

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**KÖTÜ KONTROLLÜ TIP 1 DM' LU**  
**OLGULARINDA HÜCRESEL DÜZEYDE**  
**ESER ELEMENTLERDEKİ DEĞİŞİKLİKLER**

**Dr. Vahap UĞURLU**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**

**2013**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KÖTÜ KONTROLLÜ TİP 1 DM' LU  
OLGULARINDA HÜCRESEL DÜZEYDE  
ESER ELEMENTLERDEKİ DEĞİŞİKLİKLER**

**Dr. Vahap UĞURLU**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI**

**Prof. Dr. Enver ŞİMŞEK**

**ESKİŞEHİR**

**2013**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Vahap UĞURLU'ya ait "Kötü Kontrollü Tip 1 DM' lu Olgularında Hücresel Düzeyde Eser Elementlerdeki Değişiklikler" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı' nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:....04. 2013

Jüri Başkanı      Prof. Dr. Enver ŞİMŞEK  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye                      Doç. Dr. Bilal YILDIZ  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye                      Doç. Dr. Coşkun YARAR  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .....Tarih ve .....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR

Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren Anabilim Dalı başkanları Sayın Prof. Dr. Necat A. AKGÜN, Sayın Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ ve Sayın Prof. Dr. A. Kadir KOÇAK' a ve tezimin her aşamasında katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Enver ŞİMŞEK' e yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

## ÖZET

**Uğurlu, V. Kötü Kontrollü Tip 1 Diabetes Mellitus Olgularında Hücresel Düzeyde Eser Elementlerdeki Değişiklikler. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013.**

Canlılarda çok düşük miktarlarda bulunan eser elementlerin, organizma için önemli işlevleri vardır. Kötü kontrollü diyabette bu elementlerin başlıca eksiklik nedenleri hiperglisemi, osmotik diürez ve oksidatif strese artıştır. Sadece %1'i ekstrasellüler ortamda bulunan eser elementlerin %99' u kemik ve kas dokusu ile hematolojik hücrelerin içinde bulunmaktadır. Bu çalışmaya 43 Tip 1 Diyabetes Mellitus' lu (19 kız, 24 erkek), yaşları 2-18 yıl arasında değişen çocuk ve ergen dahil edildi. Hastalar hemoglobin A1c (HbA1c) düzeylerine göre iyi-orta-kötü kontrollü DM olarak gruplandırıldı. Eritrosit içi magnezyum (Mg), bakır (Cu), çinko (Zn) düzeyleri Atomik Absorbsiyon Spektrofotometre (AAS) yöntemi ile ölçüldükten sonra intravenöz (İV) MgSO<sub>4</sub> yükleme testi yapıldı. 24 saatlik idrarda Mg retansiyonu yüzdesi hesaplandı. %50' nin üstünde olanlar kesin eksiklik olarak kabul edildi. Test sonrası eritrosit içi Mg, Zn ve Cu düzeyleri AAS ile tekrar ölçüldü. *Cut-off* değeri verilerek yapılan incelemede hasta grubunda eritrosit içi Mg düzeyinin düşük olma oranı (%60,5) kontrol grubundan (%32) yüksek saptandı. İntravenöz Mg yükleme testi sonrası ölçülen eritrosit içi Mg düzeyleri, hasta grubunun test öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0.05). Test sonrası alınan 24 saatlik idrarda hasta grubunun tümünde Mg retansiyonu yüksek (>%50) saptandı. Kötü kontrollü DM'de idrarla Mg atılımının yüksek olma oranı iyi ve orta kontrollü diyabetiklilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0.05). Serum Mg ile mikroalbumin atılımı arasında pozitif korelasyon saptandı (r= -0.308, p= 0.045). Vücut kitle indeksi (VKİ) ile idrarda Mg atılımı arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0.352, p=0.020). Hasta grubunda 24 saatlik idrarda mikroalbumin (30-300 mg/gün arasında) varlığı %30 vakada pozitif. Hasta grubunda retinopati saptanmadı. Eritrosit içi Zn düzeyi ile DM süresi arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0.423, p=0.005). Sonuç olarak, Tip 1 DM' li çocuklarda hücre içi eser element düzeyi kontrol grubu ile benzer olsada İV Mg yükleme testi sonrası yüksek retansiyon varlığı eksikliği gösterir. Çalışmamızın en önemli sonuçları serum veya eritrosit Mg düzeylerinin Mg eksikliğinin tanısında duyarlı olmamasıdır.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 DM, eser element, İV Mg yükleme testi

## ABSTRACT

**Uğurlu, V. Changes in Trace Elements at Cellular Level in Poorly Controlled Type 1 Diabetes Mellitus Cases. Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Department of Pediatrics, Thesis for Speciality in Medicine, Eskişehir, 2013.** Trace elements levels is extremely low levels in cellular organism, however they have many essential functions in organisms. The main reasons of the deficiency of these elements in poor controlled diabetes are hyperglycemia, osmotic diuresis and increased oxidative stress. Only 1% part of trace elements are found in extracellular compartment, on the other hand 99% part are found in intracellular compartment, such as bone and muscle tissues, and in haematological cells. This study included 43 type 1 diabetes mellitus (24 male, 19 female) and the ages ranging from 2 to 18 years old. The patients were grouped as well- medium- and poorly controlled DM with respect to HbA1c levels. Magnesium(Mg), copper (Cu), zinc (Zn) levels in erythrocyte were measured with Atomic Absorption Spectrophotometer (AAS) method. Intravenous (iv) Mg load test was performed. Percentage of Mg retention was calculated in 24-hour urine. The Mg retention level > 50% were considered Mg deficiency. Post-test Mg, Zn ve Cu levels in erythrocyte were re-measured with AAS. In the analysis using *cut-off* value low Mg level in erythrocyte was found higher (%60,5) in the patient group compared to the control group (%32). Mg level in erythrocyte measured following iv Mg load test was found statistically significantly higher than pre-test level in patient group ( $p<0.05$ ). In post-test 24- hour urine sample Mg retention was higher than cutt-of level (>%50) in patient group. High Mg disposal rate through urine in poorly controlled DM was statistically found significantly higher than in well and medium controlled patient ( $p<0.05$ ). Serum Mg and microalbumin disposal were positively correlated ( $r= -0.308$ ,  $p= 0.045$ ). Body Mass Index (BMI) and Mg disposal through urine were positively correlated ( $r=0.352$ ,  $p=0.020$ ). In the patient group, presence of microalbuminuria (30-300 mg/day) in the 24-hour urine was positive in 30% of the cases. No retinopathy was found in the patient group. Zinc level in erythrocyte and the follow-up duration of patients were positively correlated ( $r=0.423$ ,  $p=0.005$ ). Although intracellular trace element levels in the children with Type 1 DM were comparable with control subjects, significant high retention in iv Mg load test indicates that there is a Mg deficiency in patients. The most important results of our study is that serum or erythrocytes Mg levels are not sensitive to diagnose Mg deficiency.

Key Words: Type 1 DM, trace element, iv Mg load test

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tip 1 DM'nin Sınıflandırılması	4
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Etiyoloji ve Patogenez	6
2.4. Tip 1 Diyabetin Klinik Evreleri	8
2.5. Tip 1 Diyabetin Tanısı	9
2.6. Tip 1 Diyabette Semptom ve Bulgular	9
2.7. Diyabetes Mellitusun Tanı Kriterleri	10
2.8. Tedavi	11
2.8.1. Tip 1 Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi	11



	Sayfa
2.8.2. Tip 1 Diyabette Fizik Aktivite ve Egzersiz	12
2.8.3. Tip 1 Diyabette İnsülin Tedavisi	12
2.9. Diyabet Hastasının Takibinde HbA1c	13
2.10. Diyabetin Komplikasyonları	14
2.10.1. Akut Metabolik Komplikasyonlar	14
2.10.2. Kronik Komplikasyonlar	14
2.11. Kötü Kontrollü Diyabetik Hastalarda Eser Elementlerin Hücre Düzeyindeki Etkileri	15
2.11.1. Magnezyum	17
2.11.2. Çinko	24
2.11.3. Bakır	26
2.11.4. Çinko, Bakır, Magnezyum ve DM	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışma Protokolü	28
3.2. Kan ve İdrar Parametrelerinin Ölçümü İçin Kullanılan Yöntemler	31
3.3. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	60

