıca yaşı < 45 olan erkek ve < 50 olan kadın diyabetlilerde aşağıdaki sorunlardan en az birinin bulunması:
 - Makrovasküler hastalık (sessiz miyokard infarktüsü, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay)
 - Mikrovasküler hastalık (özellikle nefropati ve retinopati)
 - KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörlerinin bulunması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebrovasküler olay)
 - Tek bir risk faktörünün aşırı derecede olması (örneğin LDL-kolesterol > 200 mg/dl veya KB > 180 mmHg)
 - Diyabet süresi uzun (> 15 yıl) olan 40 yaş üzeri diyabetliler

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 kardiyoğa sevk edilmelidir (45,46).

Periferik arter hastalığı

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. Bu hastalarda eşlik eden HT, hiperlipidemi, sigara kullanımı PAH olma olasılığını arttırmaktadır (42).

En belirgin semptomu alt ekstremitede ağrı olup, bu ağrı kullanıma sekonder ortaya çıkıp istirahatle azalır ve intermittant kladikasyo olarak tanımlanır. Ağrıya ek olarak fizik muayenede deride incelleme, kıllarda dökülme, soluk ve parlak cilt görülebilir. Arteriel nabızlar zayıflayabilir ya da hiç alınmayabilir (42).

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

Serebrovasküler hastalık

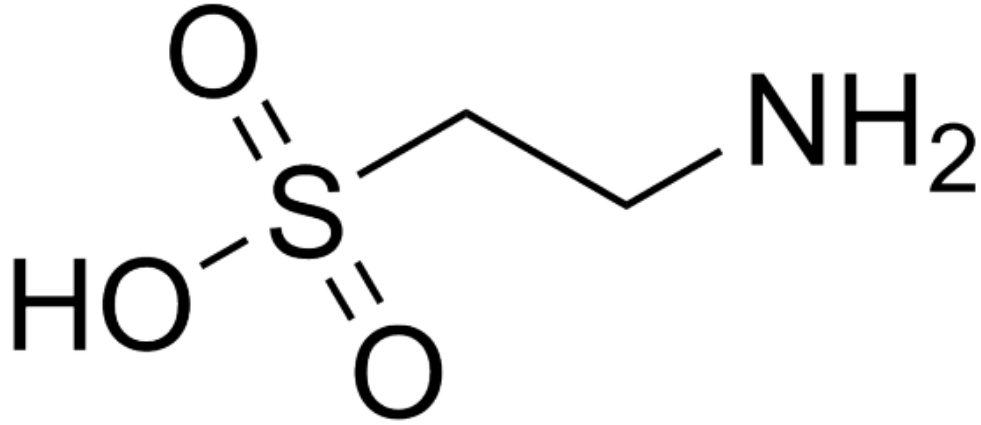
Diğer kardiyovasküler patolojilerde olduğu gibi serebrovasküler hastalık (SVH) insidansı ve prevalansı artmıştır. İleri yaş, ateroskleroz, hiperlipidemi, geçici iskemik atak öyküsü, kardiyak hastalık varlığı SVH riskini arttırmaktadır. Diyabetik hastalarda inme beklendiği üzere daha sık görülür ve daha çok sekel burakır. Mevcut hiperkoagülopati nedeniyle çoğunlukla trombotik nedenli olup kanamalar sık görülmez. Yine bu hasta grubunda geçici iskemik ataklar da görülebilmektedir ve olası bir SVH için öngördürücü olabilir (1,42).

2.2.3. Taurin

2.2.3.1. Tarihçesi ve yapısı

Şu anki adıyla 'Taurin' ilk olarak 1800'lü yılların başında Alman bilim adamları Friedrich Tiedemann ve Leopold Gmelin tarafından safradan izole edildi ve Gallen-Asparagin olarak isimlendirildi (6,47). Sonrasında Taurus diye anılan bu molekül literatürde ilk kez 1838 yılında von H. Demarcay tarafından bugünkü adıyla kullanıldı (48). Yaklaşık 200 yıldır literatürde olmasına karşın yalnızca son 4 dekatta klinik ve nutrisyonel özellikleri üzerine çalışılmaktadır (6).

Taurin (2-aminoetanosulfonik asit) duruma göre esansiyel bir aminoasit olup memeli dokularında, anne sütünde ve deniz ürünlerinde ciddi oranlarda bulunmaktadır. Sulfonat grubu içerip karboksil grubu içermeyen, metionin ve sistein derivesi olan bu aminoasit primer olarak karaciğerde sisteinin oksidasyonu ve dekarboksilasyonu sonucu sentezlenir. **Şekil 1** 'de taurinin yapısı gösterilmiştir (5).



Şekil 1. Taurinin yapısı

2.2.3.2. Fizyolojik Fonksiyonları ve Terapötik Etkileri

İnsan vücudunda biyosentetik kapasitesi düşük olsa da diyetle alımı mümkün olmaktadır. Organizmada en fazla bulunan serbest aminoasitlerden olup 70 kg lık bir bireyde 70 grama kadar bulunabilir. Kalp beyin gibi elektriksel uyarıların yoğun olduğu dokularda, retinada, plateletlerde ve sekreter dokularda yüksek konsantrasyonlarda

bulunur (49). Proteinlerin yapısına katılmayan bir madde de olsa insan vücudunda çok çeşitli görevleri olan taurinin fizyolojik mekanizmalardaki rolleri şu şekilde sıralanabilir (6):

- Karaciğerde safra asitlerinin konjugasyonunda substrat görevi yapar (50).
- Membran stabilizasyonunun sağlanmasına yardımcı olur.
- İntrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu düzenler.
- Ozmöregülatuar ve sitoprotektif sistemlere destek olur.
- Nörotransmitter salgısını kontrol eder.
- Direkt olarak hipoklorik asit atılımını kolaylaştırarak, indirekt olarak ise membran permeabilitesindeki değişiklikleri önleyerek antioksidan etki gösterir.
- İnfantil beyin gelişimi ve retinal gelişim üzerinde ciddi rolü vardır.
- Proinflamatuvar sitokinleri regüle eder
- Kan basıncını düşürür

Klinikte profilaktik ve terapötik olarak da hepatik bozukluklar, renal disfonksiyon, epilepsi, kardiyomyopatiler, kistik fibroz, alkolizm, Alzheimer hastalığı, büyüme-gelişme geriliği, retinal dejenerasyon ve DM gibi oksidatif stres ilişkili patolojilerde kullanımının faydalı olduğu gösterilmiştir (6). İnsülin yetersizliği ya da direnci ile karakterize metabolik bir bozukluk olan DM'de de oksidatif stresin arttığı bir çok çalışmada gösterilmiş olup taurin gibi bir çok endojen antioksidanın da azaldığı saptanmıştır (51).

İnsanlarda diyetle alınan taurin miktarının bir göstergesi olan 24 saatlik idrarda taurin atılımı ile BKİ, kan basıncı ve plazma kolesterol düzeyleri arasındaki negatif korelasyon, global epidemiyolojik araştırmalarda gösterilmiştir. Yine metabolik hastalıkların başlıca öncüllerinden olan obezite ile taurin ilişkisi gözden geçirildiğinde oksidatif stresi, adipoz doku inflamasyonunu azaltarak, enerji tüketimini stimüle ederek obezite üzerine koruyucu ve tedavi edici etkileri olduğu görülmektedir. Obez bireylerde ve hayvanlarda beklenildiği üzere plazma taurin düzeyi düşük bulunmuştur. Hayvan

modellerinde yapılan çalışmalarda ise taurin desteğinin hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, obezite gibi metabolik hastalıklarda azalma hafifleme gibi etkileri olduğu gösterilmiştir (7).

Kısacası taurin bir çok canlı organizma ve insan vücudu için oldukça gerekli bir besin ögesi olup eksikliği organ disfonksiyonlarını da içeren bir çok hastalığa neden olabilir. İlaç ilişkili toksisitede(asetaminofen, doksorubisin vs), çevresel toksinlerin (arsenik, kadmiyum, florid, hidrojen peroksit vs) maruziyetinin yaratabileceği olumsuz durumlarda profilaktik kullanımı ve faydası gösterilmiş olan bu aminoasitin diyabet ve ilişkili komplikasyonlara karşı yararlı etkileri de gösterilmiştir (5).

2.2.3.3. Taurin ve Diyabetik Komplikasyonlar

İnsidansı ve prevalansı gittikçe artan diyabet, zemininde hipergliseminin olduğu, çoğunlukla etyolojisinde insülin yetersizliğinin ve direncinin yer aldığı heterojen bir grup hastalıktır. Hastalığın kendisinden öte komplikasyonları da ciddi sonuçlar doğuran bu hastalıkta hiperglisemik durum retinopati, nöropati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonların gelişim riskini arttırmaktadır (52). Yapılan bir çok araştırmada taurinin karbonhidrat metabolizmasında faydalı etkileri olduğu, glukoz homeostazisinde ciddi rol oynadığı gösterilmiştir. Hipoglisemik etkisi, insülin etkisini attırarak glikolizi ve glukojenezisi potansiyalize etmesi, insülin salınımını arttırması bu dengenin sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte suplemantasyonu da diyabetik hasta gruplarında hastalık seyrinde fayda sağlamaktadır (6).

