



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABET HASTALARINDA SERUM MAGNEZYUM DÜZEYİ İLE
GLİSEMİK REGULASYON VE PROTEİNÜRİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mehmet Ali MISIRLIOĞLU
İÇ HASTALIKLARI ENDOKRİNOLOJİ ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

**Prof.Dr. Cumali GÖKÇE
Doç.Dr. Hilmi Faruk TURGUT**

HATAY – 2016

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABET HASTALARINDA SERUM MAGNEZYUM DÜZEYİ İLE
GLİSEMİK REGULASYON VE PROTEİNÜRİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mehmet Ali MISIRLIOĞLU
İÇ HASTALIKLARI ENDOKRİNOLOJİ ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

**Prof.Dr. Cumali GÖKÇE
Doç.Dr. Hilmi Faruk TURGUT**

HATAY – 2016

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ENDOKRİNOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYABET HASTALARINDA SERUM MAGNEZYUM DÜZEYİ İLE GLİSEMİK REGULASYON VE PROTEİNÜRİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Mehmet Ali MISIRLIOĞLU

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof.Dr.Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Hasan KAYA

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Doç. Dr.Faruk Hilmi TURGUT
Tez Danışmanı

ASIL TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Faruk Hilmi TURGUT
2. Doç. Dr. İhsan ÜSTÜN
3. Yrd. Doç. Dr. Ahmet Taner SÜMBÜL

YEDEK TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Adnan TAŞ
2. Yrd. Doç. Dr.Müge ÖZSAN

I. İÇİNDEKİLER

II. TEŞEKKÜR	III
IV. TABLO LİSTESİ	V
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Diabetes Mellitus (DM)	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3 Etiyopatogenez	6
Sınıflama	7
2.2. DM Tipleri ve Patogenezi	9
2.2.1. Tip 1 DM.....	9
2.2.2. Tip 2 DM.....	11
2.3. Spesifik Nedenlere Bağlı DM	12
2.4. Gestasyonel DM.....	13
2.5. DM Komplikasyonları.....	13
2.6. Mikrovasküler Komplikasyonlar	13
2.7. Diyabetik Retinopati	14
2.8. Diyabetik Nefropati	15
2.9. Diyabetik Nöropati	15
2.10. Makrovasküler Komplikasyonlar	16
2.11. Kardiovasküler Hastalık	16
2.12. Periferik Damar Hastalığı	17
2.13. Serebrovasküler Hastalık	17
2.13.1. DM Tedavisi.....	17
2.13.2. DM Tedavi Algoritması	22
2.13.3. DM Tedavisinin Ana Unsurları.....	23
2.13.4. Magnezyum	24
3. MATERYAL VE METOD.....	27
3.1. Hasta Popülasyonu.....	27
3.2. İstatistiksel Analiz.....	27

3.3. Etik ve Hasta Onayı	28
5.TARTIŞMA.....	42
6.SONUÇ.....	48
7.KAYNAKLAR.....	50
8. ÖZGEÇMİŞ.....	60



II. TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık tezimi hazırlamamda ve tüm eğitim sürecimde katkı, yardım ve görüşlerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Hilmi Faruk TURGUT ve Prof.Dr.Cumali GÖKÇE'ye teşekkürlerimi sunarım.

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince değerli destek ve katkılarını esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Rektör Sayın Prof. Dr. Hasan KAYA'ya ve bütün saygıdeğer İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca beni destekleyen, deneyimleri ile hayatıma yön veren, sevgilerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, sevgili babam Abdo MISIRLIOĞLU, sevgili annem Aysun MISIRLIOĞLU, ablalarım Ganime MISIRLIOĞLU ÖZ, Özge MISIRLIOĞLU ve Gamze MISIRLIOĞLU'na teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İlkokuldan başlayarak hayatımın her alanında her daim yanımda olan ve beni destekleyen can yoldaşım Sezer MATKAP ve eşi Seda MATKAP'a;

Asistanlığım süresince iyi günde kötü günde beni yalnız bırakmayan Dr.Abdulrahim EREN ve Dr.Yıldırım Onur AĞIR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Ali MISIRLIOĞLU
Şubat2016- Hatay

III. KISALTMALAR

AADE	: American Association of Diabetes Educator
ACE	: Angiotensin converting enzyme
ADA	: American Diabetes Association
Anti GAD	: Anti Glutamik Asit Dekarboksilaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
APG	: Açlık plazma glukozu
Ark.	: Arkadaşları
AST	: Aspartat aminotransferaz
ARB	: Anjiotensin reseptör blokörü
ATP	: Adenozin trifosfat
BMI	: Body mass index
BUN	: Kan üre azotu
CRP	: C-Reaktif protein
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diyabetes mellitus
EASD	: European Association of Study Diabetes
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HGB	: Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
RAS	: Renin-Anjiotensin sistemi
SKB	: Sistolik kan basıncı
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: DM tanı kriterleri.....	7
Tablo 2: DM'nin Etiyolojik Sınıflaması.....	9
Tablo 3: Olguların Yaş Ortalaması.....	29
Tablo 4: Olguların Kan ve İdrar Testlerine İlişkin Bulgular.....	30
Tablo 5: Magnezyum, Proteinüri, GFR, A1c ile Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırması.....	32
Tablo 6: BMİ, Glukoz, CRP, HGB ile Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırması.....	34
Tablo 7: Laboratuvar Bulguları ile SKB, DKB, Fosfor Arasındaki İlişki.....	36
Tablo 8: Magnezyum düzeyi medyan değerden düşük ve yüksek olan grupların GFR, Proteinüri, A1C, Yaş, BMİ, CRP, SKB, DKB, Glukoz, Kalsiyum, Fosfor Değerlerinin Karşılaştırması.....	37
Tablo 9: Mikroalbuminüri ve makroalbuminüriye göre Labaratuar Değerleri.....	38
Tablo 10: Sigara Kullanma Durumu İle Magnezyum Düzeyi Arasındaki İlişki.....	39
Tablo 11: RAS bloker Kullanma ile Magnezyum Düzeyi Arasındaki İlişki.....	40
Tablo 12: Hipertansiyon ile Magnezyum Düzeyi Arasındaki İlişki.....	40
Tablo 13: Cinsiyet ile Magnezyum Değerleri Arasındaki İlişki Testi.....	41

V. ÖZET

DİYABET HASTALARINDA SERUM MAGNEZYUM DÜZEYİ İLE GLİSEMİK REGULASYON VE PROTEİNÜRİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç: Proteinürisi olan veya olmayan diyabetik hastalarda magnezyum düzeyinin öneminin belirlenmesi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Mustafa Kemal Üniversitesi Dahiliye Kliniklerine başvuran 98 Tip 2 diyabetes mellitus hastasından oluşmaktadır. Bunlardan spot idrarda proteinüri düzeyi 150 mg / gün den düşük olan 49 kişi kontrol grubunu (mikroalbuminüri) oluşturmaktadır. Spot idrarda proteinüri düzeyi 150 mg/gün den yüksek olan geri kalan 49 kişi ise hasta grubunu (makroalbuminüri) oluşturmaktadır. Hastalar Şubat 2015 – Ekim 2015 tarihleri arasında seçilmiştir.

Bulgular: Araştırmaya alınan olguların %50'si erkek, %50'si kadındır. Her iki gruptaki toplam 98 olguda hipertansiyon görülme sıklığı 40 (%40,8)'dir. Araştırmaya katılan tüm olgularda RAS Bloker alma sıklığı 39 (%39,8) 'dur. Hastaların serum magnezyum medyanın değeri 1,8350 mg/dl olarak hesaplandı. Medyan değer üstünde ve altında serum magnezyum düzeyi olan hastalar, serum magnezyumu düşük olan grup ve yüksek olan grup şeklinde 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubunda olan 45 olgunun yaş ortalaması 55'tir. Bu olguların laboratuvar değerlerinin ortalamasına göre; proteinüri düzeyinin normal sınırlarda, A1c değerlerinin normalin biraz üstü, BMİ yüksek (obez), HGB değerlerinin normal sınırlarda, CRP değerlerinin normalin biraz üstü, SKB'lerinin normal, DKB'lerinin normal, glukoz değerlerinin normal üstü (diyabet), Bun, Kreatinin, fosfor, AST, ALT, LDL, Total Kolesterol, HDL, Sodyum, Potasyum değerlerinin normal sınırlarda olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Diyabetes Mellitus'ta birçok metabolik değişiklik ile birlikte metabolizmada vitamin ve mineral düzeylerinde değişikliklerinde olduğu bilinmektedir. Özellikle bu tip hastalardaki eser miktardaki magnezyum dikkat çekmiştir. Magnezyum eksikliği veya hipomagnezemi diyabetik hastalarında sık görülen bir durumdur ve tip 2 diyabet hastalarında toplam magnezyum düzeyi normal olsa bile iyonize magnezyumun genellikle düşük olduğu bilinmektedir. Hücre içi magnezyum konsantrasyonu Tip 2 diyabet ve hipertansiyon hastalarında düşüktür. Hücre içi magnezyum eksikliği insülin direnci gelişimini etkileyebilir ve hücre içine glikoz girişini değiştirebilir. Proteinüri böbrek hastalığının yanı sıra kardiyovasküler ve vasküler hastalıklar için de risk faktörüdür. Proteinüri İskemik kalp hastalığı prevalansını da arttırmaktadır. Bir diğer araştırmada, Tip 2 Diyabet hastalarında, düşük magnezyum düzeyi ile HbA1c düzeyleri arasında ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak bu araştırmada, tüm tip 2 diyabet olan hastaların magnezyum düzeyi ile Hemoglobin A1c'leri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Diyabet, mikroalbuminüri, makroalbuminüri, magnezyum, HbA1c

VI. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE GLYCEMIC REGULATION AND SERUM MAGNESIUM LEVELS IN DIABETES PATIENTS

Objective: The aim of this research is to determine the importance of magnesium levels in diabetic patients with and without proteinuria

Method: Our work consists of 98 patients with type 2 diabetes mellitus who admitted to the Mustafa Kemal University Internal Medicine Clinics. 49 people form the control group which have spot urine proteinuria less than 150 mg / day (microalbuminuria). Other 49 patients levels of spot urine proteinuri is higher than 150 mg / day (macroalbuminuria) form the patient group. Patients were selected dates between February 2015 and October 2015.

Results: 50% of patients were men and 50% were women in this is study. In both groups a total of 98 cases the incidence of hypertension is 40 (40.8%). Receiving RAS blockers frequency is 39 (39.8%) in all patients. We found that serum magnesium median value is 1.8350 mg / dl. The patients divided into two groups as those with high and low serum magnesium groups according to serum magnesium levels above and below the median value.

The average age is 55 in the control group. According to the average laboratory value of these cases; proteinuria levels are in the normal range, A1C values are slightly above normal, BMI high (obese), HGB values within the normal range, CRP values slightly above normal, SBP normal, DBP normal, slightly above normal glucose value (diabetes), Bun, creatinine, phosphorus, AST, ALT, LDL, tkolesterol, HDL, Sodium, Potassium was found to be in the normal range of values.

Conclusion: Diabetes Mellitus is known that many metabolic changes in metabolism changes together with in levels of vitamins and minerals . In particularly, trace amounts of magnesium found in patients. Magnesium deficiency or hypomagnesemia is a common condition in diabetic patients and in patients with type 2 diabetes even though total magnezyum levels are normal it is generally known ionized magnesium to be low. Intracellular magnesium concentration cell is low in patients with Type 2 diabetes and hypertension. Intracellular magnesium deficiency can affect the development of insulin resistance and may alter glucose entry into cells. Proteinuria is a risk factor of renal disease as well as the risk factors for cardiovascular and vascular diseases. Proteinuria increases the prevalence of ischemic heart disease. In another study in type 2 diabetes patients, it was found to be associated with HbA1c levels between developed low magnesium levels. However, in this study, all type 2 diabetes patients the relationship between hemoglobin A1c of with the magnesium level was not detected.

Key words: Diabetes mellitus,serum magnesium, microalbuminuria, macroalbuminuria,HbA1c

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), insülin eksikliği veya insülin etkisindeki bozulmalardan ötürü organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerinden yeteri kadar yararlanamadığı, kronik bir metabolizma hastalığı olup insanların yaşam kalitesinde ciddi düşüşe neden olur (Satman ve ark., 2009).

DM, dünya genelinde en yaygın görülen endokrin hastalık olup prevalansı gelişmiş ülkelerde %5-10, gelişmekte olan ülkelerde %2-5 düzeyindedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Diyabet Atlası'na göre 2010 yılı standardize DM prevalansı %6.4 olup bu oranın 2030'da %7.7'ye çıkacağı tahmin edilmektedir (IDF, 2009). DM prevalansında her geçen gün yaşanan artışta nüfus artış hızının, ortalama yaşam süresindeki artışa bağlı olarak yaşlı nüfus sayısındaki artışın ve kentleşme ve teknoloji alanında yaşanan gelişmelerden ötürü sedanter yaşamın artmasının etkili olduğu ifade edilmektedir (Donovan, 2002).

DM'nin bütün tiplerinde hiperglisemi temel özellik olmakla beraber hiperglisemiye yol açan fizyopatolojik mekanizma farklıdır. DM'nin bazı formlarında mutlak insülin eksikliği ya da bozuk yapıda insülin salgılanmasına yol açan genetik bir bozukluk söz konusuysen, diğer bazı tiplerinde ise temel özellik insülin direncidir (Jaevinen, 2003).

DM'nin Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki büyük sınıfı bulunur. Tip 1A DM, genel olarak insülin yetersizliğine neden olan otoimmün beta hücre yıkımı neticesinde gelişmekte iken Tip 1B DM ise insülin yetersizliği ile karakterize olup aynı zamanda ketoza yatkınlık daha yüksektir. Bununla beraber Tip 1B'li bireylerde beta hücrelerinin otoimmün yıkım sürecinin immünolojik göstergeleri bulunmamakta olup bu hastalarda beta hücre yıkımına neden olan mekanizma bilinmemektedir (Braunwald et al., 2004).

Tip 2 DM, poligenik kalıtmı, ortaya çıkmasına çoğunlukla insülin direnci bulunan, beta hücrelerinin bu direnci kompanse etmek için göreceli olarak fazla insülin

salgıladığı ve hastalıktaki ilerlemeye bağlı olarak insülin salgılama fonksiyonunda zaten bozukluk bulunan beta hücrelerinin insülin salgılama kapasitesini daha da düşürüp hipergliseminin arttığı bir döngü yarattığı durumdur (Jaevinen, 2003).

Vücuttaki pek çok metabolik olayın gerçekleşmesinde ve dolayısıyla da organizmanın sağlıklı bir yaşam sürdürmesinde eser elementler son derece önemli olup bunlardan birisi de magnezyumdur. Serum çinko, demir, bakır ve magnezyum düzeyinde meydana gelen değişikliklerin artmış glikolize hemoglobin (HbA1c) ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Viktorínová et al., 2009).

Diyabette pek çok metabolik değişikliğe ilaveten vitamin ve mineral metabolizmasında da değişiklik olduğu saptanmıştır. Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda magnezyum azlığının (hipomagnezemi) DM'li hastalarda çok sık rastlanan bir durum olduğu bildirilmiştir (Kao et al., 2009; İnci ve ark., 2010). Yine konuyla ilgili olarak gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar neticesinde özellikle kötü glisemik kontrollü DM hastalarında hipomagnezeminin yaygın olduğunu göstermiştir (Kao et al., 1999; İnci ve ark., 2010).

Tip 2 DM'li hastalarda her ne kadar toplam magnezyum düzeyi normal olsa da iyonize magnezyum düzeyi genellikle düşüktür (İnci ve ark., 2010). DM'deki magnezyum eksikliğinde bu maddenin hem alınımının az olmasının hem de idrar yoluyla kaybının yüksek olmasının etkili olduğu ifade edilmektedir (Bloomgarden, 1995). Bu durumda hem hipergliseminin hem de hiperinsülineminin rolü olabilir. Azalmış serum ve hücre içi magnezyum düzeyi insülin direnci üzerinde etkili olabilir (İnci ve ark., 2010).

Magnezyum iyonları tüm canlı hücreler için temel olup ikinci en bol bulunan intrasellüler katyondur. Magnezyum DNA ve protein sentezi, oksidatif fosforilasyon, enzim fonksiyonu ve nöromuskular uyarılma gibi pek çok temel metabolik süreçte kritik rol oynamaktadır (Naderi and Reilly, 2007: 80).