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

AAS	Atomik absorpsiyon spektrofotometre
ACE	Asetilkolinesteraz inhibitörü
ADA	American Diabetes Association
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
BUN	Kan üre azotu
Ca	Kalsiyum
CRP	C reaktif protein
Cu	Bakır
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DHEA	Dihidroepiandrosteron
DIDMOAD	Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optik Atrofi, Deafness
DNA	Deoksiribonükleik asit
DM	Diabetes mellitus
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
GABA	Gamaaminobutirik asid
GAD	Glutamik asit dekarboksilaz antikor
GGT	Gama glutamil transferaz
GSH-Px	Glutatyon peroksidaz
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL-C	Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol
HLA	Human lökosit antijen
IAA	İnsülin otoantikoru
IA-2	İnsülinoma asosiye antijen-2

ICA	Adacık hücre antikorü
ICA 512A	Transmembran protein tirozin fosfataz antikorü
IDDM	İnsülin dependent diabetes mellitus
ISPAD	İnternational Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
İV	İntravenöz
KB	Kan basıncı
LADA	Late-onset” veya “latent autoimmune diabetes in adults”
LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL-C	Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol
Mg	Magnezyum
MHC	Major histocompatibility complex
MgSO4	Magnezyum sülfat
MODY	Maturity onset diabetes of the young
NIDDM	Non-insülin dependent diabetes mellitus
NMDA	N-Methyl-D-aspartate
NPH	Nötral protamin Hagedorn
OGTT	Oral glukoz tolerans test
P	Fosfor
PTH	Parathormon
RNA	Ribonükleik asit
SOD	Süperoksit dismutaz
TG	Trigliserid
VA	Vücut ağırlığı
VKİ	Vücut kitle indeksi
Zn	Çinko
ZnT8	Çinko taşıyıcısı-8

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. İntrasellüler Mg düzeylerini etkileyen iyon transport mekanizmaları	20
2.2. Mg'nin insülin metabolizmasındaki etkileri	22
2.3. Mg'nin insülin direnci ve hipertansiyon üzerine etkisi	23
4.1. Gruplara göre cinsiyet dağılımları	32
4.2. Gruplara göre vücut ağırlığı ve boy ölçüm değerleri	33
4.3. Diyabet kontrol durumuna göre hastaların dağılımları	33
4.4. Gruplararası eMg <sub>1</sub> düzeyleri	35
4.5. Gruplararası eZn <sub>1</sub> düzeyleri	36
4.6. Gruplararası eCu <sub>1</sub> düzeyleri	36
4.7. Eritrosit içi Mg, Zn ve Cu düzeyleri için Roc Curve analizi	37
4.8. Gruplararası idrar magnezyum düzeyleri	38
4.9. İV MgSO <sub>4</sub> öncesi ve sonrasında ortalama eritrosit içi Mg düzeyleri	42
4.10. İV MgSO <sub>4</sub> öncesi ve sonrasında hastaların eritrosit içi Mg düzeylerinin dağılımı	43
4.11. İV MgSO <sub>4</sub> öncesi ve sonrasında ortalama eritrosit içi Zn düzeyleri	43
4.12. İV MgSO <sub>4</sub> öncesi ve sonrasında hastaların eritrosit içi Zn düzeylerinin dağılımı	44
4.13. İV MgSO <sub>4</sub> öncesi ve sonrasında ortalama eritrosit içi Zn düzeyleri	44
4.14. İV MgSO <sub>4</sub> öncesi ve sonrasında hastaların eritrosit içi Cu düzeylerinin dağılımı	45
4.15. İV MgSO <sub>4</sub> öncesi ve sonrasında ortalama idrar Mg düzeyleri	45
4.16. İV MgSO <sub>4</sub> öncesi ve sonrasında hastaların idrar Mg düzeylerinin dağılımı	46
4.17. İV MgSO <sub>4</sub> sonrasında ölçülen idrar Mg atılım yüzdesi	48
4.18. HbA1c düzeyleri ile idrar mikroalbümin/kreatinin oranları arasındaki korelasyon	50

## TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Diyabetin etiyolojik sınıflandırılması	5
2.2. HbA1c düzeylerinin hedef değerleri	14
4.1. Gruplara göre demografik veriler ve antropometrik ölçümler	32
4.2. Gruplara göre tam kan sayımı, kan biyokimya parametreleri ve lipid düzeylerinin karşılaştırılması	34
4.3. Gruplara göre eritrosit içi Mg, Zn ve Cu düzeyleri	35
4.4. eMg <sub>1</sub> , eZn <sub>1</sub> düşüklüğünün gruplar arasındaki karşılaştırılması	38
4.5. Eritrosit ve idrar eser element düzeylerinin birbirleri ile ilişkisi	39
4.6. Eritrosit ve idrar eser element düzeylerinin antropometrik ölçümler ve kan basıncı düzeyleri ile ilişkisi	39
4.7. Eritrosit ve idrar eser element düzeylerinin kan parametreleri ile ilişkisi	40
4.8. Diyabet kontrolüne göre eser element düzeylerindeki farklılıklar	41
4.9. Diyabet kontrolü ile eser element düşüklüğü arasındaki ilişki	41
4.10. Mg tedavisi öncesi ve sonrası eser element düzeylerinin ve idrar mikroalbumin, kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması	42
4.11. Mg tedavisi sonrası eser element düzeylerinin birbiri ile ilişkisi	47
4.12. Mg tedavisi sonrası eser element düzeyleri ve idrar mikroalbumin, kreatinin düzeylerinin antropometrik ölçümler, HbA1c ve serum Mg düzeyleri ile ilişkisi	47
4.13. İdrar Mg atılım yüzdesinin persentilleri	48
4.14. İdrar Mg atılım yüzdesinin 25. persentiline göre diyabet kontrolü ile ilişkisi	49
4.15. İdrar mikroalbumin/kreatinin oranının eser elementlerle ilişkisi	50
4.16. Nefropati varlığı ile eMg <sub>1</sub> , eZn <sub>1</sub> , iMg <sub>1</sub> düşüklüğünün ilişkisi	51

## 1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) toplumda yaygın olarak görülen önemli bir sağlık problemidir. İnsülinin tamamen veya kısmen eksikliğine bağlı olarak gelişen ve yüksek kan şekeri ile karakterize bir hastalıktır. İnsülin eksikliğinin yanı sıra insüline karşı gelişen dirençte DM gelişiminde rol oynamakta ve karbonhidrat, lipit, protein metabolizmasını etkilemektedir (1,2).

Tip 1 DM insidansında son yıllarda progresif bir artış görülmektedir. Beyaz ırkta, özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık olarak görülmektedir. En yüksek insidans Finlandiya’da bildirilmiştir (35/100000). Buna karşılık siyah ırkta, Hispanik ve Asya ırklarında daha seyrekdir. En düşük insidans Kore ve Mexico City’de bildirilmiştir (<1 /100000). Türkiye’de yapılmış sınırlı çalışmalar, insidansın yüksek olmadığı ve komşu ülkelere benzer olduğu izlenimini vermektedir (Yunanistan’da 4,5 /100000/yıl) (2). Hemen tüm ülkelerde Tip 1 DM insidansı giderek artmakta olup yaklaşık yıllık artışın ortalama %3 olduğu belirtilmektedir (3).

Tip 1 DM, cinse ve sosyoekonomik duruma göre bir farklılık göstermez. Diyabetin ortaya çıktığı doruk yaşlar 5-7 yaş ve puberte yaşlarıdır. Bu bulgu, okula başlama ile enfeksiyon ajanlarına maruz kalma ve pubertede insülin antagonisti hormonların artışı ile puberte dönemi streslerinin etkisi ile açıklanmaktadır (1,2).

Son yıllarda birçok ülkede insülin bağımlı diyabetes mellitus (IDDM) insidansında belirgin artış görülmüş ve bu durum endüstrileşmeyle yaşam tarzının değişmesine ve çevresel faktörlere bağlanmıştır (1,2,4).