Hastalık ve komplikasyonlar incelendiğinde hiperglisemiye ek olarak oksidatif stresin de büyük rolü olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (53). Diyabetteki artmış oksidatif stres reaktif oksijen ürünleri üretimi ile antioksidan mekanizmalar arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır (54). Taurin de non enzimatik antioksidan sistemin bir parçası olup Tip 1 ve Tip 2 diyabetiklerde düzeyinin düştüğü çeşitli çalışmalarda defalarca gösterilmiştir. Bu düşüş renal ve intestinal absorpsiyon kusuruna bağlı olabilmektedir (6).

2.2.3.3.1. Taurin ve Diyabetik Nefropati

Serbest oksijen radikallerinin komplikasyonların patofizyolojisindeki rolü oldukça fazladır. Hücre membran lipidlerinin peroksidasyonuna, proteinlerin oksidasyonuna, nükleik asitlerin hasarlanmasına ve renal vazokonstrüksiyona yol açarak diyabetik nefropati gelişimine neden olmaktadır. Glikooksidasyon ve lipooksidasyon ürünlerinin artışı ile ortaya çıkan ürünler de renal mezangial matrixde birikip nodüler lezyonlara yol açmakta diyabetik nefropatiye katkıda bulunmaktadır. Antifibrotik özelliği nedeniyle taurinin bu mezegial hipertrofiyi azaltıcı etkisi mevcuttur (6). Nutrisyonel olarak alınıp renal proximal tübüllerden geri emilen taurin böbreklerde medullar alanda depolanmakta, antioksidan etkinliği ve bu özelliği ile diyabet nedenli oluşan renal hasarda koruyucu rol oynayabilmektedir. Böbrekte lipid peroksidasyon ve glikolizasyon son ürünlerinin birikimini azaltıp proteinüriyi azaltarak da protektif etki göstermektedir (55).

2.2.3.3.2. Taurin ve Diyabetik Retinopati

Oküler dokularda özellikle retinada bol miktarlarda bulunan taurin fotoreseptör gelişiminde, stres ilişkili retinal hasardan korunmada önemli bir role sahiptir (56). Diyabetik hayvan modellerinde retinal taurin düzeyi azalmıştır ve sitoprotektif, antioksidan etkilerinden ötürü taurin desteği retinal hasarda iyileşmeye neden olmaktadır. Yine retinal glial hücrelerde yenilenmeyi indükleyip apoptozisi inhibe etmektedir. Retinal pigment epitel hücrelerindeki yüksek glikoz düzeylerinden dolayı oluşan hasarın progresyonunu önlemekle birlikte retinal gangliyon hücrelerinde apoptozisi engellemektedir (6).

2.2.3.3.3. Taurin ve Diyabetik Nöropati

Sinir liflerinin hasarı ile karakterize diyabet kaynaklı nöropatide sinir sisteminin herhangi bir bölümü etkilenebilmekte ve sonuçları kliniğe farklı şekillerde yansımaktadır. Nöropatilerin en sık formu olan diyabetik nöropati, nontravmatik amputasyonların en sık nedenidir. Patogenez net bilinmese de artmış glukoz metabolizmasına bağlı sorbitol depolanması, miyo-inositol ve taurin miktarlarında azalma, artmış oksidatif stres, sinir hücrelerinde mitokondrial disfonksiyonun etyolojide yer aldığı düşünülmektedir (57). Diyabetik nöropatide taurin eksikliği nöronal hasarı ağırlaştırmakta ve sinir iletim hızının yavaşlamasına sebep olmaktadır. Suplemantasyonu ise sinir hücrelerindeki oksidatif stresi

azaltmakta, nöronal ileti hızını arttırmakta, endonöral kan akımını düzeltmektedir. Nitrosatif stres de insan Schwann hücrelerinde hiperglisemi ile artmakta nöropatinin gelişiminde ve progresyonunda rol oynamaktadır. Taurin ise nitrik oksit sentaz (NOS) enzim aktivitesini arttırarak bu hücrelerin restorasyonuna katkıda bulunmaktadır. Diyabetik popülasyonda ciddi oranlarda nöropatik ağrı görülmekte olup patofizyolojisi net aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte duyuşsal nöronlardaki kalsiyum kaynaklı hipereksitabilitenin neden olduğu da düşünölmektedir. Taurinin hücreler arası kalsiyum konsantrasyonu üzerindeki düzenleyici etkisi nedeniyle diyabetiklerdeki taurin eksikliği nöropatik semptomları tetiklemektedir(58).

2.2.3.3.4. Taurin ve Makrovasköler Komplikasyonlar

Makrovasköler diyabetik komplikasyonlar hiperglisemi ilişkili vasköler hasarın, aterosklerozun ve etkilenen dokularda azalmış kan akımının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Diyabetik vasköler hasarın patofizyolojisinde artmış vazokonströktör cevap, azalmış NOS aktivitesi ve bunun sonucunda oluşın vazodilatasyon kusurları, artmış oksidatif stres yer almaktadır. Bu mekanizmalar üzerindeki etkilerine ilaveten taurinin kardiyak dokuda ciddi oranlarda bulunması kardiyomiyopati üzerinde de rolü olduğunu göstermektedir. Diyabetik hayvan modellerinde non-diyabetik gruba göre kardiyak dokuda taurin miktarı artmış olup bunun kardiyomiyopatiye karşı doğal bir korunma mekanizması olduğu düşünölmektedir. Yine kardiyomiyopatide artmış renin anjiyotensin sistem (RAS) upregölasyonu rol oynamaktadır ve taurin bu sistem üzerinden miyozitlerdeki anjiyotensin ilişkili hipertrofinin kontrolüne yardımcı olur (6). Ayrıca pro-apoptotik moleköllerin regölasyonu ile kardiyak dokuda apoptozisi önlemektedir (59). Suplementasyonu kardiyak endotelial fonksiyonları düzenlediği gibi diyabetiklerde mevcut olan artmış platelet agregasyonu ve koagölopati üzerinde de önleyici etkileri bulunmaktadır. Kolesterol ve safra asidi homeostazisinde görev alan taurin, intestinal ekskresyonunu ve emilimini düzenleyerek karaciğer ve plazma kolesterol düzeylerini düşörmektedir ve aterosklerozun önlenmesine katkıda bulunmaktadır (6).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 01.04.2016 - 01.09.2016 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet ve Genel Dahiliye polikliniklerine başvuran, 32-82 yaş arası, çalışma için onamı alınmış, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli olan, son 3 ayda APG, HbA1c, mikroalbümin, insülin, C-peptit ve lipid profili bakılmış Tip 2 diyabet tanılı 59 hasta ve kronik hastalık öyküsü olmayıp, genel dahiliye polikliğine başka nedenlerle başvurmuş 28 hasta dahil edildi. Toplamda 87 kişilik bu hasta grubundan ilave olarak alınan kan örnekleri santrifüj edildi ve elde edilen serumlar Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Bilimler Biyokimya Bilim Dalı Laboratuvarında -80 derecede dondurularak saklandı. Bu örneklerde uygun kit temin edildikten sonra taurin düzeyleri çalışıldı. Gebeler, akut infeksiyon, akut vasküler olay, malignite hikayesi olanlar ile kooperasyon ve oryantasyonu yetersiz hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komisyonu'nun 11.03.2016 tarih ve 793 numaralı etik kurul onayı ile çalışmaya başlanmış olup, hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, serum APG, HbA1c, insülin, C-peptid, lipid profili ve spot idrarda mikroalbümin düzeyi Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden elde edildi. Boy, kilo, bel ve kalça çevresi ile kan basıncı tek kişi tarafından standardize edilmiş cihazlarla yapılan ölçümlerle belirlendi. Serum Taurin düzeyi Enzyme-Linked Immunosorbent Assay yöntemiyle çalışıldı. 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.

3.1. İstatistiksel Analizler

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 ANOVA, Kruskal-walls, Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların yanı sıra çoklu gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.

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

4. BULGULAR

Hastalara ait demografik veriler **Tablo 3**'te verilmiştir. Buna göre yaş ortalamaları 55.6 ± 10.3 olan 48 kadın, 39 erkek (K/E=1.23) toplam 87 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların ortalama diyabet yaşı 11.2 ± 7.5 yıldır. Hastalarda görülen en sık komorbid hastalık %44.5 (n=39) ile hipertansiyon, en sık görülen diyabet komplikasyonu ise %34.5 (n=30) ile nöropati idi.