Magnezyumun canlılar açısından yukarıda da ifade edildiği üzere kritik rolleri söz konusudur. Magnezyumun etkileri üzerine yapılan pek çok araştırmada bu durum gösterilmiştir. Sakaguchi ve ark. (2013), yapmış oldukları çalışmada magnezyum

düşüklüğünün hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan mortaliteleri üzerinde önemli bir öngörücü olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Courivaud ve Davenport (2014), Massy ve Drüeke (2015) yapmış oldukları çalışmada kronik böbrek hastalarında magnezyum düşüklüğü ile kardiyovasküler hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

Yukarıdaki çalışmaları destekler nitelikte Reffelmanna ve ark. (2011), yapmış oldukları çalışmada düşük magnezyum konsantrasyonunun kardiyovasküler ve tüm diğer nedenlere bağlı ölümler için önemli bir prediktör olduğunu bildirmişlerdir.

Galassi ve Cozzolino (2014), diyabetli kronik böbrek hastalığı olan hastalarda magnezyumun belirli bir düzeyin altında bulunması halinde mortalite oranları üzerinde önemli rol oynadığını bildirmişlerdir.

Bazı araştırmalarda diyabetli hastalarda magnezyum düşüklüğünün beklenenden fazla olduğu gösterilmiş olup bu durum hiperglisemi derecesiyle ilişkili bildirilmiştir (Saris et al., 2000).

Hücre içi magnezyum, karbonhidrat metabolizmasındaki pek çok enzimin kofaktörüdür. Vücutta 300 kadar enzimatik reaksiyonun gerçekleşmesi için ortamda magnezyuma ihtiyaç vardır. Magnezyum, enerji metabolizmasında başta glikoliz olmak üzere protein ve yağ metabolizmasındaki pek çok reaksiyonda görev alır, ATP'nin katıldığı hemen hemen tüm reaksiyonlara dahil olur. Aynı zamanda RNA ve DNA'nın yapısal istikrarı için de gereklidir (Alpers et al., 2002).

Deney hayvanlarında magnezyum eksikliğinin pankreas hücrelerinin insülin salgısını etkilediği ve magnezyumun glikoz metabolizmasındaki pek çok enzimin kofaktörü olduğu anlaşılmıştır (Legrand et al., 1987).

Bu araştırmada diyabet hastalarında serum magnezyum düzeyi ile glisemik regülasyon ve proteinüri arasındaki ilişkinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus (DM)

2.1.1. Tanım

Diabetes mellitus, genetik ve immün yapının yol açtığı bir seri patolojik olaylar neticesinde, pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun, mutlak ya da göreceli eksikliği yahut etkisizliğine bağlı olarak karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında bozukluklara sebep olan, kronik hiperglisemi ile karakterize, hem hemen bütün sistemlerde komplikasyonlara yol açan, çoklu etiyolojiye sahip metabolik bir hastalıktır (Braunwald et al., 2004; Yenigün ve Altuntaş, 2001).

Hasta, karakteristik klinik belirtiler olan susama, poliüri, görmede bulanıklık ve kilo kaybı şikayetleri ile başvurabileceği gibi diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durum gibi tedavi edilmemesi halinde stupor, koma ve hatta ölüm ile sonuçlanabilecek akut komplikasyonlar ile de tanı konulabilir. DM, ilerleme gösteren (progresif) bir hastalık olup hastalığın ortak sonucu olan kan şekeri yüksekliğinin kontrol altına alınmaması durumunda zamanla kronik spesifik komplikasyonlara sebebiyet verebilir. Körlüğe yol açabilen retinopati, son dönem böbrek yetmezliğine yol açan nefropati, ayak ülserleri ve amputasyona zemin hazırlayan periferik ve otonom nöropati gibi komplikasyonlar DM'nin mikrovasküler komplikasyonları arasında yer almaktadır. DM varlığı, ilerleyen ateroskleroza bağlı olarak görülen serebrovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı ve pulmoner arterial hipertansiyon gibi makrovasküler sorunlara, bunların daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına yol açabilir. Bunların yanı sıra metabolik sendrom bileşenlerinden hipertansiyon (HT) ve lipid metabolizma bozuklukları da DM'ye oldukça sık eşlik etmektedir. Dünya genelinde en fazla görülen endokrin bozukluk olan DM, belirtilen bu komplikasyonlarıyla hastaların yaşam kalitesini düşüren ve aynı zamanda yaşam süresini kısaltan ciddi bir hastalıktır (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003).

2.1.2. Epidemiyoloji

IDF Diyabet Atlası'nda 2010 yılı standardize DM prevalansının %6.4 olduğu, bu oranın 2030 yılında ise yaklaşık %20'lik bir artış ile %7.7'ye ulaşacağı bildirilmektedir. Bu oranlar sayısal olarak ifade edilecek olursa, şimdilerde 285 milyon dolayında olan DM nüfusunun 2030'da 438 milyona ulaşacağı beklenmektedir (IDF, 2009).

DM prevalansındaki artış nüfus artış hızı ve ortalama yaşam süresinin uzaması neticesinde yaşlı nüfusun artmasına ve kentleşmenin getirmiş olduğu yaşam tarzı değişimi neticesinde de obezite ve fiziksel aktivitedeki düşüşe bağlanmaktadır (Donovan, 2002).

Dünya genelinde hali hazırda 15 yaş altındaki çocuk nüfusu yaklaşık 2 milyar dolayında olup bu yaş grubunda tip 1 DM prevalansı % 0.025'dir. Diğer bir deyişle 15 yaş altındaki çocuklardan yaklaşık 480 bininin tip 1 DM'li olduğu düşünölmektedir (IDF, 2009).

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-1) ve Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışması-III (National Health and Nutrition Examination Survey-III (NHANES-III) DM'li bireylerin %30-50'sinin henüz tanı konulamamış vakalar olduğunu göstermektedir (Satman et al., 2002; Harris et al., 1998).

DM'nin kişi ve toplum üzerindeki yükünü hafifletmek için hastalığın mümkün olan en erken dönemde tanılanması ve uygun tedavi yöntemleri ile tedavi edilmesi gerekir. 1997-1998 yıllarında 20 yaş üzerindeki 24.788 kişiyi kapsayan TURDEP-1 çalışması sonuçlarına göre ölkemizdeki tip 2 DM prevalansı % 7.2, IGT prevalansı ise % 6.7 olarak saptanmıştır (Satman et al., 2002).

2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasına göre ölkemizdeki erişkin popölasyonda DM sıklığı % 13.7'ye ulaşmıştır (Satman, 2010). TURDEP-II araştırmasından elde edilen bu sonuca göre ölkemizde DM sıklığı 1998'de TURDEP-I çalışmasından elde edilen sonuçlar ile karşılaştırıldığında yaklaşık % 90 oranında artmıştır. TURDEP-I çalışması neticesinde kentsel alanda DM oranı biraz daha yüksek bulunmasına karşın (Satman et al., 2002), TURDEP-II çalışmasına göre kentsel ve kırsal DM sıklığı arasında çok anlamlı bir fark kalmamıştır. Bilinen DM ve yeni DM

oranları birbirine oldukça yakındır (% 55 ve % 45). DM sıklığı, erkeklerde kadınlara nazaran biraz daha düşük saptanmış olup kadın ve erkekler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Satman, 2010).

2.1.3 Etiyopatogenez

Bütün DM tiplerindeki temel özellik hiperglisemi olmakla beraber hiperglisemiye yol açan fizyopatolojik mekanizma farklılık arz eder. DM'nin bazı formlarında mutlak insülin eksikliği ya da bozuk yapıda insülin salgılanmasına yol açan genetik bir bozukluk söz konusu iken diğer bazı tiplerinde ise temel özellik insülin direncidir (Jaevinen, 2003).

DM'nin Tip-1 ve Tip-2 olmak üzere iki büyük sınıfı söz konusudur. Tip 1 DM otoimmunitenin varlığına göre Tip 1A ve Tip 1B olarak ikiye ayrılmaktadır. İmmün köken Tip-1A DM, genel olarak insülin yetersizliğine neden olan otoimmün beta hücre yıkımına bağlı olarak ortaya çıkmakta iken Tip-1B DM ise insülin yetersizliği ile karakterize olup aynı zamanda ketoza yatkınlık daha fazladır. Bunun yanı sıra Tip-1B'li bireylerde beta hücresinin otoimmün yıkım sürecinin immünolojik göstergeleri bulunmamakta olup bu hastalarda beta hücre yıkımına neden olan mekanizma bilinmemektedir (Braunwald et al., 2004).

Tanı

Dünyada yaygın olarak kullanılmakta olan DM tanı kriterleri Amerikan Diyabet Topluluğu (ADA) tarafından detaylı olarak belirlenmiştir. Buna göre DM'nin en basit tanısı açlık glikozun, venöz plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl (7mmol/L) ve üzerinde olmasıyla konur. Tanıda aynı zamanda poliüri, polidipsi, polifaji, zayıflama gibi diyabetik semptomların varlığında, günün herhangi bir saatinde, açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın, randomize venöz plazma glikoz seviyesinin 200 mg/dl (11.1 mmol/L) ve üzerinde olması, 75 gr glikozla yapılan standart oral glikoz tolerans testi (OGTT)'de 2. saat plazma glikozunun 200 mg/dl (11.1 mmol/L) ve üzerinde olması ya

da standardize yöntemler ile ölçülmüş olan HbA1c değerinin %6.5 (48 mmol/L) ve üzerinde olması yöntemlerinden birisi kullanılabilir (Tablo 1).

ADA; gestasyonel DM (GDM) tanısında gebeliğin 24-28. haftalarında tek aşamalı 75 gr 2 saatlik OGTT'yi önermekte olup buna göre açlık glikozu 92 mg/dl (5.1 mmol/L), 1. saat 180 mg/dl (10.0 mmol/L), 2.saat 153 mg/dl, (8.5 mmol/L) altında ise GDM dışlanır. Bu değerler üstünde en az 1 değer varsa GDM tanısı konulur (ADA, 2013).

Tablo 1. DM tanı kriterleri

HbA1c \geq %6,5 (48 mmol/mol) (Standardize metotlarla ölçülmüş olmalı) veya APG \geq 126 mg/dl (7 mmol/L). (\geq 8 st açlıkta) veya Rastgele PG \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/L) (Diyabet semptomları varlığında) veya OGTT 2.st PG \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/L) (75 g glukoz)

Kaynak: Alper G. Diyabet. In Onat T, Emerk K, Sözmén E, eds. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 280-7.

Sınıflama

ADA'ya göre DM aşağıdaki gibi 4 klinik sınıfa ayrılmıştır:

- 1- Tip 1 DM (Mutlak insülin eksikliğine neden olan beta hücre yıkımına bağlı)
- 2- Tip 2 DM (İnsülin direnciyle birlikte progresif insülin salgılama kusuruna bağlı)
- 3- Diğer Nedenlere Bağlı Spesifik DM Tipleri: Genetik beta hücre fonksiyonu bozuklukları, insülin etkisinde genetik bozukluklar, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç ya da kimyasal maddelere bağlı olarak ortaya çıkan DM tipleri.
- 4- Gestasyonel DM (Gebelik esnasında tanı konan)

Bazı hastalar Tip 1 ve Tip 2 şeklinde kesin bir sınıflamaya tabi tutulmazlar. Her iki DM tipinde de klinik ve hastalığın progresyonu son derece farklı şekillerde

karşımıza çıkabilir. Benzer şekilde Tip 1 DM’li hastalar otoimmün hastalık özellikleri göstermelerine karşın geç başlangıçlı ve yavaş seyirli olabilir. Tanıda bu ve buna benzer güçlükler çocuklarda, genç erişkinlerde ve yetişkinlerde gözlenebilir. Zamanla tanı daha da kesinleşir (24).

DM’nin etiyolojik sınıflaması Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 2. DM’nin Etiyolojik Sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan beta hücre yıkımı vardır.)
A. İmmün aracılıklı
B. İdiyopatik
II. Tip 2 diyabet (insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)
III. Diğer spesifik diyabet tipleri
A- Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt
1- Kromozom 12, HNF-1 (MODY3)
2- Kromozom 7, Glukokinaz (MODY 2)
3- Kromozom 20, HNF-4 (MODY 1)
4- Kromozom 13, İnsülin promotör faktör-1 (IPF-1 ;MODY 4)
5- Kromozom 17, HNF-1 (MODY 5)
6- Kromozom 2, NeuroDI (MODY6)
7- Mitokondriyal DNA
8- Diğerleri
B- İnsülin etkisinde genetik defekt
1- Tip A insülin rezistansı
2- Leprechaunizm
3- Rabson-Mendenhall sendromu
4- Lipoatrofik diyabet
5- Diğerleri
C- Ekzokrin pankreas hastalıkları
1- Pankreatit
2- Travma/pankreatektomi
3- Neoplazm
4- Kistik fibrosis
5- Hemakromatozis
6- Fibrokalküloz pankreas
7- Diğerleri
D- Endokrinopati
1- Akromegali
2- Cushing sendromu
3- Glukagonoma
4- Feokromasitoma
5- Hipertiroidizm
6- Somatostatinoma
7- Aldesteronoma
E- İlaç ya da kimyasallara bağlı
1- Vacor
2- Pentamidin
3- Nikotinik asit
4- Glukokortikoidler
5- Tiroid hormonu
6- Diazoksit
7- Beta-adrenerjik agonistler
8- Tiazidler
9- Dilantin
10- İnterferon
F- Enfeksiyonlar
1- Konjenital rubella
2- Sitomegalovirus
3- Diğerleri
G- İmmün aracılıklı diyabetin nadir formları
1- "Stiff-man" sendromu
2- Anti-insülin reseptör antikorları
3- Diğerleri

H- Diyabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar	
1-	Down sendromu
2-	Klinefelter sendromu
3-	Turner sendromu
4-	Wolfram sendromu
5-	Friedreich ataksisi
6-	Huntington koresi
7-	Laurence-Moon-Biedl sendromu
8-	Miyotonik distrofi
9-	Porfiriya
10-	Prader-Willi sendromu

IV-Gestasyonel DM (GDM)

Kaynak: American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010. Diabetes Care. 2010 Jan;33 Suppl 1:S11-61

2.2. DM Tipleri ve Patogenezi

2.2.1. Tip 1 DM

Geçmişte insüline bağımlı diyabet, juvenil diyabet ya da çocukluk döneminde başlayan diyabet olarak da adlandırılan Tip 1 DM, 30 yaş öncesinde başlamakta olup okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan (20 yaş civarı) dönemde 3 pik gözlenir. Tip 1 DM, pankreas beta hücrelerinin yıkımıyla seyreden, kronik ve progresif bir hastalıktır. Genellikle otoimmün beta hücre tahribatına bağlı olduğu bilinmekle birlikte bazı vakalarda etiyojoloji saptanamamaktadır. ADA etiyojolojik kriterlerine göre hastaların Tip 1A (immün aracılı) ve Tip 1B (diyabetin ağır insülin yetersizliği ile seyreden diğer formları) şeklinde iki grup altında incelenmesini önermektedir (ADA, 2013).

Tip 1A, beta hücrelerinin immün aracılı yıkımına bağlı olarak ortaya çıkmakta olup hastaların büyük kısmında klinik seyir bellidir ve tanıda şüphe bulunmaz. Fakat diyabete özgü otoimmün göstergelerin ölçümü Tip 1A DM'nin erken Tip 2 DM'den ayrımı ve erişkinin otoimmün diyabeti (LADA) vakalarıyla ayırıcı tanıda yarar sağlamaktadır. Aynı zamanda riskli grupların saptanması ve takibinde otimmün belirteçler yardımcı olur. Klinik kullanımda en yaygın olarak kullanılan antikorlar; adacık hücresi sitoplazmik antikor (ICA), anti-glutamik asit dekarboksilaz antikor (Anti-GAD), insülin otoantikor (IAA), anti tirozin fosfataz antikor (ICA-512 veya IA-2A; insülinoma ile ilişkili otoantikorlar), anti-fogrin antikor (IA-2 β ; insülinoma ile ilişkili 2 β otoantikor) ve son zamanlarda tanımlanan çinko transporter antikorlarıdır (ZnT8A) (ADA, 2011).