Tip 1 DM etiolojisinde genetik, otoimmün ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Hastalığın ortaya çıkışında viral enfeksiyonlar ve beslenmeye bağlı faktörler, toksinler ve stres gibi çevresel etkilerin de önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Diyabetlilerin anne, baba ve kardeşlerinde diyabet sıklığının diyabetli olmayanlara göre daha yüksek oluşu, biri diyabetli olan tek yumurta ikizlerinden diğerinde % 50’ye yakın olasılıkla hastalık gelişmesi, kalıtımın etkisini kanıtlayan klasik gözlemlerdir. Tip 1 DM ortaya çıkışında otoimmüitenin bir göstergesi yeni tanı konan diyabetlilerin %80-90’ında adacık hücrelerinin bazı yüzey ve sitoplazmik bileşenlerine karşı antikorların görülmesidir. Tip 1 DM otoimmün tiroid hastalığı, Çölyak ve Addison hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte olabilir (1,2,5,6).

Oksidatif stres, diyabet ve diyabetin daha sonraki komplikasyonlarının patogeneğinde önemli görev alır. Hiperglisemi osmotik diürezle eser element kaybında ana rol oynarken, oksidatif stresin artışına da neden olmaktadır. Enzimatik olmayan glikozilasyon, otooksidatif glikozilasyon, sorbitol yolu aktivitesi, antioksidan savunma sistemindeki çeşitli değişiklikler, hipoksi gibi nedenler diyabette oksidatif stresi artıran mekanizmalardır. Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Bu tip maddeler, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler. Diyabetik kişilerin plazma ve dokularında lipid peroksidasyon ürünlerinde artış meydana gelmektedir (8). Diyabette serbest radikal oluşumunun arttığı ve radikal bağlayıcı sistemlerde azalma olduğu ileri sürülerek, diyabetiklerin antioksidanlara daha çok ihtiyaç gösterebileceği savunulmuştur (9,10). Serbest radikallerin diyabette etkin olduğunun belirtilmesi indirekt olarak bu hastalığın oluşumunu önleme ve tedavisinde radikal oluşumunu önleyici antioksidan vitaminlerin kullanılabilmesi düşüncesinin oluşmasına sebep olmuştur (7,11). Normalde çok düşük olan HbA1c düzeyinin kan konsantrasyonu, yüksek kan glukozu ile seyreden kişilerde total hemoglobinin %12 kadarına veya daha üzerine çıkabilmektedir. Ortalama eritrosit ömrü 120 gün olduğundan HbA1c düzeyleri son dört aylık süreyi kapsayacak şekilde dolaşımdaki kan şeker düzeyi için iyi bir gösterge olmaktadır (13,14).

Reaktif oksijen türevlerinin vücutta meydana getirdiği hasarları önlemek üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine “antioksidan savunma sistemleri” adı verilir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar doğal (endojen) ve eksojen kaynaklı antioksidanlar veya enzimatik olan ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar (8). Enzim kaynaklı antioksidanlara örnek olarak mitokondrial sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon-S transferaz, hidroperoksidaz sayılabilir. Enzim olmayanların başında lipid fazda yeralan  $\alpha$ -tokoferol (E vitamini),  $\beta$ -karoten ve suda çözünenler ise askorbik asit (C vitamini), melatonin, sistein, seruloplazmin, hemoglobin, bilirubin v.b sayılabilir (8,12,15). Süperoksit radikalleri enzimatik dismutasyonla temizlenirken, antioksidan olarak bilinen fakat enzim olmayan bileşikler de organizmada oksijen radikallerinin

temizlenmesini sağlarlar. Bu kimyasal bileşiklerin en önemlileri A, E ve C vitaminleridir (16).

Magnezyum, Zn, ve Cu hayati önem taşıyan 13 mineralden olup, insülin sentez, salınım ve insülin direnci oluşumundaki direkt etkileri, hücresel düzeyde enerji transferi yapılan tüm reaksiyonlarda kofaktör olmaları yanı sıra antioksidan özellikleri vardır. Bu minerallerin vücut seviyesini belirlemenin en önemli yolu doku düzeyine (eritrosit, lökosit ve kas hücresi içi) bakılmasıdır. Sadece %1'i ekstrasellüler ortamda bulunan eser elementlerin vücuttaki miktarının doğru tespiti önemlidir. Doku seviyesi belirgin ölçüde azalmadan serum düzeylerinde azalma görülmemektedir.

Bu çalışmada Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Tıp 1 DM tanısı ile izlediğimiz çocuk ve ergen hastalarda, eser elementlerin eritrosit içi miktarının ölçümü ve intravenöz Mg yükleme testi sonrası idrar Mg atılım düzeyinin tespiti ile doku eser element düzeyleri hakkında fikir sahibi olabilmeyi amaçladık.

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 01.06.2012 tarih ve 8 sayılı toplantısında alınan karar ile desteklenmiştir.



## 2. GENEL BİLGİLER

Diyabetes mellitus insülin eksikliği, etkisizliği veya her ikisinin birlikte bulunması ile karakterize karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğudur. Çocukluk ve adolesan dönemin en sık görülen endokrin ve metabolik hastalığıdır. Diyabet; pankreatik beta hücre harabiyetine bağlı insülin sekresyon eksikliği ile giden Tip 1 DM ve çeşitli dönemlerde beta hücre bozukluğu ile birlikte yağ dokusu, karaciğer (KC) ve iskelet kası düzeylerinde oluşan insülin direncinin bir sonucu olarak ortaya çıkan Tip 2 DM olmak üzere iki gruba ayrılır (17).

### 2.1. Tip 1 DM'nin Sınıflandırılması

Tip 1 DM altta yatan etiyolojiye göre, tip 1A (immün aracılı) ve tip 1B (idiyopatik) olarak iki gruba ayrılmıştır. Tip 1A diyabette, Langerhans adacıklarında insülin üreten beta hücrelerinin çeşitli komponentlerine karşı otoantikolar bulunmaktadır. Tip 1B diyabet formunda ise beta hücre yıkımı olmakla beraber otoimmün yıkıma bağlı herhangi bir immünolojik delil yoktur. Tip 1A diyabet, Tip 1 DM' lilerin %90'ını, Tip 1B diyabet ise %10'unu oluşturmaktadır. Diğer yandan Tip 1 DM' nin bir alt grubu genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkan, yıllarca Tip 2 DM gibi seyreden, otoimmüitenin serolojik bulgularını gösteren ve sonunda insülin bağımlı olan formudur. Bu grup geç ortaya çıkan otoimmün diyabet ( "late-onset" veya "latent autoimmune diabetes in adults", LADA) olarak tanımlanır. Tip 2 DM' li vakaların %10-25'nin bu gruba girdiği bildirilmektedir (18).

### 2.2. Epidemiyoloji

Tip 1 DM çocukluk çağında görülen kronik hastalıklar içinde ilk sırayı almaktadır. Tip 1 DM insidansı yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsimlerle değişkenlik gösterir. Tip 1 DM tüm yaş gruplarında görülebilen bir hastalık olmasına rağmen daha çok çocukluk çağında (1-18 yaş) görülmektedir. İlk 6 ayda nadirdir. Başlangıç yaşı değişken olmakla beraber ilki 5-7 yaşında (okul çocukluğu döneminin başlaması ve enfeksiyöz ajanlarla temasın fazla olması), ikincisi pubertal dönemde (10-14 yaş) (gonadal steroidlerin, büyüme hormonu ve emosyonel stresin artması) olmak üzere görülme sıklığı artar (19,20). Tüm toplumlarda görülebilen bir hastalık olmakla beraber, insidansı gerek toplumlar arasında ve gerekse bir toplum içindeki genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile bölgesel farklılıklar göstermektedir (20,21). Türkiye'de

1996 yılında 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaş arası diyabet insidansı 2,52/100.000/yıl bulunmuştur (22). Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) diyabet sınıflaması Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 2.1. Diyabetin etiyolojik sınıflandırılması.