Hastaların ortalama açlık kan şekeri 154.3 ± 81.3 mg/dL, ortalama HbA1c değeri 7.6 ± 2.2 , ortalama taurin düzeyi ise 0.7 ± 0.2 mMol/L olarak saptandı.

Tablo 3. Hastaların demografik verileri ve medikal özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort. \pm s./n-%
Yaş	32 - 82	55	55.6 ± 10.3
Cinsiyet	Kadın		48 55.2%
	Erkek		39 44.8%
Boy	133 - 185	163	162.5 ± 10.1
Kilo	52 - 117	77	80.0 ± 14.3
BMI	10 - 34	20	21.4 ± 5.4
Bel Çevresi	70 - 130	95	95.1 ± 12.4
Kalça Çevresi	80 - 130	100	101.2 ± 9.9
Sistolik Basınç	100 - 180	130	127.0 ± 15.3
Diastolik Basınç	60 - 100	80	75.8 ± 8.1
Diyabet Süresi (Yıl)	0.5 - 45.0	10.0	11.2 ± 7.5
Retinopati	Yok		60 69.0%
	Var		27 31.0%
Nöropati	Yok		57 65.5%
	Var		30 34.5%
EKG	Yok		77 88.5%
	Var		10 11.5%
HT	Yok		48 55.2%
	Var		39 44.8%
KAH	Yok		78 89.7%
	Var		9 10.3%
SVO	Yok		87 100.0%
	Var		0 0.0%
D. Ayak Öyküsü	Yok		85 97.7%
	Var		2 2.3%
AKŞ	75 - 444	128	154.3 ± 81.3
Hba1c	5 - 15	7	7.6 ± 2.2
Mikroalbumin	0.7 - 2367	10	143.5 ± 377.7
İnsülin	2.2 - 22.2	7.8	9.1 ± 4.9
C-Peptit	0.1 - 5.0	1.4	1.6 ± 0.8
Taurin (Mmol/L)	0.21 - 1.30	0.7	0.7 ± 0.2

Hastaların taurin düzeyi ile yaş, BMI (Body Mass Index) değeri, bel çevresi, kalça çevresi, diyastolik kan basınçları, insülin değeri, C-peptit değeri ve diyabet süreleri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon yok iken sistolik kan basınçları, Açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c ve mikroalbumin düzeyleri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon mevcuttu (**Tablo 4**).

Tablo 4. Serum taurin düzeyi ile hastaların demografik özellikleri ve diyabet regülasyon derecesinin ilişkisi

		Yaş	BMI	Bel Çevresi	Kalça Çevresi	SAB	DAB
Taurin (mmol/L)	r	-0.164	0.139	-0.091	-0.085	-0.281	-0.162
	p	0.131	0.200	0.403	0.455	0.008	0.134
		AKŞ	HBA1C	Mikro albumin	İnsülin	C-Peptit	Diyabet süresi (Yıl)
Taurin (mmol/L)	r	-0.360	-0.372	-0.245	0.097	0.139	-0.223
	p	0.001	0.000	0.023	0.503	0.263	0.098

Spearman Korelasyon

Kontrol grubu çıkarıldığında ise Taurin ile yaş, BMI değeri, DM süresi, AKŞ, HbA1c, Mikroalbumin değeri arasında anlamlı korelasyon yoktu. ($p > 0.05$) (**Tablo 5**).

Tablo 5. Diyabetik popülasyondaki taurin düzeyi ile demografik özellikleri ve diyabet regülasyon derecesinin ilişkisi

		Yaş	BMI	DM Süresi	AKŞ	HBA1C	Mikroalbumin
Taurin (mmol/L)	r	-0.164	0.164	-0.223	0.088	0.113	-0.065
	p	0.218	0.216	0.098	0.506	0.395	0.630

Spearman Korelasyon

Kadın ve erkeklerde serum taurin düzeyleri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (**Tablo 6**).

Retinopati olan grupta taurin değeri retinopati olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (**Şekil 2**).

Nöropati olan grupta taurin değeri nöropati olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (**Şekil 3**).

EKG patolojisi açısından gruplarda taurin değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Hipertansiyonu olan hasta grubunda taurin değeri hipertansif olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (**Şekil 4**).

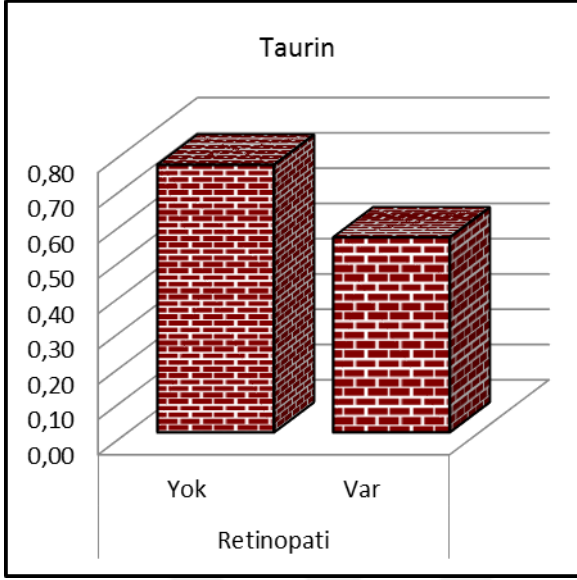
KAH olan ve olmayan grupta Taurin değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Diyabetik ayak olan ve olmayan gruplarda ise taurin değerleri arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmadı (**Tablo 6**).

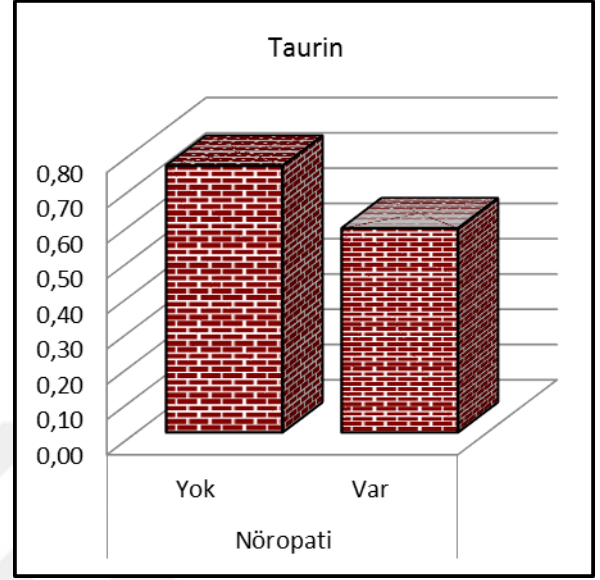
Tablo 6. Serum taurin düzeyi ile hastaların cinsiyeti, hipertansiyon ve diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişki

		Taurin (mmol/L)			P
		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	
Cinsiyet	Kadın	0.35 - 1.30	0.68	0.70 ± 0.23	0.935 ^m
	Erkek	0.21 - 1.23	0.67	0.68 ± 0.20	
Retinopati	Yok	0.43 - 1.30	0.73	0.76 ± 0.22	0.000 ^m
	Var	0.21 - 0.80	0.55	0.55 ± 0.14	
Nöropati	Yok	0.35 - 1.30	0.74	0.76 ± 0.23	0.000 ^m
	Var	0.21 - 0.79	0.58	0.58 ± 0.13	
EKG	Yok	0.21 - 1.30	0.69	0.70 ± 0.23	0.402 ^m
	Var	0.49 - 0.81	0.60	0.63 ± 0.11	
HT	Yok	0.21 - 1.30	0.72	0.75 ± 0.26	0.027 ^m
	Var	0.39 - 0.88	0.63	0.63 ± 0.14	
KAH	Yok	0.21 - 1.30	0.68	0.70 ± 0.23	0.592 ^m
	Var	0.46 - 0.81	0.63	0.64 ± 0.13	
Diyabetik Ayak Öyküsü	Yok	0.21 - 1.30	0.68	0.70 ± 0.22	0.174 ^m
	Var	0.39 - 0.63	0.51	0.51 ± 0.17	