Tip 1A diyabet, genetik yatkınlığı olanlarda bir veya daha çok çevresel etken varlığında tetiklenmekte olup bu kişilerde beta hücre kitlesi doğumda normal iken zamanla azalmaya başlar ki bu süreçte hasta öglisemik ve asemptomatiktir. Tip 1A genetik belirteçleri doğumda mevcut olup tetikleyici çevresel faktörler varlığında otoimmün süreç başladığında immün belirteçler tespit edilmeye başlanır. Yeteri kadar beta hücre hasarı olduktan sonra henüz semptomatik hiperglimesi olmadan, insülin sentez eksikliğini gösteren hassas metabolik belirteçler tespit edilebilir (McCulloch and Palmer, 1991). Bu uzun durgunluk (latent) periyodu hastalığın ortaya çıkması için çok sayıda beta hücresinin kaybının gerekli olduğunu yansıtır. Tip 1A DM'nin başlangıcından bir müddet sonra insülin ihtiyacının azaldığı ve ender olarak da gerek olmadığı bir dönem ortaya çıkabilir. Otoimmün sürece bağlı beta hücre yıkımının devam etmesi durumunda bu dönem kısa sürer ve kalıcı DM kliniği oturur (McCulloch and Palmer, 1991).

Tip 1A gelişiminde birden fazla gen sorumludur (Bluestone et al., 2010). Tek yumurta ikizlerinde konkordans %30-70 arasında olup etiyojide genetik faktörlerin yanı sıra başka faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. Tip 1 DM için esas şüpheli genler 6. kromozomun kısa kolundaki HLA lokusunda lokalize olup (Davies et al., 1994; Tisch and McDevitt, 1996) bu bölgede yardımcı T lenfositlere antijen sunan ve böylelikle immün yanıtın başlamasını sağlayan sınıf 2 MHC moleküllerini kodlayan genler bulunmaktadır. Sınıf 2 MHC moleküllerinin antijen sunma kapasiteleri, antijen bağlayıcı kısımlarındaki aminoasit dizilimiyle alakalı olup buranın aminoasit yapısındaki değişiklikler, farklı antijenleri bağlama özelliklerini değiştirmek suretiyle immün yanıtın özelliklerini değiştirmektedir. Çoğu tip 1A DM'li hastada HLA DR3 ve/veya DR4 haplotipi bulunmaktadır. HLA dokusunun detaylı incelemesiyle DQA1*0301, DQB1*0302, DQA1*501, DQB1*0201 haplotiplerinin tip 1A DM gelişimiyle güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiş olmasına karşın bu genleri taşıyan bütün bireylerde DM gelişmemektedir. Tip 1A DM'li bireylerin büyük bölümünün birinci derece akrabalarında DM bulunmamakla birlikte bu hastaların yakınlarında DM gelişme riski normal popülasyona oranla daha yüksektir (Tisch and McDevitt, 1996).

Pankreasın mikroskopik incelemesinde pankreas adacıkları lenfosit ile infiltrate görünümündedir. Beta hücreleri tamamen yok olduktan sonra immünolojik olay yatıştır,

adacıklar atrofiye olur ve immün belirteçler kaybolur ki bu süreç esnasında beta hücre ölümünün gerçek mekanizması bilinmemektedir. Fakat apoptoz, nitrik oksit NO metabolitleri ve CD8 T lenfositleri etkili olabilir (Abacı, 2007).

Tip 1 DM gelişimince önemli olan otoimmün olayın başlamasını ve progresyonunu tetikleyebilecek pek çok çevresel faktör gösterilmiş olup bunlar içerisinde en önemlileri olarak virüsler, diyet ve toksinler gösterilmektedir. Genetik yatkınlığı bulunanlarda Tip 1 DM gelişimi, belirtilen bu çevresel faktörlere maruz kalma sıklığı ve süresine bağlıdır (Norris et al., 2005).

2.2.2. Tip 2 DM

Geçmişte insüline bağımlı olmayan diyabet ya da erişkin diyabet olarak adlandırılan bu DM tipi en yaygın görülen tiptir. Dünya genelinde tanı konulan DM vakalarını %90'dan fazlasını teşkil etmektedir (WHO, 1985).

Tip 2 DM genellikle obezite ve fiziksel aktivitedeki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkmakta olup hastalığın temelinde genetik yatkınlığı bulunan kişilerde, yaşam tarzı ile tetiklenen insülin direnci ve zaman içerisinde ortaya çıkan insülin salgılamasındaki bozukluk yatmaktadır. Genel itibariyle 30 yaş sonrasında ortaya çıkmakla birlikte obezite artışı sonucu olarak bilhassa son 10-15 yıllık dönemde çocukluk ve adölesan dönemlerde de görülme oranında artış gözlenmektedir. Başlangıçta diyabetik ketoasidoza yakın olmayıp uzun süreli hiperglimesik seyirde ya da beta hücre stokunun azaldığı ileri dönemlerde diyabetik ketoasidoz görülebilir. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlı olup pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom görülmez. Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları ya da yara iyileşmesinde gecikme gibi şikayetler ile kliniğe başvurabilirler (Gallagher et al., 2008).

Tip 2 DM'de güçlü genetik yatkınlık söz konusu olup bu duruma sebep olan genler tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte hastalığın poligenik ve çok etmenli olduğu açıktır. Tek yumurta ikizlerinde, ikizlerin her ikisinde de Tip 2 DM bulunma oranı %70-90 arasındadır. Anne-babada Tip 2 DM söz konusu olması halinde çocukta

bu hastalığın görülme oranı %40 dolayındadır. Tip 2 DM'li hastaların diyabet tanısı konulmamış birinci derece akrabalarını büyük bölümünde insülin direnci söz konusudur. Tip 2 DM'de patoloji; insülin direnci, insülin salgılanmasında azalma ve karaciğerde aşırı glikoz yapımı şeklinde sıralanabilir (Butler et al., 2003).

Tip 2 DM'ye sıklıkla obezite eşlik etmektedir. Yağ dokusu bir endokrin organ olarak kabul edilmekte ve yağ hücrelerinden biyolojik etkinliği bulunan; leptin, adiponektin, rezistin, tümör nekroz faktör- β (TNF- β) gibi pek çok madde salgılanmaktadır. Adiponektin azalması ile tip 2 DM arasında ilişki olduğu ileri sürülmekte olup bu moleküllerin vücut ağırlığı üzerine, insülin salgılanma ve etkisi üzerinden insülin direnci üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde, insülin direnci olmasına karşın glukoz toleransı normal olup bu durum beta hücrelerinden artmış insülin salgılanmasına bağlıdır. İnsülin direnci sonucunda oluşan hiperinsülinemi ilerledikçe, pankreas bu durumu uzun süre devam ettiremez ve tokluk hiperglisemisi ile seyreden glukoz tolerans bozukluğu ortaya çıkar. İnsülin salgılanmasında giderek azalma ve periferik dokular tarafından glukoz kullanımının bozulması, karaciğerden glukoz çıkışında artış, zamanla açlık hiperglisemisine ve aşikar diyabete yol açar. Tip 2 DM'de insülin direncinin gerçek mekanizması bilinmemektedir. İskelet kasında insülin reseptör sayısında ve tirozin kinaz aktivitesinde azalma olduğu görülmüştür. Fakat belirtilen bu değişikliklerin primer olmayıp hiperinsülinemiye sekonder olma olasılığı yüksektir. Bu sebepten ötürü, insülin reseptörü sonrası defektin primer rol oynadığına inanılmaktadır. İnsülin direncine ilaveten genetik bir bozukluğun beta hücre azalmasına neden olduğu düşünülmüş ancak böyle bir gen tespit edilememiştir (Gotlieb and Eisenbarth, 1998).

2.3. Spesifik Nedenlere Bağlı DM

Spesifik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan DM tipleri ender DM tipleri olup DM'li hastaların %1'inden azını teşkil ederler. MODY Tip DM (Maturity Onset Diabetes of the Young: Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet Formları), genç yaşlarda başlayan erişkin tip DM olarak bilinmektedir. Fenotipik ve genotipik olarak DM'nin heterojen bir alt grubunu temsil eder. 10-25 yaş arasında başlatmakta olup

bütün formları otozomal dominant geçişlidir. Bunlardan en fazla görüleni MODY 2 olup glikokinaz genindeki mutasyonlara bağlıdır (Vaxillaire and Froguel, 2008).

2.4. Gestasyonel DM

İlk olarak gebelik döneminde ortaya çıkan DM tipidir. Etiyolojisi ve fizyopatolojisinde gebeliğe bağlı insülin direnci ve genetik yatkınlık rol oynamakta olup gebelerin %2-4'ünde görülmektedir (WHO, 1985). Gebelik dönemindeki rutin taramalardan ötürü genellikle semptomlar fak edilmeden önce tanı konur. Doğumdan sonra genellikle düzelir, ancak sonraki gebeliklerde tekrarlama riski yüksektir. Aynı zamanda gestasyonel DM geçmişi olan kadınlarda yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde Tip 2 DM ortaya çıkma riski %80'ler dolayındadır (WHO, 1994).

2.5. DM Komplikasyonları

DM komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olarak bilinmektedir. DM diyabetiklerde morbidite ve mortaliteyi artıran temel neden olan hem mikro hem de makroanjyopatiye yol açmaktadır (Villa et al., 1997).

Akut komplikasyonlar diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar non-ketotik koma ve hipoglisemik komayı içine almaktadır. Kronik komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar şeklinde iki grupta incelenmektedir. Retinopati, nefropati ve nöropati mikrovasküler kronik komplikasyonlar ve büyük damaların aterosklerozunun hızlanması neticesinde kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler kronik komplikasyonlar ortaya çıkar (Shaw, 1996).

2.6. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonlar içerisinde nefropati, diyabetik retinopati ve nöropatiyi içine alan küçük damarlarla ilgili diyabetik komplikasyonlar yer alır. DM'li hastalarda bu komplikasyonlar hastalığın süresi ve hipergliseminin derecesi ile sıkı

ilişki içerisinde. Uzun dönem kötü glisemik kontrole sahip olanlarda doku komplikasyonları oldukça sık ortaya çıkar. Diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati gibi komplikasyonların prevalansı kan glikozu iyi kontrol edilenlerde düşük oranlarda görülürken kötü kontrol edenlerde ise oldukça yüksek oranlarda görülmektedir (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1997).

2.7. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, hiperglisemi veya insülin yetersizliği neticesinde ortaya çıkan, retinada kapillerin, venlerin ve arteriyollerin tutulduğu spesifik bir anjiopati ve buna eşlik eden bir nöropati şeklinde tanımlanabilir (Dyck et al., 1996). Prevalansı 3-4 yıllık Tip 1 DM'lilerde yaklaşık %20 iken, Tip 2 DM'lilerde ise %25 dolayındadır. Fakat hastalık süresindeki uzamaya bağlı olarak belirtilen bu oranlar artış kaydetmektedir. 20 yıllık DM sonunda Tip 1 DM'lilerin neredeyse tamamında diyabetik retinopati gözlemlenirken Tip 2 DM'lilerin de %60'ında görülmektedir (Yücel, 2009).

Hiperglimesiye bağlı komplikasyonların ortaya çıkmasında başlıca enzimatik olmayan glikolizasyon, oksidatif stres ve sorbital yol sorumlu tutulmaktadır (Çelik, 2005).

Diyabetik retinopati klinik olarak aşağıdaki gibi 3 sınıfa ayrılmaktadır (Kini, 1999):

- 1- Background (Basit) diyabetik retinopati
- 2- Preproliferatif diyabetik retinopati
- 3- Proliferatif diyabetik retinopati

Proteinürili renal bozukluk, yüksek kan kreatinin ve üre seviyeleri diyabetik retinopati varlığı için önemli göstergeler olmakla birlikte yüksek mikroalbüminüri varlığı da yüksek risk göstergesidir (Varcan, 2004).

2.8. Diyabetik Nefropati

Son dönem böbrek yetmezliğine yol açan bir komplikasyondur. İnsidansı Tip 1 ve Tip 2 DM'de birbirine oldukça yakın olup Tip 1 DM'li hastaların yaklaşık %30-40'ında tanıdan ortalama 20 yıl sonra ortaya çıkmakta ve bu hastaların büyük kısmında klinik nefropati geliştikten sonraki 10 yıl içerisinde böbrek yetmezliği ile neticelenmektedir. Toplum çalışmalarında Tip 2 DM'li hastalarda nefropati prevalansının tanı esnasında %5-10, DM yaşı 20 olduğunda ise %25-60 olduğu gösterilmiştir (Mogensen, 1998).

Diyabetik nefropatinin erken evrelerinde hiperglimesi patolojik süreci başlatan ana etken iken daha ileri evrelerde ise bu süreci hipertansiyon oldukça hızlandırmaktadır. Proteinüri en önemli belirtidir (Varcan, 2004). 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri bakılarak erken dönemde diyabetik nefropati tanısı konulabilmektedir (İliçin ve ark., 2005).

2.9. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, proksimal ya da distal sinirler ve duyu, motor yahut otonom sinirler üzerinde farklı etkiler göstererek oldukça heterojen bir tabloya neden olan, DM'li hastaların yaşam kalitesini azaltan önemli komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Prevalansı % 10-90 arasında değişmekte olup yıllık insidansı ise %2 dolayındadır (Vinik and Erbas, 2002). Tip 2 DM'li hastaların tanı esnasında %7-8'inde; hastalığın 25. yılında ise %50'sinde diyabetik nöropatiye rastlanmaktadır (İliçin ve ark., 2005).

2.10. Makrovasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar ateroskleroza sekonder olarak ortaya çıkarlar (Kızıldağ, 1997). Koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalık gibi büyük damarların aterosklerozunun hızlanması neticesinde ortaya çıkan komplikasyonlar DM'li hastalarda morbidite ve mortaliteye en fazla neden olan komplikasyonlardır (Alper, 2006).

2.11. Kardiovasküler Hastalık

Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, ventriküler fonksiyon bozukluğu, kardiyak disotonomi ve çeşitli ani ölüm vakaları DM'li hastalarda gözlemlenen temel kardiyovasküler sorunlar arasında yer almaktadır (Schwartz et al., 2002).

DM'li hastalarda morbiditenin en önemli göstergesi iskemik olaylar olup kardiyovasküler hastalık Tip 2 DM'li hastaların yaklaşık %55'inde ölümlerin birincil nedenidir. Bir DM hastasında miyokard enfarktüsünden sonra sağkalım riski DM'li olmayan bir hastada ikinci bir miyokard enfarktüsünden sonrakine eşdeğer olup DM hastalarında ikinci kez miyokard enfarktüsü geçirme riski DM'li olmayanlara göre 2 kat daha fazladır (Haffner et al., 1998).

Uzun süren hiperglisemi, hiperürsilenemi ve dolaşımda yoğun miktarda bulunan serbest yağ asitleri endotelde bozukluğun ortaya çıkmasında ciddi rol oynarlar (Grines et al., 2003). Hiperglisemi oksidatif strese, oksidatif stres de trombotik faktörlerin aktivasyonuna neden olur. Hiperglisemi ve oksidatif strese bağlı olarak ortaya çıkan ilerlik glikolizasyon son ürünler etkisiyle fonksiyonu bozulmaya başlamış enflamatuvar moleküllerin yapımını artırır ve endotel altına monosit göçüne yol açabilecek kimyasal kimyasal faktörlerin oluşumunu hızlandırır ve bu makrofajlar endotel altında LDL parçacıklarını fagozite ederek köpük hücresi haline dönüşürler. Köpük hücreleri endotelde aterosklerozun ilk beliren işaretidir (Beckman et al., 2002).

Sigara kullanımı, hipertansiyon, sedanter yaşam, ailede erken koroner hastalık geçmişi, hiperglisemi ve hiperglisemiden oluşan faktörlerin her biri DM'li hastalarda koroner hastalık riskini artırmaktadır (Stamler et al., 1993).

2.12. Periferik Damar Hastalığı

Periferik damar hastalığı olanlarda en fazla görülen şikayet klodikasyon olup hastaların %75'inden çoğu bu yakınma ile sağlık kuruluşlarına başvurmaktadır. Klodikasyon eforla birlikte ortaya çıkan gerilme, kramp oluşumu, yorulma ve ağrı ile karakterize bir durum olup sonraki günlerde tekrarlanmakta, 2-3 dakikalık bir dinlenme ile düzelmekte ve aynı mesafede bir aktiviteye yeniden başlanmasıyla birlikte yeniden ortaya çıkmakta ve progresif olma eğiliminde olan bir sorundur. Tip 2 DM'li hastalar aterojenik dislipidemiye ve metabolik sendroma daha yatkın olup periferik damar hastalığı riski 4 kat daha fazladır ve DM'li hastalardaki semptomlar glisemik kontrol ile doğrudan ilişkili değildir (NCEP, 2001).

2.13. Serebrovasküler Hastalık

Serebrovasküler hastalık ateroskleroz sebebiyle beyne giden büyük kan damarlarının değişikliğe uğramasına bağlı olarak ortaya çıkan bir komplikasyon olup bu damarlarda trombus oluşumu ve hiperkoagulabilite nedenleri yardımcı faktörlerdir. İnmeye bağlı ölümlerin yaklaşık %7'si DM kaynaklıdır (İliçin ve ark., 2005).