Diyabet türü	Etyolojisi
Tip 1 DM ( $\beta$ hücre hasarı)	Otoimmün İdiyopatik
Tip 2 DM (kombine insülin eksikliği ve insülin direnci)	Tipik Atipik
$\beta$ - hücre işlevinde genetik kusurlar	MODY sendromları Mitokondrial DNA kusurları Wolfram sendromu (DIDMOAD) Tiyamine cevaplı diyabetes mellitus
İlaçlar ve kimyasal ajanlara bağlı diyabet	Siklosporin, glukokortikoidler, L-asparaginaz, vakor, $\beta$ -adrenerjik blokanlar, diazoksit, $\alpha$ -interferon, nikotik asit vs.
Ekzokrin pankreas hastalıkları	Kistik fibrosis Travma-pankreatektomi Pankreatit-iyonize radyasyon Diğer
İnfeksiyonlar	Konjenital rubella, sitomegalovirüs, hemolitik-üremik sendrom
Tip 2 diyabet varyantları	<b>İnsülin etkisinde genetik kusurlar</b> Rabson-Mendelhall sendromu, Leprechaunism, lipoatrofik diyabet sendromları, tip-A insülin direnci-akantosis. <b>İnsülin etkisinde edinsel kusurlar</b> Endokrin tümörler (Cushing, feokromositoma), anti-insülin reseptör antikorları
İnsülin direnci/insülin eksikliği ile giden genetik sendromlar	Prader-Willi, Down, Turner, Klinefelter, Bardet-Biedel, Alström, Werner sendromu vs.
Gestasyonel diyabet	
Yenidoğan diyabeti	Geçici Kalıcı – Pankreas agenezisi, homozigot glukokinaz eksikliği

Tip 1 DM beyaz ırkta ve özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık görülmektedir. Tip 1 DM' nin ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar olmaktadır ve sonbahar ile kış aylarında diyabet en fazla görülmektedir. Erkek ve kızlar eşit olarak etkilenmektedir ve sosyoekonomik durum ile ilgili ilişki saptanmamıştır (23).

### 2.3 Etiyoloji ve Patogenez

Tip 1 DM etiyojisinde genetik yatkınlık, çevresel ve otoimmün faktörler rol almaktadır. Günümüz Tip 1 DM gelişim yaklaşımı, hücrel immüniteyi uyaran çevresel tetikleyicilere maruz kalan genetik olarak yatkın bireylerde Tip 1 DM' nin geliştiğidir.

**Genetik yatkınlık:** Yaklaşık %85 olguda Tip 1 DM etkilenen aile bireyi olmadan görülmesine karşın, Tip 1 DM ailevi yatkınlık vardır (25). Anne, baba veya kardeşlerde Tip 1 DM varsa, çocukta görülme sıklığı %2-6 arasında olmaktadır. Amerika ve Avrupa gibi toplumlarda Tip 1 DM gelişme sıklılığının %0,1-0,2 olduğu göz önüne alınırsa, ailede etkilenen birey varsa diğer kardeşlerde risk 10-40 kat artmaktadır. Tip 1 DM prevalansının farklı toplumlarda farklı seyretmesi, Tip 1 DM yatkınlığının genlerle ilişkisini ortaya koymaktadır (Finlilerde 1/100 iken Çinlilerde 1/10 000) (24).

Tip 1 DM hastalarının yaklaşık %95'i en az bir HLA-DR3 ve/veya DR4 alelini bulundurur. Genel toplumda %3 olan sıklığa kıyasla, hastaların yaklaşık %40'ı HLA-DR3 ve DR4 için heterozigottur (25). HLA-DR3 veya DR4'ten birinin kalıtımı Tip 1 DM gelişme riskini 2-3 kat artırırken, her ikisinin birden kalıtımı halinde rölatif risk 7-10 kat artmaktadır (26).

HLA DQ alelleri ile de Tip 1 DM arasında güçlü ilişki vardır. DQ alelleri içinde DR3 ilişkili DQA1\*0501 ve DQB1\*0201 ile DR4 ilişkili DQA1\*0301 ve DQB1\*0302 tip 1 diyabete en çok yatkınlık yaratan alellerdir (25). Koruyucu olan HLA molekülleri de vardır. DR2 ve DR5 tip 1 diyabete karşı korurlar (27). DR2 ile ilişkili HLA – DQB1\*0602 ise güçlü koruyucu olan bir aleldir. DQB1\*0602 koruyucu etkisi diğer DQA1 ve DQB1 alellerinin yarattığı yatkınlığa baskındır. HLA–DQ beta zincirinin 57. pozisyonunda homozigot aspartik asit yokluğu ve başka bir aminoasit olması Tip 1 DM gelişme riskini yaklaşık 100 kat artırmaktadır. Yine, DQ alfa zincirinin 52. pozisyonunda arjinin olması yatkınlığı artırmaktadır (26).

HLA dışı yatkınlıkta ise, HLA bölgesi (IDDM1) ile beraber IDDM2 loküsü Tip 1 DM genetik yatkınlığın %50-60'ından sorumlu olsa da, kalan %40-50 diğer genlerin (IDDM 3-18 gen bölgeleri ve sayıları giderek artan yeni genlerin) etkisiyle açıklanabilir. Bu durum Tip 1 DM poligenik yapısını ortaya koyar (26).

Sonuç olarak, Tip 1 DM oluşumunda birçok genin rolü vardır ve Tip 1 DM gelişenlerde bu genlere bağlı bir yatkınlık söz konusudur. Ancak genetik yatkınlığı olan herkeste diyabet oluşmamaktadır. Bunun en iyi örneği tek yumurta ikizleridir. Genetik yapısı aynı olan ikizlerden birinde Tip 1 DM varken diğerinde görülme olasılığı yalnızca %33-50'dir (25). Bu veri Tip 1 DM oluşumunu tetikleyen önemli başka faktörlerin varlığına işaret eder.

**Çevresel faktörler;** virüsler, bazı besin öğeleri ve gıda koruyucuları gibi çeşitli çevresel faktörler ile Tip 1 DM gelişimi ilişkilendirilmiştir. Ancak Tip 1 DM insidansının son 50 yılda birçok ülkede önemli ölçüde artmış olması çevredeki bu faktörlerin ve çevre ile genler arasındaki etkileşimin değişmekte olduğuna işaret eder (28). Tip 1 DM insidansının dünya çapındaki yükselişinde enfeksiyonlar, besinler, çevre kirliliğine yol açan maddeler, doğum öncesi ortam, barsak florasındaki değişim, vitamin D yetersizliği, coğrafi bölge, vücut kütleindeki değişiklikler ve insülin direncinde artışı içeren pek çok faktörün rol oynadığına ilişkin farklı hipotezler öne sürülmektedir (29).

**Otoimmünite;** Tip 1 DM pankreas beta hücrelerini seçici olarak yok eden hücre aracılı otoimmün sürecin sonucudur. Sitotoksik (CD8+) T hücreleri ve makrofajlar beta hücre nekrozundan sorumludur. Yardımcı (CD4+) T (Th1 ve Th2) hücreleride süreçte rol oynar. B hücreleri tarafından dört adacık otoantijenine karşı otoantikör üretilir. Bu otoantijenler tirozin fosfataz membran protein ailesinin üyesi insülinoma asosiyeye antijen-2 (IA2, ICA512), insülin otoantikoru (mikro IAA), glutamik asit dekarboksilaz 65 (GAD65) ve çinko taşıyıcısı-8'dir (zinc transporter 8 [ZnT8]). Otoantikörlerin erken aşamadaki varlığı B hücrelerinin immün olayların başlangıcında rol oynadığına işaret eder. CD4 ve CD8 T hücreleri Langerhans adacıklarını işgal eder ve beta hücrelerini imha ederler. T hücreleri beta hücre imhasının nihai uygulayıcılarıdır. Tip 1 DM gelişiminde ana mekanizma beta hücrelerinde aşırı ekspres olan MHC sınıf I molekülleri yoluyla etkinleşen CD8 T hücrelerinin beta hücrelerini yok etmesidir (30).

#### 2.4. Tip 1 Diyabetin Klinik Evreleri

Tip 1 DM genel olarak değerlendirildiğinde beş *gelişim* evresi (genetik yatkınlık, çeşitli faktörlerin devreye girerek otoimmün olayları başlatması, aktif immünite evresi, glukoz ile uyarılan ilk faz insülin sekresyonunun zayıflaması ve belirgin diyabet dönemi) ile beş *klinik* evreye (preklinik evre, erken klinik evre, remisyon evresi, klinik evre ve komplikasyonlu evre) ayrılır (31). Genetik olarak yatkın bireylerde çevresel faktörlerin beta hücrelerine karşı otoimmün aktivasyonu tetiklemesinden klinik semptomlar ortaya çıkıncaya kadar geçen süre preklinik evre olarak adlandırılmaktadır. Bu evredeki bireyin herhangi bir yakınması yoktur. Bu evre asemptomatiktir. Preklinik evrede tanı için önemli kriterler; genetik riskin varlığı, humoral otoimmüitenin belirteçlerinin olması ve intravenöz glukozla uyarılmış erken faz insülin salgısının bozulmuş olmasıdır. Beta hücrelerine yönelik dolaşımdaki antikolar, Tip 1 DM' nin asemptomatik olduğu preklinik evrede saptanabilir (32-33). Preklinik evrede antikor pozitifliği (özellikle ICA, GAD65 veya IA-2) kişinin ciddi olarak Tip 1 DM adayı olduğunu göstermektedir. Birden fazla antikor pozitifliği ve birinci faz insülin sekresyonu bozukluğu olan bireylerde Tip 1 DM gelişme riski yaklaşık %90'dır. Preklinik evre çocukluk çağında kısa süreli iken ileri yaşlar da aylarca hatta yıllarca sürebilir. Günümüzde preklinik evre olarak kabul edilen ve diyabet için yüksek risk altında bulunan bireylerde, bu süreci durdurabilecek bir tedavi bulunmamaktadır (34).