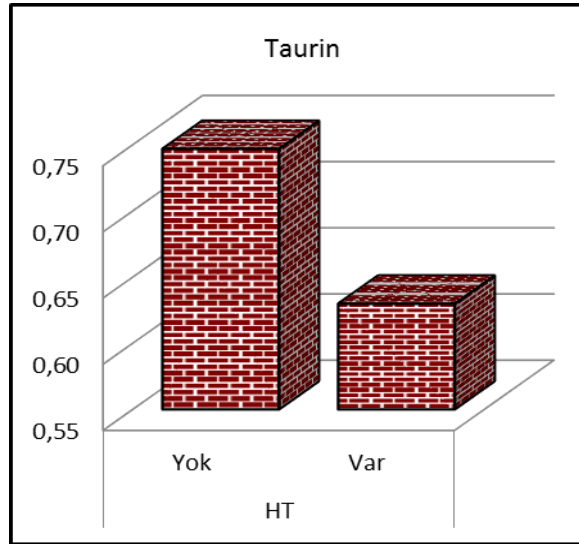
^m Mann-whitney u test



**Şekil 2. Genel popülasyonda
Taurin - Retinopati ilişkisi**



**Şekil 3. Genel popülasyonda
Taurin - Nöropati ilişkisi**



Şekil 4. Genel popülasyonda Taurin – Hipertansiyon ilişkisi

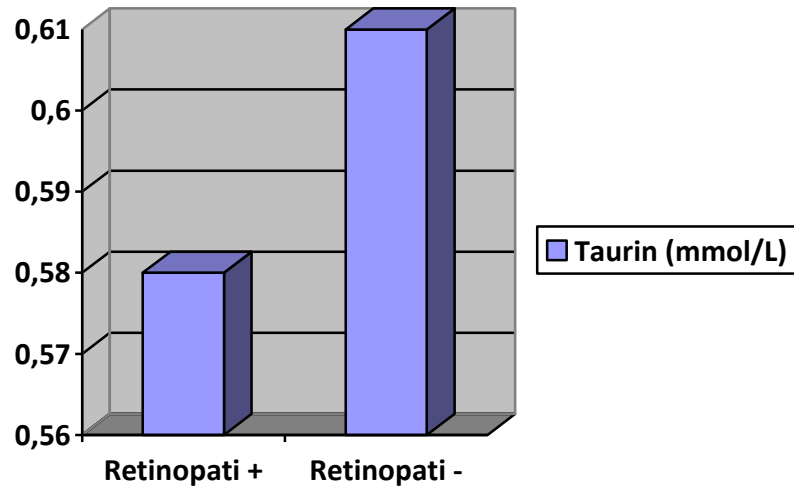
Kontrol grubu çıkarılıp yalnızca diyabetik popülasyondan elde edilen veriler Tablo 7’ de gösterilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Diyabetik popülasyonda serum taurin düzeyleri ile hipertansiyon ve diyabetik komplikasyonları arasındaki ilişki

		Taurin (mmol/L)			P
		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	
Retinopati	Yok	0.35 - 0.94	0.61	0.64 ± 0.17	0.211 ^m
	Var	0.21 - 0.79	0.58	0.58 ± 0.13	
Nöropati	Yok	0.43 - 0.94	0.67	0.65 ± 0.15	0.036^m
	Var	0.21 - 0.80	0.56	0.56 ± 0.14	
EKG	Yok	0.21 - 0.94	0.58	0.60 ± 0.16	0.467 ^m
	Var	0.49 - 0.81	0.60	0.63 ± 0.11	
HT	Yok	0.21 - 0.94	0.54	0.56 ± 0.17	0.109 ^m
	Var	0.39 - 0.88	0.63	0.63 ± 0.14	
KAH	Yok	0.21 - 0.94	0.58	0.60 ± 0.15	0.382 ^m
	Var	0.46 - 0.81	0.63	0.64 ± 0.13	

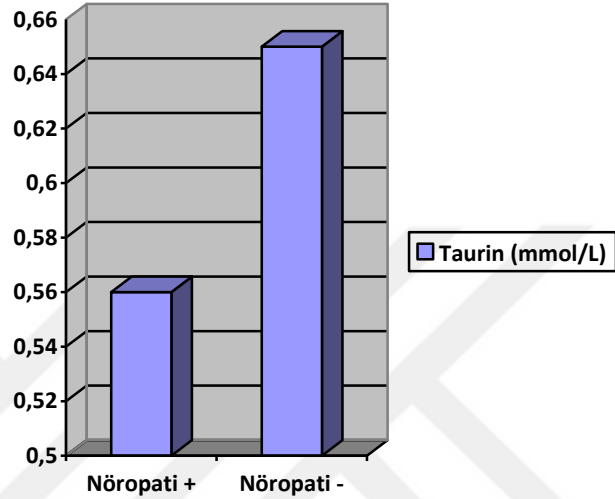
^m Mann-whitney u test

Kontrol grubu çıkarıldığında retinopati olan ve olmayan grupta taurin değeri anlamlı ($p = 0,211$) farklılık göstermemiştir (Şekil 5).



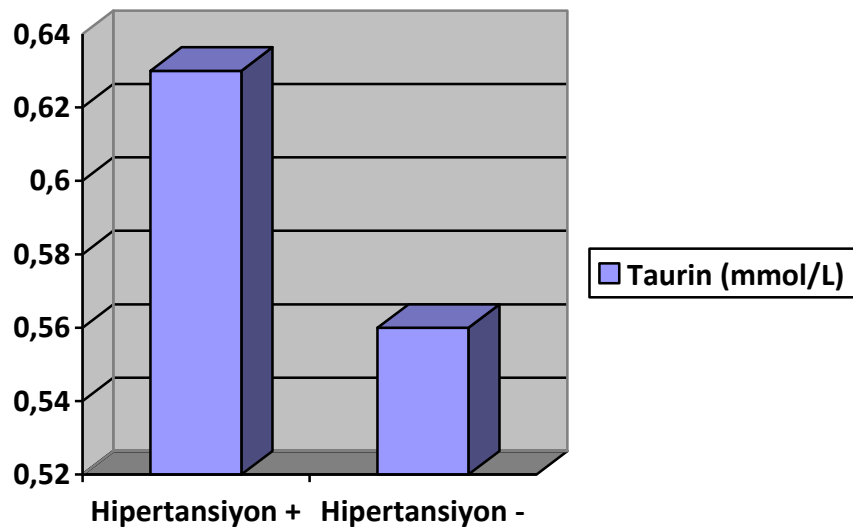
Şekil 5. Diyabetik popülasyonda Taurin – Retinopati ilişkisi

Nöropati olan grupta taurin değeri nöropati olmayan gruptan anlamlı ($p = 0,036$) olarak daha düşüktü (Şekil 6).



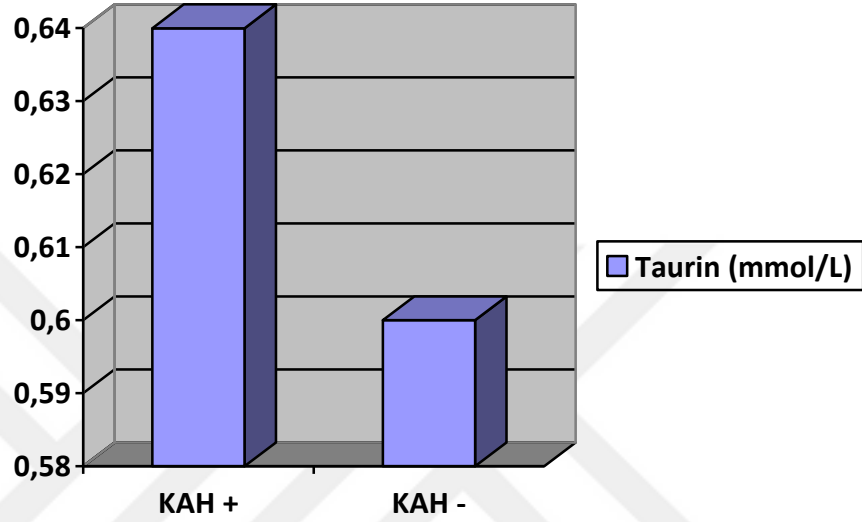
Şekil 6. Diyabetik popülasyonda Taurin – Nöropati ilişkisi

Hipertansiyon olan ve olmayan grupta Taurin değeri anlamlı ($p = 0,467$) farklılık göstermemiştir (Şekil 7).



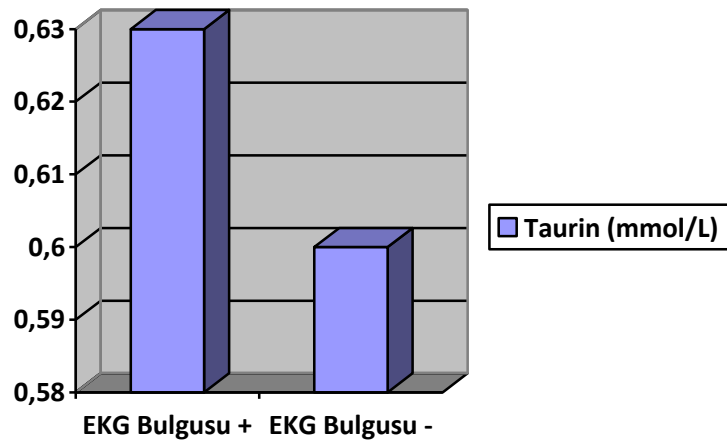
Şekil 7. Diyabetik popülasyonda Taurin – Hipertansiyon ilişkisi

KAH olan ve olmayan grupta Taurin değeri anlamlı ($p = 0,109$) farklılık göstermemiştir (Şekil 8).