2.13.1. DM Tedavisi

DM tedavisi, semptomların, akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi amacıyla yapılmaktadır (Calmers, 2005). DM tedavisi diyet, egzersiz, insülin ve oral antidiyabetikler gibi çeşitli basamaklardan oluşmaktadır (Özer, 2003).

Tip 1 DM'de önemli olan husus eksik olan insülinin yerine konması iken Tip 2 DM'de ise yaşam tarzı değişiklikleri bilhassa erken dönemde tedavinin temelini teşkil eder, farmakolojik tedavi ise ikinci plandadır. DM tedavisinin ilk ve en önemli basamağı ise eğitimidir. Hastaların tanı konulduğu andan itibaren DM eğitim programına alınmaları gerekir. DM eğitimi dahilinde hastaya DM'nin tanımı, etiyopatogenezi hakkında genel bilgiler verildikten sonra tedavide kullanacağı ajanlar olan insülin ve oral antidiyabetikler tanıtılmalıdır. DM'nin genel seyri içinde ve tedavi esnasında

karşılaşacağı olaylar, bunların sebepleri, sonuçları, bunlarla nasıl başa çıkılacağı gibi hususlar anlatılmalıdır. DM'nin erken ve geç komplikasyonları, tedavi ve sonuçlarına ilişkin bilgiler, kan glikozu ile idrarda glikoz ve keton ölçümü ve yorumlanmasına ilişkin bilgiler verilmelidir. Akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi ve şayet bu komplikasyonlar oluşmuş ise bunların takibi öğretilmeli ve kişisel bakım eğitimi verilmelidir (Yılmaz ve ark., 2000). Hastalar bu şekilde DM ve komplikasyonları, diyet ve egzersizin önemi, uygulanacak olan tedavi hususunda bilinçlenmiş olacaktır.

Yukarıda da ifade edildiği gibi DM tedavisinin ana unsuru eğitim olup DM'li hastanın toplumla entegrasyonunda hayati öneme sahiptir. DM'li hasta eğitimi, kişinin kendisini daha iyi hissetmesini sağlamak, hastalığın daha iyi kontrolüyle, ortaya çıkabilecek olan yan etkilerden hastaları korumak, tedavi giderlerini düşürmek, tedavi hatalarını minimize etmek ve hastanın yeni teknolojileri kullanabilir olmasını sağlamak için bilgi ve deneyimi artırmak amacıyla gereklidir (NCEP, 2001).

Etkin bir DM eğitimi için eğitim programının içeriği gerek eğitimcilerin eğitimi, gerekse DM'li bireyin eğitimine yönelik olarak standardize edilmelidir. Eğitim modelleri; aktif, hastanın kavramasını sağlayan, bilgisini günlük hayatta karşı karşıya kaldığı sorunları çözmeye yönelik olmalıdır. Birçok hastanın DM tedavisine bakış açılarında etkili kişisel ve kültürel faktörleri ve yanlış inançları söz konusudur. Dolayısıyla DM'ye yönelik eğitim programları düzenlenirken bu hususların göz önünde bulundurulması gerekir. Eğitim modelinde seçilecek olan yöntem son derece önemlidir. İlk aşama, hastaya uygun eğitim modelinin ve yaklaşım şeklini tespit edilmesidir (Yılmaz ve ark., 2000).

Eğitim etkinliği, hedeflenen amacın tanımındaki kesinlik özelliğiyle ilişkilidir. DM eğitimi için yeterli teorik ve pratik bilgiye sahip olan eğitimcinin eğitim vereceği kişi ya da grubun ihtiyaçlarını oldukça dikkatli bir şekilde tespit etmesi gerekir. DM tedavisinde başarının ana unsuru, DM'li kişinin kendi hastalığını kontrol edebilecek kişisel bakım becerilerine sahip olmasıdır. Sistematik araştırmalar DM tedavisinde kişisel yönetimin son derece etkili olduğunu vurgulamaktadır (Nathan et al., 2006).

DM'li hasta eğitimi sürekli olmalıdır. DM'li hastaların bilgi ve becerilerinin belirli dönemlerde mutlak surette yenilenmesi ve kontrol edilmesi gerekir ki bu süre

DM'li kişinin özelliğine bağlı olarak 6 ay ile 1 yıl arasında değişiklik arz edebilir. DM eğitiminde görevli olan sağlık çalışanların da DM yönetimi ve eğitimi hususunda eğitilmiş olmalı ve bu bilgiyi uygulama alanına yansıtabilecek potansiyelde olmalıdır (Yılmaz ve ark., 2000).

DM eğitiminin 1930'lardan beridir DM tedavisinin önemli göstergelerinden birisi olduğu bilinmektedir (Standl and Fuchtenbusch, 2003). DM eğitiminin temel amacı, DM'li hastanın, hastalığın tedavisinde etkin bir şekilde rol almasını sağlamak, metabolik kontrolü sağlamak suretiyle akut ve kronik komplikasyonların önüne geçmek ve tedavi etmek için gerekli bilgi ve beceriyi kazandırmak, tedavi masraflarını düşürmek ve yaşam kalitesini artırmaktır (Erdoğan, 1997; Standl and Fuchtenbusch, 2003).

Avrupa ve ABD'de 1920'lerde başlayana DM eğitimi klasik doktor-hasta ilişkisi içerisinde, bilgi verme anlayışını egemen olduğu eğitim yapısında 1960'lara kadar süregelmiştir. 1970'lerde eğitim ders verir şekilde, yönetimin hekime odaklandığı bir yöntemle kullanılmıştır. 1980'lerden sonra DM tedavisinde klasik DM eğitiminin hastaların ihtiyaçlarına yanıt veremediği bilinen bir gerçek olmuştur. Her ne kadar zaman içerisinde DM eğitimi gelişme kaydetmiş olsa da hasta eğitiminin yalnızca doktor veya hemşire sorumluluğunda olmadığı, bütün sağlık çalışanlarının sorumlu olduğuna yönelik görüş benimsenmiştir (Robert, 2005). Calabretta, hasta merkezli verilen diyabet eğitiminin klasik diyabet eğitimine göre daha etkili olduğunu ancak bu tür bir eğitimde, sağlık bakım profesyonellerinden ziyade hastanın bizzat kendisinin diyabet tedavisinde sorumluluk aldığını vurgulamıştır (UKPDS, 1998).

DM eğitiminin diyabet tedavisindeki vazgeçilmesi yeri ilk olarak Dr. Eliot P. Joslin tarafından vurgulanmıştır. Joslin'e göre DM eğitimi, tedavinin bir kısmı değil, bizzat tedavinin kendisidir. Joslin Diyabet El Kitabı (1918), DM'li hastaların hastalıkla yaşamlarında yardımcı olmak için hazırlanmış olan bir örnektir. Joslin "çok bilen diyabetli uzun yaşar" sözüyle eğitimin diyabet kontrolü üzerine etkisini anlatmıştır (Rosenstock et al., 1996).

DM eğitimini etkisi ilk olarak 1972'de L. Miller tarafından gösterilmiştir. Miller, hastanede yatma süresinin ortalama 5.7 günden 1.7 güne düşmesinde, hastanede

yatmakta olan DM'li sayısının azalmasında, işgücü kaybının 15.4 günden 8 güne düşürülmesinde ve ketoasidoz sıklığının %50 civarında azalmasında DM eğitiminin önemli bir güç olduğunu göstermiştir (Malaisse, 2003).

DM eğitim programlarının uzun süreli uygulandığı DM hastalarında ayak amputasyonlarının %13'lerden %7'elere düştüğü görülmüştür (Rosenstock et al., 2004). Konuyla ilgili olarak yapılan bir çok araştırmada DM'linin öz bakım becerilerinin geliştirilmesi için yapılan planlı eğitimlerin ilaç kullanımı, akut ve kronik komplikasyonları önlediği veya geciktirdiği, metabolik kontrol üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir (Gerich et al., 2005).

Hasta eğitiminin tedavideki iyileştirici rolü 1970-1980 arasında araştırmalarla ortaya konulmuş olup Amerikan Diyabet Eğitimcileri Birliği (American Association of Diabetes Educator-AADE) ile Avrupa Diyabet Birliği (European Association of Study Diabetes-EASD) bünyesinde yer alan Diyabet Eğitimi Çalışma Grubu (Diabetes Education Study Grups- DESG) kurularak eğitim çalışmalarının bilimsel temelleri geliştirilmiştir. Belirtilen bu organizasyonlar DM eğitim programları planlaması, DM hasta eğitimi standartlarının belirlenmesi, bu aktivitelerin sonuçlarının değerlendirilmesiyle ilgili çalışmaları devam ettirmektedir (Stumvoll et al., 2004).

Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) DM'li kişilerin yaşam kalitesini ve yaşam süresini artırmaya yönelik ulusal stratejileri desteklemek ve geliştirmek için ulusal DM birlikleri, sağlık bakanlığı ve konuyla ilgili endüstri ile koordineli çalışmalarına devam etmektedir. 1989 yılı ekim ayında İtalya'da St. Vincent'da WHO, IDF Avrupa ülkeleri sağlık bakanlığı temsilcileri ve hasta örgütlerinin temsilcilerinin katılımı ile bütün Avrupa ülkelerinde DM bakımı Geliştirme Toplantısı düzenlenmiştir. Yapılan toplantıdan sonra bütün Avrupa ülkelerinde uygulanmak üzere yayımlanan, Saint Vincent deklarasyonu ve Avrupa ülkelerinde uygulanmak için yayımlanan Saint Vincent deklarasyonu ile DM bakım hedefleri belirlenmiş olup bunlar aşağıdaki gibidir (Bailey and Turner, 1996):

WHO, 1991'de hasta eğitiminin DM gibi kronik hastalıklar açısından gerekli olduğunu vurgulamış ve DM eğitiminin St. Vincent Deklarasyonu'nun hedefleri arasında olduğunu bildirmiştir. WHO diyabet eğitimini Terapötik Hasta eğitimi olarak

isimlendirmiştir (Schafer and Biguanides, 1983). St. Vincent Deklerasyonu Eylem Programında yer alan “Eğitim diyabet bakımının sürekli bir ögesi olmak zorundadır” maddesi bütün bu hedef ve stratejilerin önemini çarpıcı biçimde vurgulamaktadır.

EASD (European Association for the Study of Diabetes) Avrupa Birliği Diyabet Çalışması Tarafından Önerilen Diyabet Eğitimi Listesi (Schwartz et al., 2006):

- Eğitimin amacı belirlenmeli,
- Hastaya uygun eğitim modeli seçilmeli,
- Bilgiyi işleve dönüştürme yöntemi anlatılmalı,
- Beslenme düzeni gözden geçirilmeli,
- İnsülin enjeksiyon teknikleri,
- Oral antidiyabetikler, uygulanış biçimleri,
- Kendi kendine glikoz takibi,
- Hastanın motivasyonu,
- Ayak bakımı,
- Komplikasyonlardan korunma,
- Tip 1 diyabetik ebeveynlerin aydınlatılması,
- Hipoglisemi, belirtileri, tedavisi,
- Gebe diyabetiklerde takip ve doğum bilgilerinin verilmesi,
- Diyabetli bebeğin beslenmesi,
- Periyodik eğitim tekrarı,
- Yaşlı diyabetiklerin özel durumlarında eğitim.

Eğitim, bireysel eğitim ya da grup eğitimi Şeklinde olabilir. 1970'lerden itibaren DM eğitimi iÇin grup eğitimleri önerilmekte olup bazı eğitimciler DM tedavisi iÇin tek uygulamanın grup eğitimi olduğunu düŐünmektedirler. Grup eğitimleri bireysel eğitime kıyasla daha etkilidir (UKPDS, 1998). Grup eğitimi, eğitimci aÇısından uygulaması kolay bir yöntem olmasının yanı sıra aynı zamanda zaman ve maliyet aÇısından da ekonomiktir. Grup eğitimi, uyumu artırmada ve başa Çıkma becerilerinin kuvvetlendirilmesinde etkili bir yöntemdir (UKPDS, 1998; Satman ve Salman, 2001).

Grup eğitimlerine katılan hastalar deneyimlerini birbiriyle paylaŐırlar. Bilhassa yeni tanı konmuş olan DM'liler diğer DM'lileri de görerek diyabetle yaŐamda yalnız olmadıkları hissiyatına sahip olurlar. Grup iÇerisinde sorulan bir soru, diğer bir DM'li hastanın sormadığı ya da sormayı düŐünemediđi bir soru olabilir. Bu bağlamda grup eğitimi, sorunların ve üzümlerin paylaŐılmasını sağlar, katılım oranını artırır, eğitimin bilhassa zaman aÇısından maliyetini azaltır ve grup dinamiğini oluŐturur (UKPDS, 1998; Malaisse, 2003).

Eğitim programının iŐeriđi sadece tedavi iÇin vazgeŐilmez olan temel öğeler üzerine odaklanmalıdır. Çok fazla bilgi verilmeye çalıŐılması temel hususların anlaŐılmasını g ŐleŐtirebilir (Satman ve Salman, 2001; Tack and Smits, 2006).

2.13.2. DM Tedavi Algoritması

DM tedavi algoritması aşağıdaki gibidir (MacFarlane et al., 1999):

2. Hasta eğitimi
3. Farmakolojik olmayan tedaviler
 - Tıbbi beslenme tedavisi
 - Fiziksel aktivitenin düzenlenmesi
3. Farmakolojik tedavi
 - Oral antidiyabetikler

- İnsülinler

3. Diğerleri (Pankreas ve adacık hücre transplantasyonu)

2.13.3. DM Tedavisinin Ana Unsurları

DM tedavisinin ana unsurları aşağıdaki gibidir (Pastors et al., 2002):

- Yaşam stili değişikliği
- Uygun diyet
- Aerobik egzersiz
- Kilo kontrolü
- Sigaranın bırakılması
- Modifiye edilebilen metabolik faktörlerin kontrolü
- Glikoz kontrolü
- Lipid kontrolü
- Kan basıncı kontrolü
- Aspirin (trombotik kontrol)
- Önleyici bakım
- Düzenli medikal/nörolojik değerlendirme
- Düzenli albüminüri takibi
- Düzenli oftalmolojik muayene
- Düzenli podiyatrik muayene, düzenli dental muayene.

2.13.4. Magnezyum

Eser elementler yaşam için gerekli olan temel inorganik moleküllerdir. İnsan ve hayvan dokularında kilogram başına miligram ya da daha az oranlarda bulunurlar. İnsanlar için eser element gereksinimi günlük miligramlar şeklinde rapor edilmiştir. 1970'li yıllardan beri ultra-eser element terimi, dokularda kilogram başına mikrogram ya da daha az miktarları ve günde mikrogramlar gibi günlük gereksinimi olan eser elementleri tanımlamada kullanılır (David, 2005).

Eser elementler mitokondri ve ribozomlar gibi hücrel yapıların organizasyonunda, sinirsel iletimde, enzimlerin etkinliğinde ve membran geçişinde rol oynarlar. Protein ve nükleik asitlerin yapısında ve korunmasında, ribozomal yapının stabilizasyonda rol alırlar. Bu elementlerin serum ve doku düzeyindeki yetersizlikleri enzimler ile yönetilen metabolik olaylarda aktivasyonda bozulmaya yol açmaktadır. Eser elementler doğada oldukça az bulunmalarına karşın yaşamın devamlılığının sağlanması, büyüme, gelişme ve çoğalma için gereklidirler (Güneral, 1985; Kobla and Volpe, 2000).

Eser elementler arasında yaşam için önemli olan elementlerden Magnezyum 1808'de Sir Humphrey Davy tarafından keşfedilmiştir (Elin, 1998). Vücut kendi başına bu minerali üretemediğinden magnezyumun besin vasıtasıyla alınması gerekir. Magnezyum toprakta ve deniz suyunda bulunur. Vücudumuzda da sürekli bulundurulması gereken bir magnezyum rezervi bulunmaktadır. Vücutta pek çok fonksiyonun gerçekleşmesi için bu minerale ihtiyacı vardır. Yanlış beslenme ya da toprakta bu mineralin gittikçe azalması magnezyumun vücut tarafından yeteri kadar alınmamasına yol açar.