Erken klinik evre hiperglisemi, idrarda glukoz varlığı ve klinik semptomların başladığı ancak beta hücre rezervinin bir miktar olduğu evredir. En sık görülen semptomlar noktüri, susama, çok idrara çıkma, kilo kaybı, yorgunluk ve çok yemek yemidir. Bu dönemde araya giren faktörlere bağlı olarak diyabetik ketoasidoz gelişebilir. Klinik başlangıç Tip 1 DM çocukluk döneminde genellikle gürültülü bir klinik ile seyretmekte iken, ileri yaşlarda çok yavaş bir şekilde ortaya çıkabilmektedir.

Remisyon evresi Tip 1 DM' nin tanı ve tedavisi sonrasında bazı hastalarda görülen ekzojen insülin ihtiyacının azaldığı ve hastanın endojen insülini ile kan şekerini regüle ettiği evredir. Balayı dönemi olarak bilinen bu evrede beta hücreleri üzerinde otoimmünite sonucu ortaya çıkan yıkımın ve glukozun toksik etkisinin kalkması sonrasında, beta hücrelerinde görülen rejenerasyon ile endojen insülinin

yeterli hale gelmesi söz konusudur. Bu dönem, diyabetin ortaya çıktığı yaş ne kadar erken ise o kadar kısa ve ne kadar geç ise o kadar uzun sürebilir. Genellikle iki hafta ile birkaç yıla kadar uzayabilir. Remisyon süreci yeni bir otoimmün atak başlaması sonrasında sonlanır ve hasta artık mutlak insülin almak zorundadır (32,33).

Klinik evre, semptomların tam olarak yerleştiği ve beta hücre rezervinin çok azaldığı evredir. İnsülin ve c-peptit düzeyleri çok azalmıştır. Bu evrede genelde otoantikörler azalır. Bu evre de hiperglisemi, ketoasidoz veya hipoglisemi atakları görülebilir. Ayrıca bu evre kronik komplikasyonların artık yavaş yavaş başladığı ancak asemptomatik olduğu evredir (32,33).

İleri klinik komplikasyonlu evre, kronik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların ortaya çıktığı evredir. Gün içerisinde hiperglisemi ve hipoglisemi atakları görülebilir. Hastaların yoğun insülin tedavisi almaları gereken bir evredir (32,33).

## 2.5. Tip 1 Diyabetin Tanısı

Tip 1 DM' nin tanısı klasik semptomlar ve biyokimyasal bulgularla konulur. Tip 1 DM' de semptomlar akutur ve hipergliseminin başlamasından kısa bir süre sonra (genellikle dört haftadan kısa sürer) tanı konulmaktadır. Tip 1 DM uzun sayılabilecek preklinik evre sonrası beta hücre rezervinin %20'den daha az kalması sonrası aniden ortaya çıkar. En tipik şekli; 10-12 yaşlarında zayıf bir çocukta ani kilo kaybıyla birlikte idrar miktarında artış (poliüri), özellikle geceleri birkaç kez idrara kalkma (noktüri) ve çok su içme (polidipsi) şikâyetleri ile başlar. Bu semptomlara günün ilerleyen saatlerinde daha belirgin olan yorgunluk eklenir. İştah genelde iyidir, hatta artabilir (35,36,37).

## 2.6. Tip 1 Diyabette Semptom ve Bulgular

a. Hiperglisemi ve osmotik diürece bağlı semptomlar:

- Poliüri, noktüri
- Susama hissi artışı, polidipsi
- Görme bozukluğu
- Dehidratasyon, halsizlik, yorgunluk, uyku hali

b. İnsülin eksikliğinin semptom ve bulguları

- Hiperglisemi ve glikozüri

- Aşırı yorgunluk
- Kas erimesi
- Kilo alamama veya kilo kaybı
- Ketoasidoz

**c. Enfeksiyonlara yatkınlığa bağlı semptom ve bulgular**

- Tekrarlayan cilt enfeksiyonları
- Tekrarlayan genital enfeksiyonlar ve kaşıntı

**d. Kalori eksikliğine bağlı semptom ve bulgular**

- İştah artışı
- Kilo kaybı

## **2.7. Diyabetes Mellitusun Tanı Kriterleri**

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2011, Tip 1 DM tanı kriterleri;

**a.** Diyabet semptomlarının varlığında rastgele bakılan plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'den yüksek olması (klasik diyabet semptomları poliüri, polidipsi, polifaji ve açıklanamayan kilo kaybı).

**b.** Açlık kan şekerinin 126 mg/dl'den yüksek olması (en az 8, en fazla 14 saat açlık olmalıdır ve mutlaka bir kez daha kontrol edilmelidir).

**c.** 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testinde 2. saat kan şekerinin 200 mg/dl'den yüksek olması (OGTT yapılacaksa 3 günlük karbonhidrattan zengin bir diyetten sonra gece açlığını takiben 1,75 g/kg – maksimum 75 g- glukoz 200-300 ml su içinde eritilerek içirilir. Sıfır, bir ve ikinci saat kan şekerlerine bakılır).

**d.** HbA1c  $\geq$  %6.5 olması

Ciddi semptomları olan çocuklarda ve gençlerde rastgele bakılan plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'den yüksek olması ile diyabet tanısı konulur. Ayrıca açlık kan şekerinin 126 mg/dl'den yüksek (mutlaka doğru olduğundan emin olmak için en az bir kez başka bir gün tekrar edilmelidir), HbA1c'nin de %6,5'den yüksek olması diyabet tanısını koydurur. İnsülin ve c-peptit düzeylerinin çok düşük olması Tip 1 DM tanısını destekler. Eğer şüpheli bir durum varsa otoantikör düzeyleri ayırıcı tanı açısından yardımcı olabilir.

## 2.8. Tedavi

Tip 1 DM' li olguların tedavi ve takibinde önemli olan basamaklar; beslenme, egzersiz, insülin ve eğitimidir.

### 2.8.1. Tip 1 Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tedavinin önemli bir bileşenidir ve tek başına 3-6 aylık bir sürede hastaların HbA1c düzeylerinde %0,25-2, LDL kolesterol düzeylerinde ise 15-25 mg/dl' lik düşüşler sağlayabilmektedir (39,40). Amaç çocuğun yaşı, cinsi, ağırlığı, beslenme alışkanlıkları ve aktivitesine uygun bir beslenme ile optimal büyüme ve gelişmeyi sağlamak, ideal vücut ağırlığını korumak, obeziteden kaçınmak, hipo-hiperglisemi ve kronik komplikasyonları önlemek ve çocuğun yaşam kalitesini yükseltmektir. Enerjinin %50-60'ı karbohidratlardan, %30'u yağ ve %10-20'si proteinden sağlanmalıdır.

Diyabette karbohidrat kısıtlaması yapılmazken (ADA tarafından günlük alınan karbohidrat miktarının 130 g/gün altında olmaması gerektiği belirtilmiştir), karbohidratların %70'nin nişasta gibi kompleks karbohidratlardan olması, rafine şekerlerde bulunan glukoz gibi monosakkaritlerin hızla emilerek kan şekerini ani yükseltmesi nedeniyle tercih edilmemesi istenmektedir. Lifli besinler postprandial glukoz düzeyini düşürdüğünden beslenmede bunlara yer verilmelidir. ADA tarafından günlük enerji ihtiyacının yağdan karşılanan miktarının maksimum %7 kadarının doymuş yağ asitlerinden karşılanması önerilmektedir (40,41). Trans-yağların tüketilmesi mümkün olduğunca kısıtlanmalı ve günlük alınan total kolesterol miktarı 200 mg/gün'ü geçmemelidir (42). Günlük alınan enerjinin %20'den fazlası proteinlerden karşılanmadıkça özellikle renal komplikasyonlar açısından bir risk artışı izlenmemektedir. Özellikle nefropatisi olan hastalarda yüksek protein içerikli öğünlerden kaçınılmalıdır. Alınan protein miktarı kadar proteinin kalitesi de önemlidir. Esansiyel aminoasit içeriği zengin hayvansal protein tüketimi, özellikle büyüme gelişme çağındaki hasta grubunda, alınan günlük proteinin en az %50'si olacak şekilde olmalıdır.