Şekil 8. Diyabetik popülasyonda Taurin – KAH ilişkisi

EKG de iskemik patoloji olan ve olmayan grupta Taurin değeri anlamlı ($p = 0,382$) farklılık göstermemiştir (Şekil 9).



Şekil 9. Diyabetik popülasyonda Taurin EKG bulgusu ilişkisi

Hastalar diyabetin majör komplikasyonlarından biri olan retinopati (RP) durumuna göre gruplandırıldığında Kontrol, RP (+) ve RP (-) gruplarının taurin (mmol/L) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Kontrol grubunun taurin (mmol/L) ortalamaları RP (+) ve RP (-) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,0001); RP (+) ve RP (-) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,086).

Tablo 8. Serum taurin düzeyi – retinopati ilişkisi

	Grup I		Grup II		Grup III		p
	Ort.±s.s.	Med	Ort.±s.s.	Med	Ort.±s.s.	Med	
Taurin (Mmol/L)	0.88 ± 0.23	0.8	0.65 ± 0.15	0.7	0.55 ± 0.13	0.6	0.000 ^m

^kKruskal-wallis (Mann-whitney u test)

Tablo 9. Retinopati durumuna göre hastaların taurin düzeyi karşılaştırılması

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	Taurin (mmol/L)
Kontrol Grubu/RP (+) Grubu	0,0001
Kontrol Grubu/RP (-) Grubu	0,0001
RP (+) Grubu/RP (-) Grubu	0,086

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus kronik, ciddi komplikasyonlarla seyreden, erişkin morbidite ve mortalitenin günümüzde önde gelen sebeplerinden birisidir. İnsülin sekresyon bozukluğu ya da rezistansı ile giden ve persistan hiperglisemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Bir çok formu tanımlanmış olmakla birlikte en sık görülen formları Tip 1 ve Tip 2 dir. Etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Anormal glukoz metabolizmasının sonucu olan glikozilasyon ve hiperlipidemiye ek olarak, persistan hiperglisemik bu durum retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ile KAH gibi makrovasküle komplikasyonlara; bunlar da artmış mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır (52, 60).

Tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artan diyabetin tedavisi ve önlenmesinde kullanılmak üzere bir çok yeni ajan araştırılmaktadır. Taurin de bir çok metabolik bozukluğun tedavisinde, diyabetin seyri ve bir çok komplikasyonu üzerinde olumlu etkileri gösterilmiş, bu amaçla kullanılması umut verici bir aminoasittir. Diyabet ve ilişkili komplikasyonlara karşı yararlı etkileri gösterilmiş olan taurinin diyabetik insan ve hayvanlarda bir çok patofizyolojik durumda olduğu gibi plazma düzeyinin azaldığı saptanmıştır ve taurin desteğinin, toksin ve ilaç ilişkili organ disfonksiyonunda, diyabet ve ilişkili komplikasyonları üzerinde faydalı olduğu gösterilmiştir. Yine bir kısım klinik araştırmada bu etkiler gözlenememiş olsa da kullanılan miktarlar, hastalığın ciddiyeti, çalışmanın süresi gibi farkların bazı kısıtlamalar oluşturduğu düşünülmekte olup uygun dozlarda ve koşullarda verildiğinde koadjuvan bir tedavi olarak diyabet ve komplikasyonları kontrolünde faydalı olacağı düşünülmektedir (5,6). Biz de bu

çalışmamızda serum taurin düzeyinin diyabetik komplikasyonlarla, hastaların çeşitli demografik ve biyokimyasal parametreleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızdaki başlıca bulgular

1. Nondiyabetik kontrol grubunun serum taurin düzeyi, diyabetik hasta grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu

2. Tüm hasta popülasyonunda serum taurin düzeyleri, AKŞ, HbA1c, mikroalbümin düzeyleri ve sistolik kan basınçları ile negatif korele iken kontrol grubu çıkarıldığında AKŞ, HbA1c ve mikroalbümin değerlerin anlamlılığını kaybettiği

3. Tüm hasta popülasyonunda serum taurin düzeyleri ile retinopati, nöropati ve hipertansiyon öyküsü arasında anlamlı negatif korelasyon mevcut iken diyabetik popülasyonda taurin düzeyi ile retinopati ve hipertansiyon öyküsü ilişkisinin anlamlılığını kaybettiği; buna karşın diyabetik nöropatili hastalarda serum taurin düzeylerinin halen anlamlı düşük bulunduğuydu.

Merheb ve arkadaşlarının tip 2 diyabetik hasta ve nondiyabetik kontrol grubuyla yaptığı bir çalışmada serum taurin düzeyleri kontrol grubuna göre tip 2 diyabetik hastalarda anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada taurin suplementasyonunun tip 2 diyabet ve komplikasyonlarının gelişimini engelleyebileceği yönünde görüş ortaya atılmıştır (61). Başka bir çalışmada Copeland ve arkadaşlarının streptozosin ile diyabet yapılan gebe ratlarla yaptıkları bir çalışmada plasental taurin düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir (62). Yine Seghieri'nin 72 nondiyabetik gebe ile yaptığı bir çalışmada gestasyonel diyabet gelişen gebelerde serum taurin düzeyinin belirgin derecede düşük olduğu gösterilmiş (63). Bizim çalışmamızda da literatürle paralel şekilde nondiyabetik kontrol grubunda plazma taurin düzeyi diyabetik hasta grubuna göre yüksek saptanmıştır. Taurinin glukoz metabolizması üzerindeki etkileri 1983'lerin başında Lapson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmayla, glikoliz yolağındaki fosfofruktokinazı aktive ederek, glikojen metabolizmasında ise glikojen sentazı aktive edip alfa fosforilazı inhibe ederek gösterdiği ortaya konmuştur (64). 1993'te yapılan klinik bir çalışmada tip 1 diyabetik hastalara 30 gün verilen 2*500 mg/gün taurin desteğinin hastaların plazma ve idrar glukoz düzeyini düşürdüğü saptanmıştır (65). Diyabet ve komplikasyonlarının

gelişiminde ve ilerlemesinde serbest radikallerin rolü olduğu defalarca gösterilmiştir (66). Hipergliseminin kendisi de oksidatif stres için bir kaynak iken birçok çalışmada taurinin antihiperglisemik antioksidan özelliklere sahip olduğu saptanmıştır. Diyabetik hastalardaki artmış oksidatif stres ve artmış plazma glukoz düzeyleri bu grupta taurin düzeylerinin sağlıklı popülasyona göre daha düşük olmasını açıklayabilir.

Taurin antioksidan, antiinflamatuvar etkileri, beta hücre koruyucu ve insülin rezistansını azaltma özellikleriyle plazma kan glukozunu regüle etmektedir. Reaktif oksijen radikallerinin yapımını inhibe etmesi taurinin antioksidan etkisinin temelini oluşturmaktadır. Diyabet yalnızca hiperglisemi ile seyreden bir hastalık olmayıp aynı zamanda ciddi bir inflamatuvar durumdur (66). Ribeiro ve Anuradha'nın yaptığı çalışmalarda diyabetik ratlara verilen %2 lik Taurin suplementasyonun glukoz toleransını ve insülin sensitivitesini iyileştirdiği; hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin rezistansını azalttığı gösterilmiştir (67,68). Santos-Silva ve arkadaşlarının obez farelerle yaptığı başka bir çalışmada, hiperinsülinemik, glukoz intoleransı ve yüksek hepatik glukoz çıkışı olan bu farelere 90 gün verilen %5'lik taurin solüsyonuyla glukoz dengesinin düzeldiği gösterilmiştir (69). Beslenme ilişkili obezite ve glukoz intoleransı durumlarında pankreatik beta hücre hasarlanmasının olduğu bilinmektedir. Beta hücreleri yapısal ve fonksiyonel olarak zarar görmektedir. 2011 yılında yapılan bir araştırmada 19 haftalık düzenli taurin desteğinin, hayvan modellerinde glukoz toleransını, insülin sensitivitesini, adacık hücre morfolojisini, fizyolojik fonksiyonlarını düzelttiği saptanmış olup kan glukoz düzeylerinin kontrolündeki rolü bir kez daha gösterilmiştir (70). Taurinin pankreastan glukoz aracılı insülin salınımını arttırdığı, kan şekeri regülasyonundaki görevi Jean Franciesco Vettorazzi tarafından yapılan bir çalışmada da ortaya konmuştur (71). Bunların ışığında inflamatuvar ve oksidatif mekanizmaların ön planda olduğu hiperglisemik durumda taurin düzeyinde bir azalma beklenmekte olup bizim çalışmamızda da hastaların açlık plazma glukoz düzeyleri değerlendirildiğinde, taurin düzeyi daha yüksek grupta literatürle paralel olarak açlık kan şekerleri daha düşük saptandı. Benzer şekilde naif hemoglobin molekülünün bir ileri glikolizasyon son ürünü olan HbA1c ile de, açlık kan şekeri ile taurin düzeyleri arasında bir negatif korelasyon saptanmıştır. Bununla birlikte, hasta grubumuzdan sağlıklı popülasyon çıkarıldığında açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri ile taurin arasındaki

anlamli iliskinin kayboldugunu saptadik. Bunun nedeninin de calismamiza katilan diyabetik hastalarn antidiyabetik tedavi altında olduğunu ve bu nedenle kan glukoz düzeylerinin birbirine yakin olduğunu düşünmekteyiz. Bu hasta grubunun antidiyabetik tedavisinin yaklasik iki ay kadar kesilmesinin ardından ve daha büyük hasta gruplarıyla yapılan değerlendirme bulguların güvenilirliğini arttırabilir ve bizi daha anlamlı sonuçlara ulaştırabilir.