Vücut bu minerali tek başına üretemediğinde magnezyumun besinlerle alınması gerekir. Magnezyum toprakta ve deniz yuyunda bulunur. Vücutta sürekli doldurulması gereken bir magnezyum rezervi söz konusudur. Magnezyumun sayısız fonksiyonları yerine getirebilmesi için vücuda sürekli olarak verilmesi gerekir. Yanlış beslenme ya da toprakta bu mineralin her geçen gün daha da azalması yukarıda da ifade edildiği gibi hayati öneme sahip olan bu mineralin vücut tarafından yeteri kadar alınmamasına yol açar (Solak Görmüş ve Ergene, 2003).

Magnezyum, miktar bakımından ortalama bir insan vücudunda dördüncü, intrasellüler alanda ise potasyumun ardından ikinci sırada yer almakta olup insan vücudunda yaklaşık 20-28 g magnezyum bulunur. Magnezyumun temel deposu kemikler olup %60 kadarı kalsiyum ve fosfat ile birlikte bulunur. Fakat magnezyumun esas fonksiyonu yaklaşık %40 oranında bulunduğu kan ve kas sistemlerindedir. Kasların güçlenmesi, protein sentezi ve enzim aktivitesinde, hücrelerin büyümesi ve yenilenmesinde kritik rol oynar. Vücut tarafından oldukça kolay absorbe edilen bir madde olup normal bir beslenmeyle günlük magnezyum gereksinimi karşılanabilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Almanya Beslenme Enstitüsü'nün belirlemelerine göre insan vücudunun günlük ortalama 280-350 mg magnezyuma ihtiyacı vardır. Magnezyum klorofilin temel maddesi olduğundan rengi koyu yeşil olan sebzelerin yanı sıra tahıl ürünleri, balık, badem, fıstık, ceviz, fındık, soya fasülyesi, soğan, domates, kuşkonmaz, havuç, pırasa, kereviz, gravyer peyniri, kara turp, hurma, ayçiçeği, muz, kakao ve sert sular magnezyum açısından oldukça zengindir (Solak Görmüş ve Ergene, 2003).

Magnezyum eksikliği pek çok sağlık sorununa yol açabilir, ya da mevcut hastalıklardan kaynaklı riskleri artırabilir. Magnezyum eksikliğinin klinik belirtileri deneysel magnezyum tüketimi ile gönüllüler üzerinde en güvenilir şekilde tanımlanmıştır. Bu ortamda anoreksi, bulantı, kusma, letarji, zayıflık, kişilik değişimi, tremor ve kas fasikülasyonları olabilir. Nörolojik belirtiler; bilhassa tetani, hipokalsemi ve hipokalemi oluşumuyla ilişkilidir (Sawka and Montain, 2000).

Magnezyum eksikliğinde en sık karşılaşılan klinik problemlerden birisi insülin direncidir. Kelly (2000), magnezyum, kalsiyum, potasyum, krom, çinko, vanadyum gibi minerallerin insülin direnciyle ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Diyabetteki magnezyum eksikliğine bağlı olarak kardiyomyopati ortaya çıktığını gösteren bir araştırmada (Weglicki et al., 1992) magnezyum eksikliği bulunan hayvanlar doğal bir antioksidan olan alfa tokoferal ile tedavi edilmiş, yapılan tedavi sonucunda lezyonların sayısında ve büyüklüğünde ciddi azalma olduğu görülmüştür. Elde edilen bu bulgulara göre kronik hipomagnezemi serbest radikalleri aşısı üretimine bağlı olarak proinflatuar bir durum ile sonuçlanmış, daha sonra dokunun antioksidan kapasitesi kaybolmuş ve bu duruma bağlı olarak da oksidatif yoku yıkımı ortaya çıkmıştır.

DM'de, diğler metabolik değişikliklerin yanı sıra vitamin ve mineral metabolizmasının da değiştii tespit edilmiştir. Son 60-70 yıllık süreçte mineral metabolizmasında en fazla eser elementler dikkat çekmektedir (İnci ve ark., 2010).

Magnezyum eksikliği ve/veya hipomagnezemi DM'li hastalarda oldukça sık tespit edilen bir bulgudur. Epidemiyolojik araştırmalara göre bilhassa kötü glisemik kontrollü DM hastalarında hipomagnezemi yaygındır (Kao et al., 1999). Tip 2 DM'lilerde toplam magnezyum düzeyi normal olsa da iyonize magnezyum çoğunlukla düşüktür (İnci ve ark., 2010). DM'deki magnezyum eksikliği hem alımın azlığına hem de idrar yoluyla kayba bağlıdır (Bloomgarden, 1995). Bu durumdan hem hipergliseminin hem de hiperinsülineminin rolü olabilir. Diğler taraftan azalmış plazma ve hücre içi magnezyum düzeyi insülin direncinde etkili olabilir (İnci ve ark., 2010).

Hücre içi magnezyum, karbonhidrat metabolizmasındaki pek çok enzimin kofaktörüdür. Vücutta 300 kadar enzimatik reaksiyonun gerçekleşmesi için ortamda magnezyum'ye ihtiyaç vardır. magnezyum, enerji metabolizmasında başta glikoliz olmak üzere protein ve yağ metabolizmasındaki pek çok reaksiyonda görev alır, ATP'nin katıldığı hemen hemen tüm reaksiyonlara dahil olur. Aynı zamanda RNA ve DNA'nın yapısal istikrarı için de gereklidir (Alpers et al., 2002).

Deney hayvanlarında magnezyum eksikliğinin pankreas hücrelerinin insülin salgısını etkilediği ve magnezyum'nin glikoz metabolizmasındaki pek çok enzimin kofaktörü olduğu anlaşılmıştır (Legrand et al., 1987).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Popülasyonu

Çalışmamız Mustafa Kemal Üniversitesi Dahiliye Kliniklerine başvuran 98 Tip 2 diyabetes mellitus hastasından oluşmaktadır. Bunlardan spot idrarda proteinüri düzeyi 150 mg / gün den düşük olan 49 kişi kontrol grubunu oluşturmaktadır. Spot idrarda proteinüri düzeyi 150 mg/gün den yüksek olan 49 kişi ise hasta grubunu oluşturmaktadır. Hastalar Şubat 2015 – Ekim 2015 tarihleri arasında seçilmiştir.

Kronik karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği, akciğer yetmezliği, malignitesi olanlar, gebeler, 18 yaş altı kişiler ve madde bağımlılığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri, özgeçmişleri (alkol ve sigara kullanımı, eşlik eden kronik hastalıklar, ailede nefropati öyküsü, ailede retinopati öyküsü) ve soygeçmişleri açısından sorgulandı.

Hastalardan serum ve plazma örnekleri bir gecelik açlık (8 saatlik açlık) sonrası toplanmış olup tam kan sayımı, glukoz, kreatin, AST, ALT, lipid profili, sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum, HbA1c, spot idrarda mikroprotein/kreatin oranı tetkiklerine bakıldı.

Toplanan numuneler 3000 devirde 4 dk boyunca santrifüj edildi ve magnezyum düzeyleri çalışıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Olgulardan elde edilen veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Worldwide Headquarters SPSS Inc.) 21.0 Windows paket programı kullanıldı.

Analiz yapılırken tanımlayıcı istatistikler ve frekans tabloları uygulandı. İstatistiksel analizlerde korelasyon, sürekli değişkenlerde normal dağılım gösterenlere

Student Ttest ve normal dağılım göstermeyenlere Mann Whitney-U, kategorik değişkenlerde Ki-Kare testi uygulandı ve $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3.3. Etik ve Hasta Onayı

Çalışmada Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uyulmuş olup, hastanemizin kurumsal inceleme kurulu ve etik kurul komitelerinden gerekli izinler alındı. Çalışmaya katılan tüm kişilerden imzalı yazılı onay belgeleri alındı.



4. BULGULAR

Araştırmadan elde edilen bulgular tablolar halinde aşağıda verilmiştir.

Tablo 3. Olguların Demografik Özellikleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama
Yaş (Yıl)	30	77	55.1
Cinsiyet	N	Yüzde	
Erkek	49	50	
Kadın	49	50	
	Kontrol (n)	Olgu (n)	
Sigara			
İçiyor	15	10	
İçmiyor	22	30	
Bırakmış	8	21	
Hipertansiyon			
Var	18	22	
Yok	27	31	
RAS Bloker			
Almıyor	28	31	
Alıyor	17	22	

Araştırmadaki olguların yaşları 30-77 arasında olup, her iki gruptaki toplam 98 olgunun yaş ortalaması $55.1 \pm$ standart sapma yazılmalıdır. Araştırmaya alınan olguların %50'si erkek, %50'si kadındır. Her iki araştırma grubundaki olgulardan sigara içenlerin oranı %25,5 (n:25), sigara içmeyenlerin oranı %53,1 (n:52), sigarayı bırakanların oranı %21,4 (n:21)'dir. Araştırmada kontrol grubuna alınan 45 olgunun 15'inin sigara kullandığı, 22'sinin kullanmadığı, 8'inin sigarayı bırakmış olduğu belirlenmiştir. Çalışma grubunda olan 53 olgudan 10'unun sigara kullandığı, 30'unun kullanmadığı, 13'ünün bırakmış olduğu belirlenmiştir. Her iki gruptaki toplam 98 olguda hipertansiyon görülme sıklığı 40 (%40,8)'dir. Kontrol grubundaki 27 olguda hipertansiyon olmadığı, 18 olguda hipertansiyon olduğu, çalışma grubunda 31 olguda hipertansiyon olmadığı, 22 olguda hipertansiyon olduğu belirlenmiştir. Araştırmaya katılan tüm olgularda RAS Bloker alma sıklığı 39 (%39,8) 'dur. RAS bloker

almayanların oranı ise %60,2 (59)'dir. Kontrol grubunda olanların 28'inin Rasbloker almadığı, 17'sinin aldığı, çalışma grubundaki olgulardan 31'inin RAS blokeri almadığı, 39'unun RAS blokeri aldığı belirlenmiştir. Hastaların kan basıncı değerleri ve laboratuvar sonuçları Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Olguların Kan ve İdrar Testlerine İlişkin Bulgular

Parametreler	Ortalama± Standart sapma
Proteinüri (mg/dL)	189,48±350,81
Hemoglobin A1c	8,74±2,15
Beden kitle indeksi	30,72±4,72
Glomerüler filtrasyon değeri	97,76±19,36
Hemoglobin	13,23±1,68
C- reaktif protein	5,87±6,40
Sistolik kan basıncı	138,04±15,30
Diyastolik kan basıncı	81,70±10,17
Glukoz	177,40±81,34
BUN	13,32±4,17
Kreatinin	,78±,14
Kalsiyum	9,30±,60
Fosfor	3,40±,61
AST	20,67±10,12
ALT	23,55±16,29
LDL-kolesterol	129,95±39,17
Total kolesterol	205,06±45,04
HDL-kolesterol	39,41±12,39
Trigliserit	186,91±105,64
Sodyum	137,58±2,98
Potasyum	4,52±,50
Magnezyum	1,86±,28

Hemoglobin A1C değerinin genel kabul görmüş normal değerlerin dışında olduğu saptanmıştır. Beden Kitle İndekslerinin ortalamasının yüksek olduğu, araştırma kapsamındaki olguların fazla kilolu olduğu saptanmıştır. HGB'nin ortalamasının normal değerlerde olduğu, CRP değerlerinin ortalamasının normalin biraz üzerinde olduğu (5,8794 mg/L), Sistolik Kan Basıncı (SKB) ortalamasının normal, Diastolik Kan Basıncı (DKB) değerlerinin ortalamasının normal değerlerde olduğu, Glukoz ortalama değerinin yüksek olduğu ve Bun, Kreatinini Kalsiyum, Fosfor, AST, ALT, HDL, LDL, Trigliserit, T. kolesterol, Sodyum, Potasyum, Magnezyum ortalama değerlerinin normal sınırlarda olduğu belirlenmiştir.

Magnezyum, Proteinüri, Glomelüler Filtrasyon Hızı (GFR), Hemoglobin A1c, Beden Kitle İndeksi (BMI), Glukoz, C-Reaktif Protein (CRP), Hemoglobin (HGB), Sistolik Kan Basıncı (SKB), Diastolik Kan Basıncı (DKB), Kalsiyum, Fosfor ile Magnezyum, Proteinüri, GFR, A1c arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Spearman's Korelasyon Testi uygulanmıştır. Korelasyon testi sonucunda elde edilen bulgular Tablo 5'de gösterilmiştir.

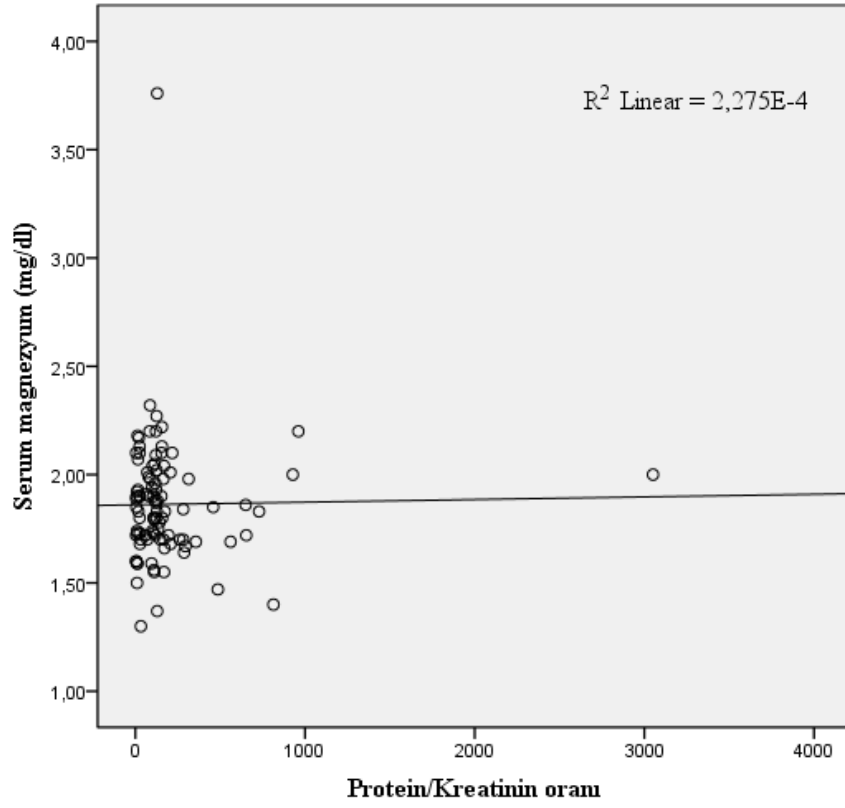
Tablo 5. Magnezyum, Proteinüri, GFR, A1c ile Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırması

		Magnezyum	Proteinüri	GFR	A1C
Magnezyum	r	1,000	-,029	,037	-,134
	p	.	,778	,721	,188
Proteinüri	r	-,029	1,000	,114	,109
	p	,778	.	,266	,284
GFR	r	,037	,114	1,000	-,242*
	p	,721	,266	.	,016
A1C	r	-,134	,109	-,242*	1,000
	p	,188	,284	,016	.
BMİ	r	-,191	-,044	-,005	-,040
	p	,062	,672	,960	,701
GLUKOZ	r	-,306**	,006	-,260**	,552**
	p	,002	,949	,010	,000
CRP	r	,017	,071	-,018	,245*
	p	,867	,489	,863	,015
HGB	r	-,028	,038	,164	-,036
	p	,785	,712	,106	,724
SKB	r	-,138	,195	-,086	,101
	p	,178	,056	,401	,324
DKB	r	-,013	,149	-,021	-,016
	p	,902	,145	,840	,873
Kalsiyum	r	-,331**	-,005	-,150	,098
	p	,001	,958	,140	,339
Fosfor	r	,035	-,207*	-,184	,223*
	p	,734	,041	,070	,027

Tablo 5’de yapılan Spearman’s testinin bulguları gösterilmiştir. P ve korelasyon katsayısı değerlerine göre, elde edilen bulgular aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- Glikoz ile A1c arasında, Fosfor ile A1c arasında, CRP ile A1c arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve GFR ile A1c arasında anlamlı ters yönde yüksek düzeyli bir ilişki,
- Glikoz ile Magnezyum, GFR, A1c arasında ters yönde anlamlı yüksek düzeyli bir ilişki,
- Kalsiyum ile magnezyum arasında ters yönde anlamlı yüksek düzeyde bir ilişki,
- Fosfor ile A1c arasında anlamlı pozitif yönde yüksek düzeyli bir ilişki,
- Fosfor ile Proteinüri arasında ters yönlü bir ilişki,
- Fosfor ile GFR arasında negatif yönlü bir ilişki,
- HGB ile GFR arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu,

- SKB ile Proteinüri arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu
- Magnezyum ile GFR arasında anlamlı bir ilişki olmadığı,
- Magnezyum düzeyi ile Proteüni arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (Grafik 1) olmadığı saptanmıştır.