Diyabetiklerde öğün sayısı üç ana ve üç ara öğün olarak düzenlenir. Toplam kalorisinin %20'si sabah, %20'si öğle ve %30'u akşam yemeğinde, ara öğünler sabah- öğle arası, akşamüstü ve gece yatmadan önce kalorisinin %10'u şeklinde verilir. Kullanılan insülin tipine göre ara öğünlerdeki kalori miktarı değiştirilebilir (40).



### 2.8.2. Tip 1 Diyabette Fizik Aktivite ve Egzersiz

Amerikan Diyabet Birliği mikro ve makrovasküler komplikasyonları olmayan Tip 1 DM hastalarının yarışmalı sporlar dahil tüm sporları yapabileceklerini bildirmektedir. Tip 1 DM' li olgularda yapılan çalışmalarda egzersiz insülin gereksinimini %5-55 oranında azalttığı saptanmıştır. Ancak egzersiz sonrası oluşan hiperglisemi bu etkinin HbA1c üzerine olumlu yansımaları engeller (43). Egzersiz insülin duyarlılığını %23 civarında artırmaktadır ve cilt kan akımını artırarak insülin emilimini artırır. Özellikle bisiklete binmek, hafif yürüyüş, hafif orta yoğunlukta koşma önerilen spor aktiviteleridir. Kan şekeri 250 mg/dl'nin üzerinde ve idrarda +/++ ketonüri varsa ya da kan şekeri 300 mg/dl'nin üzerinde ve kan şekeri 80 mg/dl'nin altında ise egzersiz yapılmamalıdır (44).

### 2.8.3. Tip 1 Diyabette İnsülin Tedavisi

Tip 1 DM tedavisinde metabolik kontrolün sağlanabilmesi için insülin verilmesi zorunludur. Hipoglisemiye sebep olmaksızın sıkı glisemik kontrol, kullanılan insülinin, fizyolojik insülin sekresyonunu taklit etmesi ile sağlanabilir (45). Sağlıklı bireylerde insülin, bazal ve uyarılmış olarak iki şekilde salınır. Bazal insülin; açlıkta ve gece boyunca salınır. Hepatik glikojenoliz, ketogenezis ve glukoneogenezi inhibe eder. Total insülin salgısının yaklaşık %40'ını oluşturur. Uyarılmış insülin sekresyonu yemek alımı sonucu kan şekeri 80-100 mg/dl üstüne çıktığı zaman, öğünlerin hemen öncesinden 30 dakika sonrasına kadar gerçekleşir ve 2-4 saat içinde serum insülin konsantrasyonları bazal düzeye düşer (46).

**İnsülin tipleri;** rekombinant DNA tekniği ile üretilen insülinler (insan insülinleri) kısa ve orta etkilidir. Aminoasit diziliminde yapılan bazı değişiklikler sonucu oluşturulan analog insülinler ise hızlı ve uzun etkilidir.

Regüler insülin rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak yapılan ilk insülinlerdir (47,48). Etkinin yavaş başlangıçlı olması nedeniyle hastaların, insülin enjeksiyonunu yemeklerden 30 dakika önce yapmaları gerekmektedir (49,50). Klinik kullanımda orta etkili insülin NPH (nötral protamin Hagedorn) insülinidir. NPH insülin etki profili nedeni ile bazal insülin gereksinimini karşılamak için günde 1-2 kez kullanılmaktadır (47). Hızlı etkili insülin analoglarının (lispro, aspart, glulisin) etki profili fizyolojik postprandial insülin sekresyonuna benzemektedir. Öğünlerden hemen önce uygulanabiliyor olmaları hasta uyumunu artırmaktadır. Uzun etkili

insülin analogları (glarjin, detemir) pik etkilerinin olmaması ve etki sürelerinin 24 saate yakın sürmesi nedeni ile bazal insülin ihtiyacını karşılamak için yaygın olarak kullanılmaktalar (51).

İnsülin tedavi rejiminde asıl amaç, bazal gereksinimi bir gün boyunca karşılayacak bazal insülin ve postprandial normal kan şekeri düzeylerini karşılayabilmek için bolus insülin uygulanmasıdır. Bebeklerde ve prepubertal çocuklarda günlük insülin dozları 0,5-1 Ü/kg/gün iken puberte döneminde 1,5-2 Ü/kg/gün'e çıkmaktadır. Balayı döneminde ise 0,5 Ü/kg/gün'e kadar azalabilmektedir (52). Her çocuk ve ergen için doğru doz hipoglisemi olmaksızın iyi metabolik kontrol ve yeterli büyümenin sağlayan dozdur. Tip 1 DM insülin tedavisi geleneksel ve yoğun (bazal-bolus) olarak özetlenebilir. Geleneksel insülin tedavisi, günlük tek veya iki enjeksiyon uygulaması şeklinde yapılan ve fizyolojik olmayan tedavi rejimleridir. Genellikle regüler veya hızlı etkili insülinler NPH insülin ile kombine edilip uygulanır. Yoğun insülin tedavisinde günde üç veya daha fazla insülin uygulanması ya da sürekli insülin infüzyonu yapılır. Tip 1 DM tedavisinde bazal-bolus tedavi rejimi altın standarttır. Bazal doz total insülin dozunun %40-50'sini oluşturur. Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması (DCCT) ile de yoğun insülin tedavisinin iyi metabolik kontrol sağlamanın yanı sıra uzun dönem diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarını belirgin oranda azalttığı ortaya konmuştur.

## **2.9. Diyabet Hastasının Takibinde HbA1c**

Glikolize hemoglobin “nonenzimatik” olarak glukoz kalıntısı ilave edilmiş hemoglobini tanımlar. Kan glukoz düzeyindeki artışa paralel olarak hemoglobin glikozillenmesi artar. Oluşan glikolize hemoglobin oksijen transport işlevini gerçekleştiremez. Bu yüzden diyabetik hastalarda artan glikozillenme diyabetik komplikasyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Eritrosit yarı ömrünün 120 gün olmasından dolayı son 3-4 aylık glisemi kontrolünü yansıtır. HbA1c düzeyindeki %1'lik artış kan glukoz düzeyinde ortalama 35 mg/dl değişiklik anlamını taşır. ISPAD 2011, diyabet tedavisinde HbA1c için hedef düzeyi <%7.5 mg/dl önermektedir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. HbA1c düzeylerinin hedef değerleri (ISPAD 2011).

HbA1c değeri	Kontrol
< % 6.05	non-diyabetik
% 6.06 -7.4	iyi
% 7.5 - 9	orta
% 9'un üzeri	Kötü

## 2.10. Diyabetin Komplikasyonları

Tip 1 DM' de mortalite ve morbidite, akut metabolik bozulmadan ve retinopati, nefropati, nöropati, iskemik kalp hastalığı ve ekstremitelerde gangrenöz arteriyel obstrüksiyon ile sonuçlanan küçük ve büyük damarları etkileyen uzun dönem komplikasyonlardan kaynaklanır (53).

### 2.10.1. Akut Metabolik Komplikasyonlar

Diyabetik ketoasidoz,  
Laktik asidoz,  
Hipoglisemi.

### 2.10.2. Kronik Komplikasyonlar

Spesifik kronik komplikasyonlar: diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati.

Nonspesifik kronik komplikasyonlar: İnfeksiyonlar, makrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, safra kesesi patolojileri, palmar fasya kontraktürü.

İnsülinin keşfinden sonra Tip 1 DM hastalığı kronik bir hastalık olmuş ve sonrasındaki gelişmeler ile diyabette yaşam süreleri artmıştır. Bu durum mikrovasküler, makrovasküler ve diğer komplikasyonların daha fazla görülmesine neden olmuştur. Günümüzde diyabet, batı toplumlarında edinsel körlüğün en sık nedeni olup, diyaliz ve böbrek transplantasyonları için en sık endikasyondur (54,55). Retinopati ve nefropati başlıca mikrovasküler komplikasyonlardır.