Bir çalışmada Trachtman ve arkadaşları diyabetik hayvan modellerinde yapılan taurin suplemantasyonu sonucunda, renal proteinürinin azaldığı, albüminürinin de yarıya indiğini göstermişlerdir. Bu etki de lipid peroksidasyonunun ve renal parankimde ileri glikolizasyon son ürünlerinin birikiminin azalmasına bağlanmıştır (72). Diyabetik hasta gruplarında glukoz metabolizmasındaki kilit enzim aktiviteleri bozulmuş olup renal glukoz depolanması artmıştır. Taurin bu olumsuz etkileri azaltmakta ve renal disfonksiyonun düzeltilmesine katkıda bulunmaktadır (73). Xiaobin Han ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışma ise diyabetik hastalarda taurin transporter malfonksiyonu olduğu ve bu durumun renal patolojiler özellikle diyabetik nefropati için bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir (74). 2015 yılında yapılan bir araştırmada da Taurinin diyabet tedavisinde ana ajanlardan olan metforminin etkisini potansiyelize edebildiği, birlikte kullanımları sonucu renal fonksiyon kaybında, bozulmuş lipid ve glukoz metabolizmasında, renal oksidatif strese olumlu etkilerinin olduğu sonucuna varılmıştır (75). Diyabetik nefropatinin patogeneğinde Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF) büyük rol oynamaktadır. Glomerüler hücrelerde, podositlerde, distal tübülde ve renal toplayıcı kanallarda eksprese olan VEGF bulunduğu dokularda makromoleküllerin geçişini ve vasküler permeabiliteyi arttırmaktadır. Diyabetik nefropatinin erken evrelerinde renal dokularda miktarı artmıştır ve VEGF miktarını azalmak bu hastalarda nefropati kontrolünde faydalı olabilmektedir. Jang Hyun Koh ve ekibinin yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında diyabetik nefropatili ratlar taurin ile tedavi edilmiş ve sonucunda bu grupta albüminüride azalma, VEGF miktarlarında azalmaya sekonder por dansitelerinde artış, glomerüler volümde azalma, glomerül bazal membran kalınlıklarında artış saptanmıştır (76). Bizim çalışmamızda da nefropatinin bir göstergesi olan mikroalbümin atılımı ele alındığında tüm popülasyonda plazma taurin düzeyleri ile ters orantılı olduğu, kontrol

grubu çıkarıldığında ise bu anlamlı ilişkinin kaybolduğu gözlemlenmiştir. Yukarıda da belirtildiği gibi taurinin renal protektif etkilerinden dolayı bizim hasta grubumuzda da taurin düzeyi daha yüksek olan hastalarda mikroalbüminüri daha az saptanmış olabilir. Bunun yanı sıra taurin ile APG ve HbA1c arasındaki ilişkiye benzer şekilde diyabetik hasta popülasyonumuzun antidiyabetik tedavi altında olması ve tedavilerinde ACE inhibitörleri ya da ARB ler gibi RAS blokajı yapan ajanların kullanılması mikroalbümin atılımının diyabetik nefropatinin evresine uygun şekilde artmasına engel olmuş gibi görünmektedir.

Hem nöral hem de nonnöral oküler dokularda, özellikle retinada ciddi miktarlarda taurin bulunmaktadır. Retinal taurinin fotoreseptör gelişiminde, stres ilişkili nöral hasara karşı olumlu rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (56). 2014 yılında diyabetik retinopati ve taurin ilişkisini konu alan bir çalışmada taurinin antioksidan etkisi ve glutamat toksisitesini azaltıcı etkisi ile retinal hücrelerde diyabet ilişkili apoptozisi önlediği gösterilmiştir (77). Vilchis ve Salceda tarafından yapılan bir çalışmada streptozosin ile diyabetik hale getirilmiş ratlarda; retina ve retinal pigment epitel hücrelerinde taurin düzeyleri düşük, her iki dokunun taurine afinitesi yüksek bulunmuştur (78). Taurinin retinal ganglion hücrelerindeki hipoksi ilişkili hasara karşı koruyucu etkisi Chen K. ve arkadaşları tarafından gösterilmiş olup Froger ve arkadaşları retinal taurin düzeylerinin retinal ganglion hücre ömürleri için önemli bir belirteç olduğunu ve bu hücrelerdeki majör hastlıkları önlediğini göstermişlerdir (79,80). Bizim çalışmamızda da genel popülasyonda plazma taurin düzeyleri ile retinopati arasında anlamlı ters bir ilişki mevcutken ($p=0,0001$) kontrol grubu dahil edilmediğinde bu anlamlı ilişkinin kaybolduğu saptanmıştır ($p=0,086$). Bununla birlikte daha büyük hasta sayısı ile yapılacak bir çalışmada anlamlı bir ilişkinin saptanması söz konusu olabilir.

Diyabetik nöropati nöropatilerin en sık formu olup nontravmatik amputasyonların en sık nedenidir. Birçok çalışmada patofizyolojide oksidatif stresteeki artış sinyal ileti yollarındaki hasarlanma gösterilmiştir ve taurin eksikliği durumunda nöronal hasar ve instabilitenin arttığı saptanmıştır (57, 81). Askwith ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada da diyabetik nöropatide taurin eksikliğinin nöronal hasarı ağırlaştırmakta ve sinir ileti hızının yavaşlamasına sebep olduğu gösterilmiştir ve suplemantasyonunun ise sinir hücrelerindeki oksidatif stresi azalttığı, nöronal ileti hızını arttırdığı, endonöral