Grafik 1.Serum Magnezyum ile Protein

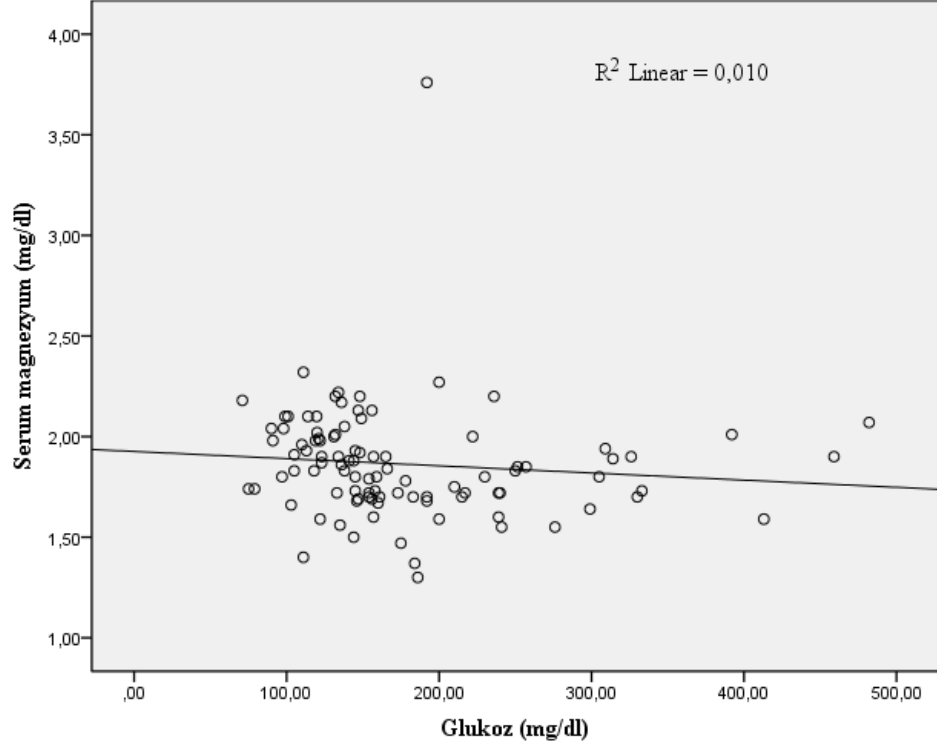
Tablo 6. BMİ, Glukoz, CRP, HGB ile Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırması

		BMİ	Glukoz	CRP	HGB
Magnezyum	r	-,191	-,306	,017	-,028
	p	,062	,002	,867	,785
Proteinüri	r	-,044	,006	,071	,038
	p	,672	,949	,489	,712
GFR	r	-,005	-,260	-,018	,164*
	p	,960	,010	,863	,106
A1C	r	-,040	,552	,245*	-,036
	p	,701	,000	,015	,724
BMİ	r	1,000	-,007	,148	-,095
	p	.	,943	,147	,355
Glukoz	r	-,007**	1,000	,061**	-,014**
	p	,943	.	,548	,888
CRP	r	,148	,061	1,000	-,019*
	p	,147	,548	.	,850
HGB	r	-,095	-,014	-,019	1,000
	p	,355	,888	,850	.
SKB	r	,275	,087	,019	-,170
	p	,006	,399	,851	,096
DKB	r	,140	-,082	-,020	,021
	p	,171	,427	,846	,841
Kalsiyum	r	,017**	,160	-,097	,114
	p	,871	,116	,342	,266
Fosfor	r	-,011	-,094*	,038	-,215*
	p	,914	,355	,712	,033

Tablo 6’da Spearman’s rho testinin bulguları gösterilmiştir. P ve korelasyon katsayısı değerlerine göre, elde edilen bulgular aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- SKB ile BMİ arasında anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyli bir ilişki,
- SKB ile HGB arasında anlamlı negatif yönlü yüksek düzeyli bir ilişki
- Fosfor ile HGB arasında anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyli bir ilişki olduğu belirlenmiştir Magnezyum düzeyi ile glukoz arasında ters yönlü yüksek düzeyli bir ilişki (Grafik 3.2) olduğu
- Magnezyum ile BMİ arasında ters yönlü bir ilişki olduğu,
- GFR ile Glukoz düzeyi arasında ters yönlü bir ilişki olduğu,
- GFR ile HGB arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu,
- A1C ile Glukoz arasında ve CRP arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu,
- Kalsiyum ile glukoz arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu,
- Fosfor ile HGB arasında ters yönlü yüksek düzeyli bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Serum magnezyum düzeyi ile glukoz arasında ters yönlü zayıf bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Grafik 2).



Grafik 2. Glukoz ile Magnezyum İlişkisi

Tablo 9. Laboratuvar Bulguları ile SKB, DKB, Fosfor Arasındaki İlişki

		SKB	DKB	Kalsiyum	Fosfor
Magnezyum	r	-,138	-,013	-,331	,035
	p	,178	,902	,001	,734
Proteinüri	r	,195	,149	-,005	-,207
	p	,056	,145	,958	,041
GFR	r	-,086	-,021	-,150	-,184*
	p	,401	,840	,140	,070
A1C	r	,101	-,016	,098*	,223
	p	,324	,873	,339	,027
BMİ	r	,275	,140	,017	-,011
	p	,006	,171	,871	,914
GLUKOZ	r	,087**	-,082	,160**	-,094**
	p	,399	,427	,116	,355
CRP	r	,019	-,020	-,097	,038*
	p	,851	,846	,342	,712
HGB	r	-,170	,021	,114	-,215
	p	,096	,841	,266	,033
SKB	r	1,000	,516	,211	,105
	p	.	,000	,038	,307
DKB	r	,516	1,000	,252	-,108
	p	,000	.	,013	,293
Kalsiyum	r	,211**	,252	1,000	-,019
	p	,038	,013	.	,852
Fosfor	r	,105	-,108*	-,019	1,000*
	p	,307	,293	,852	.

Yapılan Spearman's rho testine göre; her iki gruptaki olguların laboratuvar bulguları ile SKB, DKB ve kandaki kalsiyum ve fosfor düzeyleri arasında ilişkiye yönelik bulgular şunlardır;

- Proteinüri ile SKB arasında pozitif yönlü bir ilişki,
- Proteinürü ile fosfor arasında negatif yönlü bir ilişki,
- GFR ile fosfor arasında anlamlı negatif yönlü yüksek düzeyli bir ilişki,
- A1C ile fosfor arasında pozitif yönlü bir ilişki,
- BMİ ile SKB arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu,
- Glukoz kalsiyum arasında negatif yönlü anlamlı ilişki olduğu,
- HGB ile SKB arasında ve HGB ile fosfor arasında negatif yönlü bir ilişki,
- DKB ile kalsiyum arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu
- Kalsiyum ile SKB arasında aynı yönlü yüksek düzeyli bir ilişki olduğu,
- Kalsiyum ile DKB arasında anı yönlü bir ilişki olduğu, saptanmıştır.

Hastaların serum magnezyum medyanın değeri 1,8350 mg/dl olarak hesaplandı. Medyan değerin üstünde ve altında serum magnezyum düzeyi olan hastalar, serum magnezyumu düşük olan grup ve yüksek olan grup şeklinde 2 gruba ayrıldı. Her iki gruptaki olguların GFR, Proteinüri, A1c, yaş, BMİ, CRP, SKB, DKB, glukoz, kalsiyum ve fosfor düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan tanımlama testi ile Mann Whitney testi sonuçları Tablo 8 ve Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 8. Magnezyum düzeyi medyan değerden düşük ve yüksek olan grupların GFR, Proteinüri, A1C, Yaş, BMİ, CRP, SKB, DKB, Glukoz, Kalsiyum, Fosfor Değerlerinin Karşılaştırması

	GFR	Proteinüri	A1C	YAŞ	BMİ	CRP
Mann-Whitney U	1177,000	1185,500	1068,000	1172,500	924,500	1139,500
Wilcoxon W	2212,000	2616,500	2499,000	2603,500	2302,500	2570,500
Z	-,111	-,050	-,888	-,143	-1,776	-,391
p	,912	,960	,375	,887	,076	,696
	SKB	DKB	Glukoz	Kalsiyum	Fosfor	
Mann-Whitney U	942,000	1166,500	807,500	659,000	1054,000	
Wilcoxon W	2320,000	2544,500	2238,500	2090,000	2089,000	
Z	-1,693	-,027	-2,745	-3,817	-,988	
p	,091	,979	,006	,000	,323	

Tablo 8’deki bulgulara göre araştırma kapsamındaki tüm olguların magnezyum ortancaları ile glukoz ve kalsiyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($P=0,006; 0,000 < 0,05$). Olgulardaki magnezyum değerleri ile GFR, proteinürü, A1C, BMİ, CRP değerleri arasında ve olguların yaşı ile magnezyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($P > 0,05$).

Tablo 9 Mikroalbuminüri ve makroalbuminüriye göre Laboratuvar Değerleri

Parametreler	Mikroalbuminüri	Makroalbuminüri	p değeri
A1c	8,77±1,92	8,72±2,35	,077
YAŞ	55,02±9,90	55,24±8,88	,287
BMİ	31,53±4,33	30,03±4,98	,960
HGB	13,36±1,81	13,13±1,57	,304
CRP	6,08±7,15	5,70±5,74	,848
SKB	140,22±14,33	136,15±15,98	,080
DKB	81,44±8,95	81,92±11,20	,209
GLUKOZ	187,66±69,88	168,70±89,67	,620
BUN	12,84±3,63	13,72±4,58	0,730
KREATİNİN	,80±,16	,77±,13	0,982
KALSİYUM	9,41±,79	9,20±,35	0,755
FOSFOR	3,33±,64	3,46±,59	0,345
AST	20,90±7,76	20,48±11,82	0,373
ALT	25,31±15,40	22,05±17,01	0,262
LDL	128,03±39,64	131,58±39,08	,803
TKOLESTEROL	202,88±51,11	206,91±39,59	,636
HDL	38,32±10,20	40,31±13,99	,172
TRİGLİSERİT	200,63±130,12	175,26±78,68	,458
SODYUM	137,11±3,28	138,00±2,66	0,797
POTASYUM	4,44±,50	4,59±,50	0,038
MAGNEZYUM	1,66±,11	2,03±,27	,486

Tablo 10. Kontrol Grubu Laboratuvar Bulguları

Kontrol grubunda olan 45 olgunun yaş ortalaması 55'tir. Bu olguların laboratuvar değerlerinin ortalamasına göre; proteinüri düzeyinin normal sınırlarda, A1c değerlerinin normalin biraz üstü, BMİ yüksek (obez), HGB değerlerinin normal sınırlarda, CRP değerlerinin normalin biraz üstü, SKB'lerinin normal, DKB'lerinin normal, glukoz değerlerinin normal üstü (diyabet), Bun, Kreatinin, fosfor, AST, ALT, LDL, TKolesterol, HDL, Sodyum, Potasyum değerlerinin normal sınırlarda olduğu saptanmıştır. Olguların Trigliserit değerlerinin ortalaması normalden yüksek, Magnezyum değerlerinin ortalaması normal sınırlarının biraz altındadır (Tablo 9).

Araştırmanın çalışma grubunu oluşturan toplam 53 kişinin yaşlarının 30–77 arasında olduğu ve yaş ortalamasının 55 olduğu hesaplanmıştır. Bu olguların laboratuvar bulgularının ortalama değerlerine göre; proteinüri düzeylerinin yüksek, Hemoglobin A1C düzeylerinin yüksek, BMI'lerinin yüksek (obez), HgB değerlerinin normal sınırlarda, CRP değerlerinin normal, SKB, DKB değerlerinin normal sınırlarda olduğu saptanmıştır. Diyabet hastası olan gruptaki olguların glukoz değerleri yüksektir. Olguların Bun, Kreatinin, fosfor, AST, ALT, LDL, TKolesterol, HDL, Sodyum, Potasyum değerlerinin normal sınırlarda olduğu saptanmıştır. Olguların Trigliserit değerlerinin ortalaması normalden yüksek, Magnezyum değerlerinin ortalaması normal sınırlarının biraz altındadır (Tablo 9).

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm olguların magnezyum ortanca değeri 1,835 olarak hesaplanmıştır. Magnezyum ortanca değerine göre olguların sigara kullanma, cinsiyet, tansiyon ve rasbloker kullanma durumlarının farklılaşıp farklılaşmadığını belirlemek için hesaplanan ortanca ile Kruskal Wallis Test bulguları aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 10. Sigara Kullanma Durumu İle Magnezyum Düzeyi Arasındaki İlişki

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)
Kruskal Wallis Test	2,787 ^a	2	,262
Likelihood Ratio	2,791	2	,248
Linear-by-Linear Association	2,318	1	,128
N of Valid Cases	98		

Yapılan Kruskal Wallis testi ile magnezyum ortanca değerine göre her iki gruptaki olguların magnezyum ortanca değerlerine göre, magnezyum değerleri ile sigara kullanma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir (P=0,262>0,05) (Tablo 10).

Tablo 11. RAS bloker Kullanma ile Magnezyum Düzeyi Arasındaki İlişki

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Mann-Whitney U	,141 ^a	1	,945		
Continuity Correction ^b	,029	1	,866		
Likelihood Ratio	,142	1	,707		
Fisher's Exact Test				,836	,433
Linear-by-Linear Association	,140	1	,708		
N of Valid Cases	98				

Yapılan Mann-Whitney U testi ile magnezyum ortanca değerine göre her iki gruptaki olguların magnezyum düzeyleri ile Rasbloker kullanma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($P=0,945>0,05$) (Tablo 11)

Tablo 12 Hipertansiyon ile Magnezyum Düzeyi Arasındaki İlişki

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Mann-Whitney U	,023 ^a	1	,723		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,023	1	,880		
Fisher's Exact Test				1,000	,522
Linear-by-Linear Association	,023	1	,880		
N of Valid Cases	98				

Yapılan Mann-Whitney U testi ile magnezyum ortanca değerine göre her iki grupta hipertansiyon olanlar ile magnezyum düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı ($P=0,723>0,05$) saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 13. Cinsiyet ile Magnezyum Değerleri Arasındaki İlişki Testi

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Mann-Whitney U	,370 ^a	1	,649		
Continuity Correction ^b	,164	1	,685		
Likelihood Ratio	,370	1	,543		
Fisher's Exact Test				,685	,343
Linear-by-Linear Association	,366	1	,545		
N of Valid Cases	98				

Yapılan Mann-Whitney U testi ile, magnezyum ortanca değerine göre, tüm olguların magnezyum değerleri ile cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı ($P=0,649>0,05$) saptanmıştır (Tablo 13).

Sonuç olarak, Tablo 9'da da gösterildiği gibi, araştırmada kontrol grubunu oluşturan Tip-2 Diyabet olan ve proteinürisi olmayan olguların ve çalışma grubunu oluşturan Tip-2 Diyabet olan ve proteinürisi olan olguların laboratuvar bulguları, laboratuvar bulguları ile magnezyum değerleri, magnezyum değerleri ile demografik bulgularının karşılaştırmasının sonucunda, proteüirisi olan ve olmayan her iki grubun magnezyum düzeyleri ile glikoz ve kalsiyum miktarları arasında anlamlı bir ilişki olduğu, magnezyum düzeyleri ile diğer laboratuvar değerlerinin ve demografik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Tip 2 diyabet olan ve proteüirisi olan ve olmayan hastalardaki magnezyum düzeyleri ile proteinüri ve glisemi regülasyonu arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmada, tip 2 diyabeti olan ve proteüirisi olan 53 hasta ile tip 2 diyabet olan ve proteüirisi olmayan 45 hastaya ait “Magnezyum, Proteinüri, Hemoglobin A1c, Beden Kitle İndeksi, Glukoz, C-Reaktif Protein, Hemoglobin, Sistolik Kan Basıncı, Diastolik Kan Basıncı, Kalsiyum, Fosfor ile Magnezyum, Proteinüri, GFR, demografik özellikleri, hipertansiyon durumları, renin angiotensin aldosteron sistem blokeri alma durumları ve demografik özellikleri ile magnezyum düzeyleri arasındaki ilişki ve magnezyum düzeyleri ile proteinüri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Biz çalışmamızda Magnezyum düzeyi ile proteinüri arasında direkt anlamlı bir ilişki olmamakla beraber çalışmada yapmış olduğumuz diğer bazı parametrelerle anlamlı ilişkiler saptanmıştır.