Retinopati; Tip 1 DM'de en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur. Püberte diyabetik retinopati gelişiminde başlıca rol oynamaktadır. Pübertesi başlamış

çocuklarda diyabet süresi aynı olan ancak pubertesi başlamayan çocuklara göre diyabetik retinopati gelişme sıklığı 4,8 kat fazladır (56). Başlangıç döneminde belirti vermediğinden görme kusuru ortaya çıkmadan önce düzenli kontroller yaptırılmalıdır (57).

Nefropati; diyabetik nefropati ve son dönem böbrek yetmezliği Tip 1 DM'li genç erişkinlerde önde gelen ölüm nedenlerindedir. Renal tutulumun en erken belirtisi glomerül filtrasyon hızı ve böbrek büyüklüğünde artıştır. Diyabetli çocukların çoğunda tanıdan 10 yıl sonra glomerül filtrasyon hızı ve renal plazma akımında artış bulunur. Renal hiperfiltrasyon sonucunda albumin (mikroalbuminüri) ve eser elementlerin atılımı artar. Diyabetli hastalar yılda en az bir kez mikroalbuminüri için taranmalıdır. Birbirini izleyen üç idrar örneğinden en az ikisinde; gece boyu toplanan idrarda 20-200 mcg/dk, 24 saatlik idrarda 30-300 mg veya erken sabah idrarında 30-300 mg/L olması mikroalbuminüri olarak tanımlanır. Bir başka tanımla ise albumin/kreatinin oranı spot idrarda (sabah ilk idrarı) 2,5-25 mg/mmol (erkeklerde), 3,5-25 mg/mmol (kadında) ölçülmesi mikroalbuminüri olarak değerlendirilir. Sabah idrarında protein > 500mg/gün veya 300 mg/L saptanması persistan mikroalbuminüri olarak değerlendirilir ve ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri proteinürinin ilerlemesini engelleyebilir (ISPAD 2011).

Nöropati; çocuk ve adolesanda otonom nöropati bulgularının tespiti zordur. Ancak kan basıncında postural değişiklikler ve kalp hızında değişmelerin gösterilmesi otonom nöropatiyi ortaya çıkarabilir (57).

### **2.11. Kötü Kontrollü Diyabetik Hastalarda Eser Elementlerin Hücre Düzeyindeki Etkileri**

Canlı organizmada son derece düşük miktarlarda bulunması nedeniyle "**eser element**" adını alan on üç biyoelementten demir, manganez, kobalt, bakır, çinko, molibden, vanadyum, krom ve kalay metal flor, silisyum, selenyum ve iyot ametal özelliktedir. Bu elementlerin organizma için son derece önemli işlevleri vardır.

Diyabet hastalarında kronik komplikasyonların çoğu kötü kontrollü ve kronik hiperglisemisi olan hastalarda görülmektedir. Komplikasyon oluş mekanizmalarının altında yatan farklı birçok biyokimyasal mekanizmanın üzerinde durulmaktadır

(non-enzimatik glikozilleşme, oksidatif stres artışı, poliol yolunun ve protein kinaz yolunun aktifleşmesi vb.) (58,59).

Oksidatif stres, diyabet ve diyabetin kronik komplikasyonlarının patogeneğinde önemli görev alır. Enzimatik olmayan glikozilasyon, otooksidatif glikozilasyon, sorbitol yolu aktivitesi, antioksidan savunma sistemindeki çeşitli değişiklikler, hipoksi gibi nedenler diyabette oksidatif stresi artıran mekanizmalardır. Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Bu tip maddeler, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler (8). Diyabette serbest radikal oluşumunun arttığı ve radikal bağlayıcı sistemlerde azalma olduğu ileri sürülerek, diyabetiklerin antioksidanlara daha çok ihtiyaç gösterebileceği savunulmuştur (9,10). Metabolik stres sonucunda diyabetin komplikasyonları oluşmakta ve bu metabolik stres oksidatif olayların artmasına neden olmaktadır.

Reaktif oksijen türevlerinin vücutta meydana getirdiği hasarları önlemek üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine “antioksidan savunma sistemleri” adı verilir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar doğal (endojen) ve eksojen kaynaklı antioksidanlar veya enzimatik olan ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar (8). Enzim kaynaklı antioksidanlara örnek olarak mitokondrial sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon-S transferaz, hidroperoksidaz sayılabilir. Enzim olmayanların başında lipid fazda yeralan  $\alpha$ -tokoferol (E vitamini),  $\beta$ -karoten ve suda çözünenler ise askorbik asit (C vitamini), melatonin, sistein, seruloplazmin, hemoglobin, bilirubin v.b sayılabilir (8,12,15). Süperoksit radikalleri enzimatik dismutasyonla temizlenirken, antioksidan olarak bilinen fakat enzim olmayan bileşikler de organizmada oksijen radikallerinin temizlenmesini sağlarlar. Bu kimyasal bileşiklerin en önemlileri A, E ve C vitaminleridir (16).

Magnezyum, Zn ve Cu hayati önem taşıyan 13 mineralden olup, fonksiyonlarının yanı sıra antioksidan özellikleri vardır.

### 2.11.1. Magnezyum (Mg)

Başlıca toprakta ve deniz suyunda bulunur. Deniz ürünleri, fındık, tahıl, yeşil lifli sebzeler ve et Mg içeren gıda ürünleridir. Magnezyum bitki dünyasının demiridir ve klorofil yapısına girer. Hayvansal gübrelerdeki potasyum ve fosforun bitkiler tarafından kullanımı Mg' yi tüketir ve bu da bitkilerin Mg alım kabiliyetini değiştirir. Yiyeceklerde bulunmayan Mg derin kuyu sularından sağlanır, fakat içme suyu kaynakları olan yüzey suları Mg' den fakirdir. Kızartma, kaynatma ve buğulama aşırı ısıya bağlı olarak sudaki Mg' yi azaltır (60).

Magnezyumun vücuttaki konsantrasyonu gastrointestinal sistemden emilim, böbreklerden reabsorbsiyon ve ekskresyon ile düzenlenir. İntestinal sistemden absorpsiyonu etkileyen faktörler net olmamakla beraber parathormon (PTH) ve D vitamini aktif metaboliti olan 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> emilimi artırır. İntestinal sistemden emilim miktarının ana belirleyicisi diyet ile alınan Mg miktarıdır. Gastrointestinal sistemden Mg emilimi çocuklarda 120-300 mg/gün iken, erişkin bir kişide 168-720 mg/gün arasında gerçekleşir. Böbrek, Mg homeostasisinde ana rol oynayan organdır. Glomerüler filtrasyona uğrayan Mg'nin %95'i geri emilir. %40'ı proksimal kıvrımlı ve düz tubuluslardan geri emilir. Proksimal tubulustan magnezyum emilimi sodyum ve su emilimini izleyerek pasif mekanizma ile gerçekleşir. Proksimal tübüler Mg emilimine lümen Mg konsantrasyonunun da etkisi vardır. %50'si Henle kulpunun çıkan kolunun kalın kısmından geri emilir. Bu bölgeden emilimi Na-K-2Cl transporter tarafından gerçekleştirilen pozitif lümen potansiyeli ile gerçekleştirilir. %5'i distal kıvrımlı tubuluslardan emilir. Çok az Mg emilimi nefronun daha distal segmentleri tarafından gerçekleştirilir (62).