kan akımını düzelttiği sonucuna varılmıştır (58). 2016 yılında yapılan bir diğer çalışmada da taurinin nörositümülün ve nöroprotektif etkileri gösterilmiş ve 30 günlük taurinden zengin diyetle beslenen ratlarda, kontrol grubuna göre hafıza ve davranışsal özelliklerde daha iyi performans görüldüğü saptanmıştır (82). Bizim hasta grubumuzda da, hem yalnızca diyabetik hastalar hem de sağlıklı popülasyonun da olduğu tüm hasta grubu incelendiğinde, her iki grupta da nöropati olan grupta taurin değeri nöropati olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşük saptandı. Hastaların plazma taurin düzeyleri yükseldikçe diyabetin majör komplikasyonlarından olan nöropati sıklığının azalması; taurinin diyabet regülasyonu, merkezi sinir sistemi ve periferik sinirlerdeki olumlu etkilerinden kaynaklanıyor olabilir. Yine bu durum, nöropatinin önlenmesinde ya da tedavisinde taurin suplemantasyonun faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Bir çok epidemiyolojik ve deneysel çalışmada diyetdeki taurin miktarının kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (65). 1978 de, taurin hipertansiyon ilişkisini konu alan çalışmalarında, ilk kez Nara ve arkadaşları taurinin kan basıncını düşürdüğünü saptamışlardır (83). Yine Fujita ve ekibinin çalışmalarına göre borderline hipertansiyonlu genç hastaların 1 haftalık 6 g/gün taurin tedavileri sonucu hem sistolik hem diyastolik kan basınçlarında anlamlı düşüşler görülmüştür (84). Taurin antihipertansif etkilerini, renin anjiyotensin sistemini suprese ederek ve renal kallikrein kinin sistemini stimüle ederek göstermektedir. Yine yapılan araştırmalarda taurinin anjiyotensinin kardiyak hipertrofik etkisini azalttığı kanıtlanmıştır (65). hipertansif ratlarda taurinin ACE aktivitesini azaltıp kan basıncı kontrolüne yardımcı olduğu Nandhini ve arkadaşlarının çalışmalarında ortaya konmuştur (85). Bizim verilerimize göre de genel popülasyonda taurin düzeyleri ile hastaların sistolik kan basıncı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Aynı şekilde hipertansiyon tanılı hastalarda taurin düzeyleri anlamlı olarak hipertansiyon tanısı olmayanlara göre daha düşük bulundu. Fakat sadece diyabetik popülasyonun verileri incelendiğinde taurin hipertansiyon ilişkisinin anlamlılığını kaybettiği görüldü. Bu anlamlılığın kaybolmasına diyabetik hastalardaki hipertansiyon oranlarının yükselmesinin, bu hastaların birçoğunun anti hipertansif tedavi almasının ve kan basıncı düzeylerinin birbirine yakın olmasının neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Bir çalışmada taurinin kardiyovasküler hastalıklarından önleyici rolü, orta yaşlı sağlıklı kadınlarda yapılan haftalık taurin suplemantasyonu ile ortaya konmuştur. Bu çalışmada taurin bağımsız bir kardiyovasküler risk göstergesi olan homosistein düzeylerini belirgin olarak düşürmüştür (86). Taurinin diyabet ilişkili kardiyak kontraktıl fonksiyonlar ve yapısal değişiklikler üzerindeki olumlu etkileri göz önüne alındığında, kardiyovasküler risk taşıyan diyabetiklerin standart tedavisine eklenmesi önerilmiştir (87). Bizim çalışmamızda ise KAH ile plazma taurin düzeylerinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. KAH yaş, cinsiyet, BKİ değeri, aile öyküsü, sigara, hipertansiyon, DM, hiperhomosisteinemi gibi birçok parametrenin patogeneizde rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Taurinin KAH üzerindeki etkisini araştırmak için diğer tüm faktörlerin eşleştirildiği planlı bir çalışmanın yapılmasının daha yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Ulaştığımız tüm bu verilere ek olarak çalışmamızın bazı eksiklikleri mevcuttu. Bunlar, hasta sayısının kısıtlı oluşu, diyabetik ve nondiyabetik grubun yaş, cinsiyetlerinin eşleştirilememiş olması, taurin düzeyinin bir kez bakılabilmesi, kullanılan ilaçlar, obezite ve hiperlipidemi gibi plazma taurinini etkileyebilecek parametrelerin göz önüne alınamamış olması olarak sayılabilir. Bununla birlikte sağlıklı ve diyabetik gruplarda yapılan değerlendirmelerde taurinin APG, mikroalbuminüri, HT, ve bazı majör diyabetik komplikasyonlar ile olan anlamlı ilişkisini gösteren bu çalışmanın, bu aminoasitin diyabet ve komplikasyonlardaki yerinin önemini vurgulamak adına önemli olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Diyabet tanısı ve tedavisi için uzun yıllardır çalışmaların sürdüğü kronik bir hastalık olup patofizyolojisinde bir çok mekanizma rol almaktadır. Yine tanısı ve tedavisi için bir çok molekül kullanılsa da diyabetin majör külfeti olan komplikasyonlarını ön gördürücü belirteçler yeterli değildir. Biz de bu çalışmamızda taurin ile APG, HbA1c gibi diyabetin tanısı ve takibinde kullanılan parametreler arasındaki negatif korelasyonu, yine taurin düzeyinin hipertansif, komplike hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğunu göstermiş olduk. Tüm bunların ışığında diyabetin patofizyolojisindeki mekanizmalar üzerinde olumlu etkileri olan taurinin; ilerde diyabet ve komplikasyonlarının ön görülmesi için kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca bu maddenin gelecekte diyabet tedavisinde yer tutabileceği kanaatindeyiz. Bununla birlikte daha fazla hasta sayısı ile dizayn edilmiş, çalışmaya alınan grupların yaş, cinsiyet, diyabet regülasyon durumu gibi parametrelerinin eşitlendiği, tekrarlayan ölçümlerin yer aldığı yapıldığı çalışmalar yapılmalı ve taurinin diyabetik insanlarda kullanımını 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. International Diabetes Federation, International Diabetes Federation, World Diabetes Foundation. Diabetes Atlas. 2nd ed. Brussel: International Diabetes Federation Publ. 2003.
3. 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
4. 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
5. Das J, Roy A, Sil PC. Mechanism of the protective action of taurine in toxin and drug induced organ pathophysiology and diabetic complications: a review. Food Funct. 2012 Dec;3(12):1251-64. doi: 10.1039/c2fo30117b.

6. Sirdah MM. Protective and therapeutic effectiveness of taurine in diabetes mellitus: a rationale for antioxidant supplementation. *Diabetes Metab Syndr*. 2015 Jan-Mar;9(1):55-64. doi: 10.1016/j.dsx.2014.05.001.
7. Murakami S. Role of taurine in the pathogenesis of obesity. *Mol Nutr Food Res*. 2015 Jul;59(7):1353-63. doi: 10.1002/mnfr.201500067. Epub 2015 Apr 28.
8. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinçağ N, et al. (Eds). *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. 8.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2016
9. National Diabetes data group. Classification and diagnosis of Diabetes mellitus and categories of glucose tolerance. *Diabetes*;1999; 28:1039-57.
10. Yılmaz M.T: Editörden, *Galenos aylık sağlık meslek dergisi* 1997; 1:3
11. Hatemi H: *Diabetes Mellitusun tarihçesi*. *Aktuel tip dergisi* 1996; 7:497-499.
12. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: *Diabetes and its management* 5th ed. Blackwell Co 1996:3.
13. 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
14. Boyle JP, Engelgau MM, Thompson TJ, Goldschmid MG, Beckles GL, Timberlake DS, et al. Estimating prevalence of type 1 and type 2 diabetes in a population of African Americans with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1999; 149 (1): 55-63.
15. Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, Merletti F, Rivetti M, Pinach S, et al. Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults Aged 30–49 Years The populationbased registry in the province of Turin, Italy. *Diabetes Care* 2005; 28 (11): 2613-2619.

16. Evans JMM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM and Morris AD. Socioeconomic status, obesity and prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2000; 17 (6): 478-480.
17. Holman N, Young B and Gadsby R. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. *Diabetic Med* 2015; 32 (9): 1119-1120.
18. 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
19. Global report on diabetes. World Health Organization, Geneva, 2016.
20. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: *Diabetes and its management* 5th ed. Blackwell Co 1996:3.
21. Satman I, Yilmaz 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.
22. Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. *Nobel Tıp Kitabevleri* 2. Baskı 2001; 69-85, 215-219, 219-237, 237-245.
23. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Diyabet Programı 2015-2020, Yayın no: 816, Ankara, 2014.
24. 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.
25. McPhee SJ, Papadakis MA and Tierney LM. *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2010, McGraw-Hill Medical, New York, 2010;

26. International Diabetes Federation (IDF), Diabetes Atlas 7th Edition, 2015, <http://www.diabetesatlas.org/>.
27. TURDEP-II Study Group. Diabetes epidemic in Turkey: results of the second population-based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II). *Diabetologia* 2011; 54: 140.
28. *Exp Gerontol.* 2016 Jan;73:72-7. doi: 10.1016/j.exger.2015.11.007. Epub 2015 Nov 14.
29. 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.
30. Diabetes Mellitus Çalışma Ve Eğitim Grubu. *Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu* 2015,1:15-33
31. 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.
32. 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.
33. 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
34. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. editors. *Sağlıker Y (çev. ed.). 13.Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*, cilt 2, 2004, Nobel Kitabevleri, S:2109-2138.
35. Ulusal Diyabet Kongresi, *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi -2011*

36. 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.
37. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:122.
38. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 350:48.
39. Yılmaz T. İmamoğlu Ş (editör) *Diabetes Mellitus*. 1. Baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2006; s55-6
40. 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.)
41. 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.
42. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal G. *İç Hastalıkları* 3. Baskı, Ankara 2012
43. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001;24:250-6. Batman V, *Diyabetçi Nephropathy Treatment & Management*, 2016. MEDSCAPE Erişim: (<http://emedicine.medscape.com/article/238946-treatment>)
44. Pahor M, Psaty PM, Furberg CD. (1998) New evidence on the prevention of cardiovascular events in hypertensive patient with Type 2 diabetes . *N Engl J Med* 348: 883 893
45. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11:171-85.

46. 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.
47. Tidemann F, Gmelin L. Einige neu Bestandtheile der Galle de Ochsen. *Ann Phys.* 1827;85(2):326-37
48. Demarcay H. Uber Die Natur der galle. *Ann Pharm* 1838;27(3):270-91
49. Huxtable RJ. Physiological actions of Taurine. *Physiol Rve* 1992;72:101-63
50. S.J. Flora, M. Pande, S. Bhaduria and G.M. Kannan, *Hum. Exp. Toxicol.*, 2004, 23, 157-166
51. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol.* 2003;17(1):24-38.
52. 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.
53. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes.* 1991 Apr;40(4):405-12. Review.
54. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr Rev.* 2012 May;70(5):257-65. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00476.x. Review.
55. Trachtman H, Lu P, Sturman JA. Immunohistochemical localization of taurine in rat renal tissue: studies in experimental disease states. *J Histochem Cytochem.* 1993 Aug;41(8):1209-16.
56. Ripps H, Shen W Review: taurine: a "very essential" amino acid. *Mol Vis.* 2012;18:2673-86. Review.