Diyabetes Mellitus'ta birçok metabolik değişiklik ile birlikte metabolizmada vitamin ve minarel düzeylerinde değişikliklerinde olduğu bilinmektedir. Özellikle bu tip hastalardaki eser miktardaki magnezyum dikkat çekmiştir. Magnezyum eksikliği veya hipomagnezemi diyabetik hastalarında sık görülen bir durumdur ve tip 2 diyabet hastalarında toplam magnezyum düzeyi normal olsa bile iyonize magnezyum'nin genellikle düşük olduğu bilinmektedir (Sunay vd., 2010).

Magnezyum hücre içinde bol miktarda bulunan bir mineral ve metabolik enzimatik reaksiyonların reaksiyonlar için önemli bir kofaktör olarak kabul edilir (Elin, 1994; Takaya et al.,2004). Magnezyumun insan vücudunda yaklaşık %99'u intraselüler (% 50-55'i kemik dokusu, geri kalanı kas ve diğer yumuşak dokularda) ve % 1'nin ekstraselüler (plazma ve eritrositlerde) alanda olduğu bilinmektedir (Takaya et al.,2004). Ancak klinik laboratuvarıda çoğunlukla serum total magnezyum düzeyi belirlenebilmektedir ve magnezyum durumunun klinik laboratuvar değerlendirmesi öncelikle total serum magnezyum konsantrasyonu ve 24 saatlik idrar atılımı ile sınırlıdır (Elin, 1994).

Magnezyum hem uygun glikoz kullanımı hem de insülin sinyalizasyonu için gereklidir ve insülin direncine katkıda bulunur (Takaya et al.,2004). Magnezyum insülin etkinliğinde önemli bir role sahiptir ve insülin, insüline duyarlı dokularda magnezyum alımını teşvik eder. İnsülini bozulmuş biyolojik tepkiler insülin direnci olarak adlandırılır. Hücre içi magnezyum konsantrasyonu Tip 2 diyabet ve hipertansiyon hastalarında düşüktür. Tip 2 diyabeti olan hastalarda plazma magnezyum ve insülin direnci arasında ters bir ilişki olması nedeniyle hücre içinde değişiklikler olmakta, insülin duyarlılığı değişebilmektedir. Hücre içi magnezyum eksikliği insülin direnci gelişimini etkileyebilir ve hücre içine glikoz girişini değiştirebilir (Takaya et al.,2004). Bu durum son zamanlarda yapılan araştırmalar ile de desteklenmektedir.

Kocot ve arkadaşları (2012)'nin ve Niranjan ve arkadaşları (2014)'nin yaptıkları araştırmada, Tip 2 DM ile Magnezyum arasında bir ilişki olduğuna ilişkin çeşitli kanıtlar ile ileri sürülmektedir (Kocot et al., 2012; Niranjan et al.,2014). Bir başka araştırmada, 150 Tip 2 DM hastasının %11,33'ünde magnezyumun düşük düzeyli olduğu saptanmıştır (Dasgupta et al., 2012). Yaşları 40-70 arasında ve Tip 2 DM olan hastalarında magnezyum düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (Baig et al., 2012).

Hipomagnezemi Tip 2 diabetes mellitus ve art arda çeşitli bağlantılı diyabetik komplikasyonlar ile ilişkilidir. Tip 2 diabetes mellitus hastalarında hipomagnezemi ile böbrek fonksiyonu arasında ilişki olduğu ve ileri hipomagnezemide böbrek fonksiyonlarının bozulduğu saptanmıştır (Pham et al., 2012b).

Diğer yandan yapılan araştırmalarda Diyabetik nefropati, son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedenidir ve diyabetik nefropati doğal ilerlemesi sırasında aşama aşama, yavaş ilerleyen glomerüler hiperfiltrasyon, mikroalbuminüri, açık proteinüri evreleri ile gelişir (Pham et al., 2012b).

1982 yılında Viberti ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada, insüline bağımlı diyabeti olan 87 hastanın o gecede üriner albumin atılım hızı ölçülmüş ve 14 yıl sonra

bu hastaların bilgilerine ulaşılmış, hayatta olanlar ile ölmüş olanların kayıtlı klinik bilgileri elde edilmiş ve sonuç olarak, klinik proteinüri 30 ug/dk altında olanların ölmüş olduğu saptanmıştır (Viberti et al., 1982).

Proteinüri böbrek hastalığının yanı sıra kardiyovasküler ve vasküler hastalıklar için de risk faktörüdür. Proteinüri İskemik kalp hastalığı prevalansını da arttırmaktadır (Winocour et al., 1987).

Kontrol grubunda olan tip 2 diyabet olgunun magnezyum düzeylerinin ortalamasının hem normal sınırlardan düşük olduğu (1,6642 mg/dl) hem de tüm olguların magnezyum düzeylerinin ortanca değerinden (1,8350 mg/dl) düşük olduğu tespit edilmiş olup, bu gruptaki olguların total kolesterol düzeylerinin normal olduğu, trigliserid düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Bu bağlamda, magnezyum düzeyi düşük olan tip 2 diyabet olgunun literatürden farklı olarak total kolesterol düzeyleri normal sınırlarda bulunmuşken, trigliserid düzeylerinin literatür ile uyumlu olarak düşük düzeyli olduğu saptanmıştır.

Kocot ve arkadaşları (2012)'nin ve Srinivasan ve arkadaşları (2012)'nin yaptıkları araştırmalarda, Tip 2 Diyabet olanlarda magnezyum düzeyi ile kolesterol ve trigliserid arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Örneğin, 54 Tip 2 Diyabetli hastada magnezyum ile total kolesterol ve trigliserid arasında negatif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir (Kocot et al., 2012; Srinivasan et al., 2012). 2008 yılında yapılan bir başka araştırmada, Tip 2 Diyabeti olanlarda serum lipitleri ile magnezyum arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan bir başka araştırmada, Tip 2 Diyabet olanlarda düşük düzeyli serum magnezyum, serum kolesterol ile düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol olduğu belirlenmiştir (Nasri and Baradan, 2008). Bir başka araştırmada, Trigliserid ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein ile magnezyum seviyesi lipoprotein kolesterol arasında yüksek düzeyli anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Rasheed and Elahi, 2012; Mishra et al., 2012). Bir diğer araştırmada, Tip 2 Diyabet hastalarında, düşük magnezyum düzeyi yüksek Trigliserit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (Srinivasan et al., 2012).

Bir diğerk araştırmada, Tip 2 Diyabet hastalarında, düşük magnezyum düzeyi ile gelişmiş HbA1c düzeyleri arasında ilişkili olduğu saptanmıştır (Srinivasan et al., 2012). Ancak bu araştırmada, tüm tip 2 diyabet olan hastaların magnezyum düzeyi ile Hemogloblin A1c'leri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Tip 2 diabetes mellitus hastalarında hipomagnezeminin glomeriler filtrasyon hızını etkilediği bilinmektedir. Literatürde yer alan çalışmalardan birinde, 550 diyabetik hastasında serum magnezyum düzeyi ile glomerüler filtrasyon hızı arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Pham et al., 2012a). Tip 2 diabetes mellitus hastalarında hipomagnezemi ile hipokalsemi her iki katyonların etkileşiminin glomerüler filtrasyon hızı üzerinde de etkili olduğu belirlenmiştir. Diyabetik ilişkili hipomagnezemi ve hipokalsemi durumlarında yüksek glomerüler hiperfiltrasyon hızının şiddetlendiği, paratiroid hormonun salgılanmasının ve üretiminin azaldığı, kemik duyarlılığının azaldığı saptanmıştır (Pham et al., 2012b). Ancak bu araştırmadaki Tip 2 diabetes mellitus hastalarında magnezyum düzeyi ile glomerüler filtrasyon hızı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bulgusu literatür bilgisinden farklıdır.

Sigara içenlerin çoğunluğunun proteinürisi olduğu, proteinüri olanların kan basıncının yüksek olduğu, sistolik basıncın yüksek olduğu (ort.161mmHg) ortalama diyastolik basınçta farklılık olmadığı, proteinüri olan hastalarda lipoprotein (HDL) kolesterolün düşük olduğu HDL'nin yüksek olduğu bulunmuştur (Winocour et al., 1987). Proteinürisi olanlar ile olmayanların sistolik ve diastolik kan basınçları da benzer değerler gözlenmiş ve proteinüri ile sistolik ve diastolik kan basınçları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (Winocour et al., 1987; Viberti and Nigel, 2002)

Araştırmada, serum magnezyum düzeyi ile sigara kullanma durumları arasında bir ilişki olmadığı saptanmış ancak, proteinürisi olan ve magnezyum düzeyi ortalaması düşük olan hasta grubundaki sigara içen sayısının (30 kişi) proteinürisi olmayan ve magnezyum ortalaması 1,8350 mg/dl'nin üstünde olan kontrol grubundaki sigara kullanan hasta sayısından (22) fazla olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde proteinürisi olan ve magnezyum düzeyi ortalaması 1,8350 mg/dl'den düşük olan hasta grubu ile proteinürisi olmayan ve magnezyum ortalaması 1,8350 mg/dl'nin üstünde olan

hastaların, Hemogloblin A1c, Sistolik Kan Basıncı, Diastolik Kan Basıncıları arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Dolayısıyla bu bulgular literatür ile yukarıdaki Winocour ve arkadaşları (1987)'nin ve Viberti and Nigel (2002)'in araştırma sonuçlarını desteklemektedir.

373 hastada (% 65) ise, normoalbuminüri çalışmada (BAE, <30 mg / 24 saat) boyunca devam etti. İki yüz hasta (% 35) mikroalbuminüriye geliştirilmiştir ve bu hastaların 90 (% 16) makroalbuminürisi (UAE,> 300 mg / 24 saat) ilerlediği gözlenmiştir. 3 gruplarındaki hastaların ilk ana izlem süresi boyunca bu 3 grupta kan basıncını ve hemogloblin A1c ortalama, toplam kolesterol yıllık ortalama değerleri ile nefropati olanlar izlenmiştir. Hemogloblin A1c, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, ve trigliserid ve normal UAE devam edenlere göre daha yüksek, HDL'nin düşük değerleri anlamlı olarak saptanmıştır. Ayrıca, ilk ortalama kan basıncı nefropati gelişen hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Mikroalbuminüri için yüksek ve düşük riskli hastaların karşılaştırılması ile 3 parametre (A1c \geq 0.09, total kolesterol \geq 5.24 mg / L [203 mg / dL] ve ortalama kan basıncı \geq 95 mm Hg) ile birlikte diyabetik nefropati açısından yüksek risk taşıyan hastaları tanımlamak mümkün olmuştur. Ayrıca makroalbuminürisi ilerleme riski (18 : p = 0,001% 95 CI, 11-33) oranı ile düşük riskli hastalarda ile yüksek riskli olanların belirlenmesi sağlanmıştır. Tek değişkenli analizler anlamlı, total kolesterol konsantrasyonunun ortalaması, ortalama kan basıncı ve hemogloblin A1c ortalama değerleri ile anlamlı böbrek fonksiyonlarında düşüş olduğu, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL, trigliserid konsantrasyonu, BMİ, sigara, düşük sosyoekonomik sınıf ve erkek cinsiyeti ile ilişkili bulunmuştur (Ravid et al., 1998)

Bu çalışmada, ise proteinürisi olan ve olmayan tip 2 hastalarında, BMI'lerinin (31,5341 \pm 4; 30,0318 \pm 5) normalin üstü olduğu, A1C düzeylerinin yüksek, HGB değerlerinin normal sınırlarda, CRP değerlerinin normal, SKB, DKB değerlerinin normal sınırlarda olduğu saptanmıştır. Ayrıca tüm Hemogloblin A1C düzeyleri, BMİ değerleri, HgB değerleri ile, CRP değerlerinin SKB, DKB değerleri ile magnezyum düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Araştırmada, tüm tip 2 diyabet hastalarının magnezyum düzeyleri ile kalsiyum düzeyleri arasında ters yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgu literatür bilgilerini destekler nitelikte olup literatürde bu yönde yapılan çalışmalar ile uyumludur. Pham ve arkadaşları (2012b)'nın yaptıkları araştırmada da serum kalsiyum ile serum magnezyum arasında ters yönlü bir ilişki olduğu, saptanmıştır (Pham et al., 2012b).

Proteinürisi olan ve olmayan tip 2 diyabet hastalarının magnezyum düzeyleri ile sigara kullanma durumları sigara kullanma durumları, cinsiyetleri ve hipertansiyon bulguları ve yaşları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

RAS blokerleri, hipertansiyon başlangıcında, diüretik, beta bloker, kalsiyum kanal blokeri, ACE ve ARB'ler olarak komplikasyonu olmayan ilaç grubudur (Nathan, et al, 2009; Güleç, 2009). RAS blokerleri, diyabet, proteinüri, arter hastalığında, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon durumlarında öncelikle tercih edilen ilaç gruplarıdır (Güleç, 2009). Çalışmamızda RAS blokeri alma sıklığı %39,8'dur. RAS blokeri almayanların oranı ise % 60,2'dir. RAS blokeri alma ile serum magnezyum düzeyi arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

Proteinüri nedeniyle, insüline bağımlı diyabette erken böbrek hastalığı olduğu genel kabul görmüş bir durumdur (Winocour et al., 1987). Mikroalbuminüri düzeyleri arasında güçlü bir klinik diyabetik nefropati gelişimi olduğu saptanmıştır. Mikroalbuminüri seviyelerinin erken dönemde tespit edilmesiyle, potansiyel diyabetik böbrek hastalığı tespit edilebilir ve önlenir (Viberti et al, 1982).

Klinik olarak mevcut ve kanıtlanmış hastalığın, glisemik ve kan basıncı kontrolü ve azaltılması, mikroalbuminüri veya aşık proteinüri, glomerüler hiperfiltrasyon hızının azaltılması yararlı tedavi seçenekleri de sınırlıdır (Pham et al, 2012b).

6. SONUÇ

Tip 2 DM hastalarında proteüirisi olan ve olmayan hastalardaki magnezyum düzeyleri ile proteinüri ve glisemi regülasyonu arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmada, tip 2 diyabeti olan ve proteinüri olan 53 hasta ile tip 2 diyabet olan ve proteinüri olmayan 45 hastaya ait “Magnezyum, Proteinüri, Glomelüler Filtrasyon Hızı, Hemoglobin A1c, Beden Kitle İndeksi, Glukoz, C-Reaktif Protein, Hemoglobin, Sistolik Kan Basıncı, Diastolik Kan Basıncı, Kalsiyum, Fosfor ile Magnezyum, Proteinüri, GFR, A1c, demografik özellikleri, hipertansiyon durumları, RAS blokeri alma durumları ve demografik özellikleri ile magnezyum düzeyleri arasındaki ilişki ve magnezyum düzeyleri ile proteinüri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Araştırmaya alınan olguların %50’si erkek, %50’si kadındı. Araştırma kapsamına alınan kontrol grubundaki 45 olgudan 24’ü erkek, 21’i kadındı. Çalışma grubundaki 53 olgudan 25’i erkek, 28’i kadındı. Her iki gruptaki toplam 98 olgunun yaş ortalaması 55’dir. Sigara içenlerin oranı %25,5 (n:25), sigara içmeyenlerin oranı %53,1 (n:52), sigarayı bırakanların oranı %21,4 (n:21)’dür. Kontrol grubundaki 27 olguda hipertansiyon olmadığı, 18 olguda hipertansiyon olduğu, çalışma grubunda 31 olguda hipertansiyon olmadığı, 22 olguda hipertansiyon olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda olanların 28’inin RAS blokeri almadığı, 17’sinin aldığı, çalışma grubundaki olgulardan 31’inin RAS bloker almadığı, 39’unun RAS blokeri aldığı belirlenmiştir.

Araştırma sonucunda, proteüirisi olan ve proteüirisi olmayan tip 2 diyabet hastalarının magnezyum düzeyleri, hemoglobin A1c değerinin genel kabul görmüş normal değerlerin dışında olduğu saptanmıştır. Beden kitle indekslerinin ortalamasının yüksek olduğu, araştırma kapsamındaki olguların (obez) fazla kilolu olduğu saptanmıştır. HGB’nin ortalamasının normal değerlerde olduğu, CRP değerlerinin ortalamasının normalin biraz üzerinde olduğu (5,8794 mg/L), Sistolik Kan Basıncı ortalamasının normal, Diastolik Kan Basıncı değerlerinin ortalamasının normal değerlerde olduğu, Glukoz ortalama değerinin yüksek olduğu ve Bun, kreatinini kalsiyum, Fosfor, AST, ALT, HDL, LDL, trigliserit, Total kolesterol, sodyum, potasyum, magnezyum ortalama değerlerinin normal sınırlarda olduğu belirlenmiştir.

Serum magnezyum medyan değerinin 1,8350 mg/dl olduğu ve literatürdeki araştırma sonuçları ile benzer şekilde, glukoz ile magnezyum arasında ters yönlü yüksek düzeyli bir ilişki olduğu, magnezyum ile kalsiyum arasında ters yönlü yüksek düzeyli bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Magnezyum düzeyi ile Proteinüri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı, magnezyum ile BMİ arasında ters yönlü bir ilişki olduğu, Proteinüri ile SKB arasında pozitif yönlü bir ilişki, Proteinürü ile fosfor arasında negatif yönlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. Olgulardaki magnezyum değerleri ile GFR, proteinürü, A1C, BMİ, CRP değerleri arasında ve olguların yaşı ile magnezyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

Literatürde bu yönde yapılan araştırma sonuçlarından farklı olarak magnezyum değerleri ile sigara kullanma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Ayrıca araştırmada, hastaların magnezyum düzeyleri ile Rasbloker kullanma durumları, hipertansiyon olma durumları yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

Literatürde yapılmış araştırma sonuçlarına göre, hastaların erkek olmaları ile proteüniri arasında bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada ise, proteinürü olan ve magnezyum düzeyi düşük olan tip 2 diyabet hastası ile proteinürü olmayan ve magnezyum düzeyi yüksek olan tip 2 diyabet hastalarının magnezyum düzeyleri ile cinsiyetleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak, tip 2 diyabet hastalarının magnezyum düzeyleri ile glikoz ve kalsiyum düzeyleri arasında ters yönlü anlamlı bir ilişki olduğu, tip 2 diyabet olan hastaların klinik açıdan takibi için magnezyum ve mikroalbuminüri düzeylerinin önemli olduğu ve bu çalışmanın bu yönde yapılacak başka çalışmalara öncü olacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. ADA (American Diabetes Association). Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33 Suppl 1:S11-61
2. ADA (American Diabetes Association). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34 (1): 62.
3. ADA (American Diabetes Association). Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care* 2013; 36(1): 11-66.
4. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabet. *Güncel Pediatri* 2007; 5: 1-10.
5. Alper G. Diyabet. In Onat T, Emerk K, Sözmen E, eds. *İnsan Biyokimyası*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 280-7.
6. Alpers DH, Stenson WF, Bier DM. *Manual of Nutrition Therapeutic*. 4. baskı. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2002; 176-80.
7. Baig MS, Shamshuddin M, Mahadevappa KL, Attar AH, Shaikh AK. Serum magnesium as a marker of diabetic complications. *J Evol Med Dent Sci* 2012; 1(3):119-23.
8. Bailey, CJ, Turner, RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334:574
9. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-81.
10. Bloomgarden ZT. American Diabetes Association scientific sessions,1995. Magnesium deficiency and atherosclerosis and healths care. *Diabetes Care* 1995; 18: 1623-7.
11. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature* 2010; 464(7293): 1293-1300
12. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. 13.Harrison İç Hastalıkları Prensipieri. Çeviri Editörü: Prof.Dr. Yahya Sağlıkler, 2004, cilt 2, Nobel Kitabevleri, s 2109–2138.
13. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52(1): 102-110.
14. Calmers KH. Medical nutrition therapy. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;611- 32.

15. Courivaud, C., and Davenport, A. Magnesium and the risk of all-cause and cardiac mortality in hemodialysis patients: agent provocateur or innocent bystander? *Kidney International*, 2014; 85: 17-20.
16. Çelik E, diabetik retinopatili hastalarda klinik anlamlı maküla ödemi üzerine etkili risk faktörleri. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Göz Kliniği, Uzmanlık Tezi İstanbul, 2005.
17. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994; 371(6493): 130-136
18. David BM. Eser Elementler. In Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005: 568-83.
19. Dasgupta A, Sarma D, Saikia UK. Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(6):1000-3.
20. Donovan DS. Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States. *Principles of Diabetes Mellitus*. Ed: L Poretsky. Boston, Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers, 2002, pp 107-21.
21. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population based cohort. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 817-24.
22. Elin RJ. Magnesium metabolism in health and disease. *Dis Mon* 1988;34:161-219.
23. Elin RJ. Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. *Am J Clin Pathol* 1994; 102:616-22.
24. Erdoğan G: *Diabetes Mellitusun tedavisi 1*. Baskı Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 1997
25. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
26. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(1): 5-20.
27. Galassi, A., and Cozzolino, M. Magnesium: a renewed player of vascular ageing in diabetic CKD patients? *Clin Kidney J*, 2014;7: 93–96.

28. Gallagher EJ, LeRoith D, Karnieli E. The metabolic syndrome--from insulin resistance to obesity and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37(3): 559-579.
29. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron A. PRESERVE-beta: two year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005;28:2093–2099
30. Gottlieb PA, Eisenbarth GS. Diagnosis and treatment of pre-insulin dependent diabetes. *Annu Rev Med.* 1998; 49: 391-405.
31. Güleç S., Hipertansiyonda Renin İnhibisyonu, *Türk Kardiyol Dem Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2009;37(7):15-22
32. Grines C, Patel A, Zijlstra F, et al. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003; 145: 47-57.
33. Güneral F. Eser elementler. *Katkı Dergisi* 1985; 6(3): 249-50.
34. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
35. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1994. *Diabetes Care*, 1998;21:518–524.
36. IDF (International Diabetes Federation). *Diabetes Atlas*, 4th Edition, Brussels, 2009.
37. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları (2.Cilt). İstanbul: Güneş Kitapevi, 2005: 2279-331.
38. İnci, K., Sunay, D., Uçan, Ü. Gestasyonel diyabetes mellitusta serum magnezyum düzeyleri
39. *Türk Aile Hek Derg* 2010; 14(2): 64-70.
40. Jaevinen, H.Y. Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. Pickup, J.C., Williams, G. (Ed) *Textbook of Diabetes Volume 1.* Blackwell Science. S:22.1–22.19,2003.
41. Kao WH, Folsom AR, Nieto FJ. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2151-9.

42. Kelly GS. Insulin resistance: Lifestyle and nutritional interventions. *Altern Med Rev* 2000;5:109-32.
43. Kızıldağ Sİ. Anjiyografi ile koroner kalp hastalığı tanısı konmuş kişilerde serum lipid, apoprotein, lipoprotein ve HDL subfraksiyonlarının incelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi İzmir, 1997.
44. Kini MM. Retina and vitreous. In Pavan L, ed. Manual of ocular diagnosis and therapy. Boston: Little Brown Comp, 1999: 149-19.
45. Kobla HV, Volpe SL. Chromium, exercise and body composition. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2000; 40: 291-308.
46. Kocot DL, Sztanke M, Wiśniewska MN, Dąbrowski A, Andrzejewski A, Wallner G, et al. Plasma magnesium and calcium concentrations and selected biochemical parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Issues Pharm Med Sci* 2012; 25(2):126-31.
47. Legrand C, Okitolonda W, Pottier AM, Lenderer J, Henquin JC. Glucose homeostasis in magnesium-deficient rats. *Metabolism* 1987; 36: 160-4.
48. Massy, Z.A., and Drüeke, T.B. Magnesium and cardiovascular complications of chronic kidney disease, *Advance Online Publication*, 2015: 1-11
49. McCulloch DK, Palmer JP. The appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes. *Diabet Med*. 1991; 8(9): 800-804.
50. Macfarlane WM, Frayling TM, Ellard S, et al. Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1999; 104: 33-39.
51. Mishra S, Padmanaban P, Deepti GP, Sarkar G, Sumathi G, Toora BD. Serum magnesium and dyslipidemia in type-2 diabetes mellitus. *Biomed Res* 2012; 23(2):295-300.
52. Mogensen CE. Preventing end-stage renal disease. *Diabet Med* 1998;15 (4):551-6.
53. Naderi, ASA., and Reilly. R. Hereditary etiologies of hypomagnesemia, *Nature Clinical Practice*, 2007;4(2): 80-89.
54. Nasri H, Baradaran HR. Lipids in association with serum magnesium in diabetes mellitus patients. *Bratisl Lek Listy* 2008; 109(7):302-6.

55. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 29:1963–1972, 2006.
56. Nathan DM, Buse JB, Davidson, MB., et al., "Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy", *Diabetes Care*, 2009; 32(1): 193-203.
57. NCEP. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486-97.
58. Niranjana G, Anitha D, Srinivasan AR, Velu VK, Venkatesh C, Babu MS, et al. Association of inflammatory sialoproteins, lipid peroxides and serum magnesium levels with cardiometabolic risk factors in obese children of South Indian population. *Int J Biomed Sci* 2014; 10(2):118-23.
59. Norris AW, Wolfsdorf JI. Diabetes Mellitus. Brook GDC, Clayton PE, Brown RS, Savage M.O (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology* 5th Edition. USA, Blackwell Publishing Ltd, 2005: 436-491.
60. Özer E. Diyabette tıbbi beslenme tedavisi. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji* 2003; 1:198-201.
61. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002; 25:608-13
62. Pham PC, Pham PM, Pham PT. Patients with diabetes mellitus type 2 and hypomagnesemia may have enhanced glomerular filtration via hypocalcemia. *Clin Nephrol* 2012a; 78(6):442-8.
63. Pham, Phuong-Chi T., Pham Phuong-Mai T., Pham, Phuong-Thu T., Patients with diabetes mellitus Type 2 and hypomagnesemia may have enhanced glomerular filtration via hypocalcemia, *Clinical Nephrology*; Dec 2012b, 78. 6:442-448.
64. Reffelmann, T., Ittermann, T., Dörra, M., Völzke, H., Reinthaler, M., Petersmann, A., Felix, S.B. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality, *Atherosclerosis*, 2011;219: 280–284
65. Rasheed H, Elahi S, Ajaz H. Serum magnesium and atherogenic lipid fractions in type II diabetic patients of Lahore, Pakistan. *Biol Trace Elem Res* 2012; 148(2):165-Ravid, M., Brosh, D., Ravid-Safran, D., Levy, Z., & Rachmani, R., Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma

- cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Archives of internal medicine*, 1998, 158.9: 998-1004.
66. Robert, M. D (Ed.) *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 2005.
 67. Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, Windfeld K. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea: a double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimepiride Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19: 1194-9.
 68. Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD et al. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 2004 ;27:1265–1270.
 69. Sakaguchi, Y., Fujii, N., Shoji, T., Hayashi, T., Rakugi, H., and Isak, Y. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis, *Kidney International*, 2014;85:174–181.
 70. Saris, NEL., Mervaala, E., Karppanen, H., Khawaja, J.A., and Lewenstam, A. Magnesium An update on physiological, clinical and analytical aspects, *Clinica Chimica Acta* 2000;294: 1–26.
 71. Satman İ, TURDEP Çalışma Grubu. TURDEP-II Çalışması ilk sonuçlar, 32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, 13-17 Ekim 2010, Antalya.
 72. Satman İ, Salman S. Oral Antidiyabetik İlaçlarla Tedavi, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Yenigü M, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 2001; 933-950
 73. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
 74. Satman İ, Yılmaz C, İmamoğlu Ş, editors. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu* İstanbul: TEMD;2009.
 75. Sawka MN, Montain SJ. Fluid and electrolyte supplementation for exercise heat stress. *Am J Clin Nutr*, 2000;72:564-72.
 76. Schafer, G. Biguanides. A review of history, pharmacodynamics and therapy. *Diabetes Metab* 1983; 9:148.
 77. Schwartz L, Kip KE, Frye RL, et al. Coronary bypass graft patency in patients with diabetes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 2002; 106: 2652-8.

78. Schwartz A., Sellmeyer D, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold K, Strotmeyer E., Resnick H, Carbone L, Beamer B, Park S, Lane N., Haris T, and Cummings S, Thiazolidinedione (TZD) Use and Bone Loss in Older Diabetic Adults J Clin Endocrinol Metab. 2006 September; 91(9): 3349–3354.
79. Shaw KM. Macrovascular disease in diabetes. In Shaw KM, ed. Diabetic Complication. England: John Wiley&Sons, Chichester, 1996; 179-205.
80. Pham PC, Pham PM, Pham PT. Patients with diabetes mellitus type 2 and hypomagnesemia may have enhanced glomerular filtration via hypocalcemia. Clin Nephrol 2012a; 78(6):442-8.
81. Pham, Phuong-Chi T., Pham Phuong-Mai T., Pham,Phuong-Thu T., Patients with diabetes mellitus Type 2 and hypomagnesemia may have enhanced glomerular filtration via hypocalcemia, Clinical Nephrology; Dec 2012b, 78. 6:442-448.
82. Solak Görmüş, I.Z., ve Ergene, N. Magnezyumun klinik önemi, *Genel Tıp Derg* 2004;14(2):69-75
83. Stamler J, Caccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Diabetes Care 1993; 16: 434-44.
84. Standl E, Fuchtenbusch M. The role of oral antidiabetic agents: why and when to use an early-phase insulin secretion agent in Type II diabetes mellitus. Diabetologia 2003; 46(Suppl 1): M30-6.
85. Stumvoll M, Haring H,V Matthaei S, Metformin,Textbook of Type 2 Diabetes 2003, Goldstein B, Muler-Wieland D 1. baskı çevirisi, Tip 2 Diyabet, AND Danışmanlık,Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Akman A 2004 ;87-97.
86. Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. Magnes Res 2004; 17:126-36.
87. Tack CJ, Smits P. Thiazolidinedione derivatives in type 2 diabetes mellitus. North J Med, 2006;64:166-174.
88. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. Diabetes Care 1997; 18:29-39.
89. Tisch R, McDevitt H. Insulin-dependent diabetes mellitus. Cell 1996; 85(3):291-297.

90. UKPDS: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53
91. Varcan P. Diabetik retinopatili hastalarda otonomik nöropatinin pupilla bulguları açısından değerlendirilmesi. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği, Uzmanlık Tezi İstanbul, 2004.
92. Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2008; 29(3): 254-264. doi: 10.1210/er.2007-0024. Epub 2008 Apr 24.
93. Viberti, G. C., Jarrett, R. J., Mahmud, U., Hill, R. D., Argyropoulos, A., & Keen, H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Lancet*, 1982, 319.8287: 1430-1432
94. Viberti, G., and Nigel M. Wheeldon, Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus a blood pressure-independent effect. *Circulation*, 2002, 106.6: 672-678
95. Viktorínová A, Toserová E, Krizko M, Duracková Z. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism* 2009;58:1477-82.
96. Villa E, Rabano A, Ruilope LM, Garcia-Robles R. Effects of cicaprost and fosinopril on the progression rat diabetic nephropathy. *Am J Hypertens* 1997;10: 202-8.
97. Vinik AI, Erbas T. Neuropathy. In Ruderman N, ed. *Handbook of exercise in diabetes*. Alexandria: American Diabetes Association 2002: 463-96.
98. Weglicki WB, Bloom S, Cassidy MM, Freedman AM, Atrakchi AH, Dickens BF. Antioxidants and the cardiomyopathy of magnezyum-deficiency. *Am J Cardiovasc Pathol*, 1992;4:210-5.
99. WHO (World Health Organization). *Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group*. Technical Report Series 727, Geneva, 1985.
100. WHO (World Health Organization). *Prevention of diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group*. Geneva, World Health 17. Organization, 1994 (tech. rep. ser. no. 844).
101. Winocour, P. H., Durrington, P. N., Ishola, M., Anderson, D. C., & Cohen, H. Influence of proteinuria on vascular disease, blood pressure, and lipoproteins in insulin dependent diabetes mellitus. *BMJ*, 1987, 294.6588: 1648-1651
102. Yenigün M, Altuntaş Y. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus 2. Baskı*. İstanbul, 2001.

103. Yılmaz C, Yılmaz T, İmamoğlu Ő. Diabetes Mellitus'ta tıbbi beslenme tedavisi. In: Diabetes Mellitus 2000, Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 53-64
104. Yücel AA. Diabetes Mellitus'ta göz. In İmamoğlu Ő, ed. Diabetes Mellitus 2009. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, 2009: 412-50.



8. ÖZGEÇMİŞ

07.06.1986 Antakya doğumluyum. İlkokulu 1997 yılında Özel Doğuş İlköğretim Okulun'da tamamladım.2004 yılında Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesi'nden mezun oldum.2010 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olup, aynı sene Hatay Altınözü Devlet Hastanesi'ne mecburi hizmet kurası ile atandım.25.12.2011 yılından beri Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Dahiliye bölümünde uzmanlık eğitimine devam etmekteyim.