57. Farmer KL, Li C, Dobrowsky RT. Diabetic peripheral neuropathy: should a chaperone accompany our therapeutic approach? *Pharmacol Rev.* 2012 Oct;64(4):880-900. doi: 10.1124/pr.111.005314. Review.
58. Askwith T, Zeng W, Eggo MC, Stevens MJ. Taurine reduces nitrosative stress and nitric oxide synthase expression in high glucose-exposed human Schwann cells. *Exp Neurol.* 2012 Jan;233(1):154-62. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.09.010. Epub 2011 Sep 17.
59. Das J, Vasani V, Sil PC. Taurine exerts hypoglycemic effect in alloxan-induced diabetic rats, improves insulin-mediated glucose transport signaling pathway in heart and ameliorates cardiac oxidative stress and apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012 Jan 15;258(2):296-308. doi: 10.1016/j.taap.2011.11.009. Epub 2011 Nov 26
60. Fowler M. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin. Diabetes* 2008; 26(2):77-82
61. Merheb M¹, Daher RT, Nasrallah M, Sabra R, Ziyadeh FN, Barada K. Taurine intestinal absorption and renal excretion test in diabetic patients: a pilot study. *Diabetes Care.* 2007 Oct;30(10):2652-4. Epub 2007 Jul 31.
62. Copeland AD, Hendrich CE, Porterfield SP. Distribution of free amino acids in streptozotocin-induced diabetic pregnant rats, their placentae and fetuses. *Hormone and Metabolic Research.* 1990;22:65–70. [PubMed]
63. Seghieri G, Tesi F, Bianchi L, Loizzo A, Saccomanni G, Ghirlanda G, Anichini R, Franconi F. Taurine in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 May;76(2):187-92. Epub 2006 Sep 20.
64. Lapson WG, Kramer JH, Schaffer SW. (1983) Potentiation of the actions of insulin by taurine. *Can J Physiol Pharmacol.* 61: 457-463.

65. Chen W, Guo J, Zhang Y, Zhang J The beneficial effects of taurine in preventing metabolic syndrome. *Food Funct.* 2016 Apr 20;7(4):1849-63
66. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes.* 1999 Jan;48(1):1-9. Review.
67. Ribeiro RA, Santos-Silva JC, Vettorazzi JF, Cotrim BB, Boschero AC, Carneiro EM. Taurine Supplementation Enhances Insulin Secretion Without Altering Islet Morphology in Non-obese Diabetic Mice. *Adv Exp Med Biol.* 2015;803:353-70. doi: 10.1007/978-3-319-15126-7_27. No abstract available.
68. Anuradha CV, Balakrishnan SD. Taurine attenuates hypertension and improves insulin sensitivity in the fructose-fed rat, an animal model of insulin resistance. *Can J Physiol Pharmacol.* 1999 Oct;77(10):749-54.
69. Santos-Silva JC, Ribeiro RA, Vettorazzi JF, Irlles E, Rickli S, Borck PC et al. Taurine supplementation ameliorates glucose homeostasis, prevents insulin and glucagon hypersecretion, and controls β , α , and δ -cell masses in genetic obese mice. *Amino Acids.* 2015 Aug;47(8):1533-48. doi: 10.1007/s00726-015-1988-z
70. Ribeiro RA, Santos-Silva JC, Vettorazzi JF, Cotrim BB, Molioli DD, Boschero AC, Carneiro EM Taurine supplementation prevents morpho-physiological alterations in high-fat diet mice pancreatic beta-cells. *Amino Acids.* 2012 Oct;43(4):1791-801
71. Vettorazzi JF¹, Ribeiro RA², Borck PC³, Branco RC³, Soriano S⁴, Merino B⁵, Boschero AC³, Nadal A⁵, Quesada I⁵, Carneiro EM⁶. The bile acid **TUDCA** increases glucose-induced insulin secretion via the cAMP/PKA pathway in pancreatic beta cells. *Metabolism.* 2016 Mar;65(3):54-63. doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.021. Epub 2015 Oct 17.
72. Trachtman H, Futterweit S, Maesaka J, Ma C, Valderrama E, Fuchs A, Tarectecan AA, Rao PS, Sturman JA, Boles TH, et al. Taurine ameliorates chronic

- streptozocin-induced diabetic nephropathy in rats. *Am J Physiol.* 1995 Sep;269(3 Pt 2):F429-38.
73. Patel SN, Parikh M, Lau-Cam CA Impact of light ethanol intake and of taurine, separately and together, on pathways of glucose metabolism in the kidney of diabetic rats. *Adv Exp Med Biol.* 2015;803:279-303.
74. Han X, Ito T, Azuma J, Schaffer SW, Chesney RW The quest for an animal model of diabetic nephropathy and the role of taurine deficiency. *Adv Exp Med Biol.* 2015;803:217-26.
75. Pandya KG, Budhram R, Clark GJ, Lau-Cam CA Taurine can enhance the protective actions of metformin against diabetes-induced alterations adversely affecting renal function. *Adv Exp Med Biol.* 2015;803:227-50.
76. Koh JH, Lee ES, Hyun M, Kim HM, Choi YJ, Lee EY, Yadav D, Chung CH. Taurine alleviates the progression of diabetic nephropathy in type 2 diabetic rat model. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:397307. doi: 10.1155/2014/397307. Epub 2014 Feb 23.
77. Zeng K, Ming J, Yang N, Wang J, Yu X, Song Y, Yang Y. Taurine prevents high glucose-induced angiotensin-2/tie-2 system alterations and apoptosis in retinal microvascular pericytes. *Mol Cell Biochem.* 2014 Nov;396(1-2):239-48. doi: 10.1007/s11010-014-2159-3. Epub 2014 Jul 25.
78. Vilchis C, Salceda R. effect of diabetes on levels and uptake of putative amino acid neurotransmitters in rat retina and retinal pigment epithelium. *Neurochem Res.* 1996 Oct;21(10):1167-71.
79. Chen K, Zhang Q, Wang J, Liu F, Mi M, Xu H, Chen F, Zeng K. Taurine protects transformed rat retinal ganglion cells from hypoxia-induced apoptosis by preventing mitochondrial dysfunction. *Brain Res.* 2009 Jul 7;1279:131-8. doi: 10.1016/j.brainres.2009.04.054. Epub 2009 May 7.

80. Froger N, Jammoul F, Gaucher D, Cadetti L, Lorach H, Degardin J, Pain D, Dubus E, Forster V, Ivkovic I, Simonutti M, Sahel JA, Picaud S. Taurine is a crucial factor to preserve retinal ganglion cell survival. *Adv Exp Med Biol.* 2013;775:69-83. doi: 10.1007/978-1-4614-6130-2_6.
81. Stevens MJ, Lattimer SA, Kamijo M, Van Huysen C, Sima AA, Greene DA. Osmotically-induced nerve taurine depletion and the compatible osmolyte hypothesis in experimental diabetic neuropathy in the rat. *Diabetologia.* 1993 Jul;36(7):608-14.
82. Rahmeier FL, Zavalhia LS, Tortorelli LS, Huf F, Géa LP, Meurer RT, Machado AC, Gomez R⁸, Fernandes Mda C⁹. The effect of taurine and enriched environment on behaviour, memory and hippocampus of diabetic rats. *Neurosci Lett.* 2016 Sep 6;630:84-92. doi: 10.1016/j.neulet.2016.07.032. Epub 2016 Jul 25.
83. Nara Y, Yamori Y, Lovenberg W. Effect of dietary taurine on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Biochem Pharmacol.* 1978;27(23):2689-92.
84. Fujita T, Ando K, Noda H, Ito Y, Sato Y. Effects of increased adrenomedullary activity and taurine in young patients with borderline hypertension. *Circulation.* 1987 Mar;75(3):525-32.
85. Nandhini AT, Thirunavukkarasu V, Anuradha CV. Potential role of kinins in the effects of taurine in high-fructose-fed rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2004 Jan;82(1):1-8.
86. Ahn CS. Effect of taurine supplementation on plasma homocysteine levels of the middle-aged Korean women. *Adv Exp Med Biol.* 2009;643:415-22. doi: 10.1007/978-0-387-75681-3_43.
87. Tappia PS, Thliveris J, Xu YJ, Aroutiounova N, Dhalla NS. Effects of amino acid supplementation on myocardial cell damage and cardiac function in diabetes. *Exp Clin Cardiol.* 2011 Fall;16(3):e17-22.