**Magnezyum emilimini etkileyen faktörler:** sodyum klorür infüzyonu ile ekstrasellüler sıvı volümünde genişleme Mg reabsorbsiyonunu azaltır, idrar ile Mg atılımı artar. Hipermagnezemi idrar ile Mg atılımını artırır, hipomagnezemide azalır. Kanda fosfatın azalması Henle kulpunun çıkan kolunun kalın kısmında reabsorbsiyonun azalmasına ve ciddi hipomagnezemiye yol açar. Hiperkalsemi proksimal tubulustan ve Henle kulpunun çıkan kolunun kalın segmentinden Mg reabsorbsiyonunun azaltır. Hipokalsemi ise Mg reabsorbsiyonunu artırır. Metabolik alkalozis idrar ile Mg atılımının azalmasına neden olur. Distal tubulustan Mg reabsorbsiyonu direkt olarak lümen bikarbonat seviyesi ile ilişkilidir. Parathormon

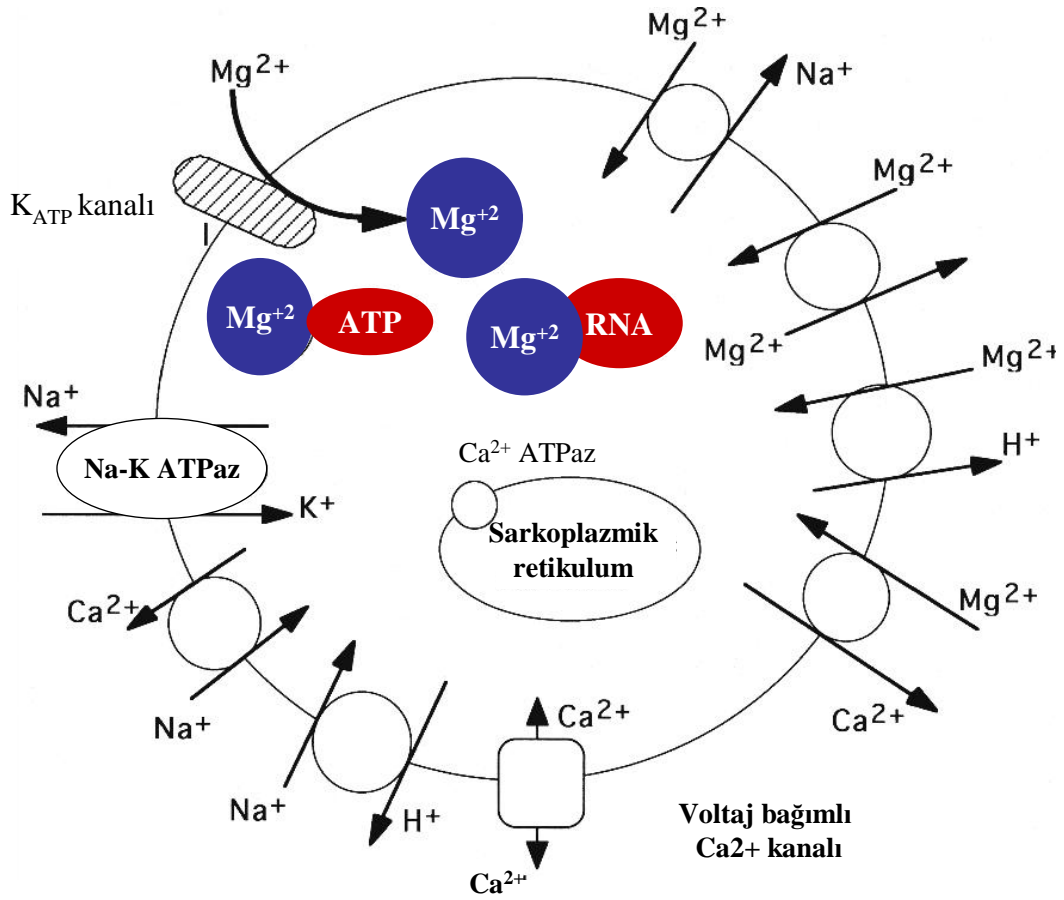
Mg reabsorbsiyonunu artırır. Diğer taraftan PTH salınımına bağlı gelişen hiperkalsemi Mg reabsorbsiyonunu azaltır. Loop diüretikleri Mg atılımını önemli ölçüde artırırken, tiazidler ise minimal artırır. Aminoglikozid antibiyotikler, sisplatin ve siklosporin Henle kulpunun çıkan kolunun kalın kısmında Mg reabsorbsiyonunu inhibe ederek idrar ile Mg atılımını artırır. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda idrar ile Mg atılımı azalır. Böbrek fonksiyonlarının bozuk olduğu durumlarda diyet ile alınan Mg bile hipermagnezemi yapabilir. Böbrek yetmezliği olanlarda Mg içeren antiasidlerin ve katartiklerin kullanımından kaçınılmalıdır (61).

**Magnezyumun vücutta dağılımı ve fizyolojik fonksiyonları:** insan vücudunda dördüncü (70 kg'lık bir insanda 2000 mEq), intrasellüler alanda ise potasyumdan sonra ikinci sırada bulunan elementtir. Ana deposu kemikler olup, %60'ı burada kalsiyum (Ca) ve fosfatla beraber bulunur. Mg kemikte hidroksiapatit kristalinin yapısında değil daha çok yüzeyinde bulunur. Mg' nin asıl fonksiyonu kemiklerde değil, %40'ının (intrasellüler Mg) bulunduğu kan ve kas sistemlerindedir. İntrasellüler magnezyumun %20-30'u intrasellüler alan ile ekstrasellüler arasında değiştirilebilir, geriye kalan ise proteinlere bağlıdır. Total serum Mg' sinin %30'u proteinlere bağlı, %55'i iyonize, %15'i kompleks yapıdadır. İyonize ve kompleks yapıda bulunan fraksiyonları filtrasyona uğrar. Serbest Mg konsantrasyonu pH tarafından belirlenip, pH' da düşme iyonize Mg konsantrasyonunu artırır (61). Magnezyum adenozin trifosfat (ATP) ihtiva eden üç binden fazla enzimin, özellikle de fosfat transferi yapan enzimlerin kofaktörü olarak görev alır. Magnezyum bağımlı enzim sistemlerinden bir tanesi, hücre membranları arasındaki elektriksel gradienti düzenleyen membran pompasıdır (Na-K ATPaz). Bu nedenle Mg, elektriksel olarak uyarılabilen dokuların aktivitesinde önemli rol oynar (63). Magnezyum kardiyak kontraktilite ve periferik vasküler tonusun devamlılığının sağlanmasında önemli rolü olan düz kas hücrelerindeki kalsiyum hareketini (kalsiyum-ATPaz) de düzenler. Bu iki pompada gradiyent farkına karşı hareket ettikleri için faaliyetleri için ATP'ye ihtiyaç duyarlar. ATP ancak ortamda Mg iyonu varlığında hidrolize uğrayarak pompalar için gerekli olan enerjiyi sağlar. Böylece Mg vücuttaki kalsiyum ve potasyumun akibetini de belirler (Şekil 2.1) (144).

Magnezyum eksikliğinde potasyum ve kalsiyum idrarla kaybedilir. Kalsiyum yumuşak dokularda (böbrekler, arterler, eklemler, beyin) birikir (64). Sinirsel uyarıların iletiminde önemli rol oynayan tiyamin pirofosfat kofaktör aktivitesi için Mg gereklidir. Tiyamin pirofosfatın makromoleküler yapısını stabilize eder. Magnezyum, hormonların (insülin, tiroid, östrojen, testosteron, DHEA), nörotransmitterlerin (dopamin, katekolamin, serotonin, GABA), mineral ve elektrolitlerin fonksiyonlarında rol oynar. Hücre membran potansiyelini değiştirerek birçok hormonun, gıdanın ve nörotransmitterin alımını kontrol eder. “Paracellin-1” isimli bir gendeki mutasyonlar sonucu idrarla  $Mg^{++}$  ve Ca kaybedilir, çünkü paracellin-1  $Ca^{++}$  ve  $Mg^{++}$ ’nin böbreklerdeki pasif reabsorbsiyonunu düzenler. Magnezyum hücreyi alüminyum, nikel, kadmiyum, civa ve kurşundan da korur (63).

**Magnezyum eksikliği nedenleri;** genellikle yetersiz alıma (az ve düzensiz yemek yeme alışkanlığı, dengesiz beslenme, rejimler ve hazır yiyecekler, düşük miktarda Mg taşıyan suların içilmesi), artan gereksinime (büyüme, hamilelik, emzirme, yoğun zihinsel faaliyetler, fiziksel ve mental stres, alkol tüketimi, fosfatlarca zengin beslenme, yüksek tuzlu beslenme, Mg atılmasına neden olan ilaçların kullanılması), renal ve intestinal absorbsiyon bozukluğuna (kronik ishal, malabsorbsiyon durumları, ince barsak rezeksiyonu), artan atılıma (kronik alkolizm, DM, poliüri, laksatif kullanımı) bağlıdır. Yüksek karbonhidratlı ve yüksek yağlı diyet, tıpkı fiziksel ve mental strese olduğu gibi, Mg ihtiyacını artırır. Diüretik tedavileri ve insülin de vücut Mg’ini tüketir





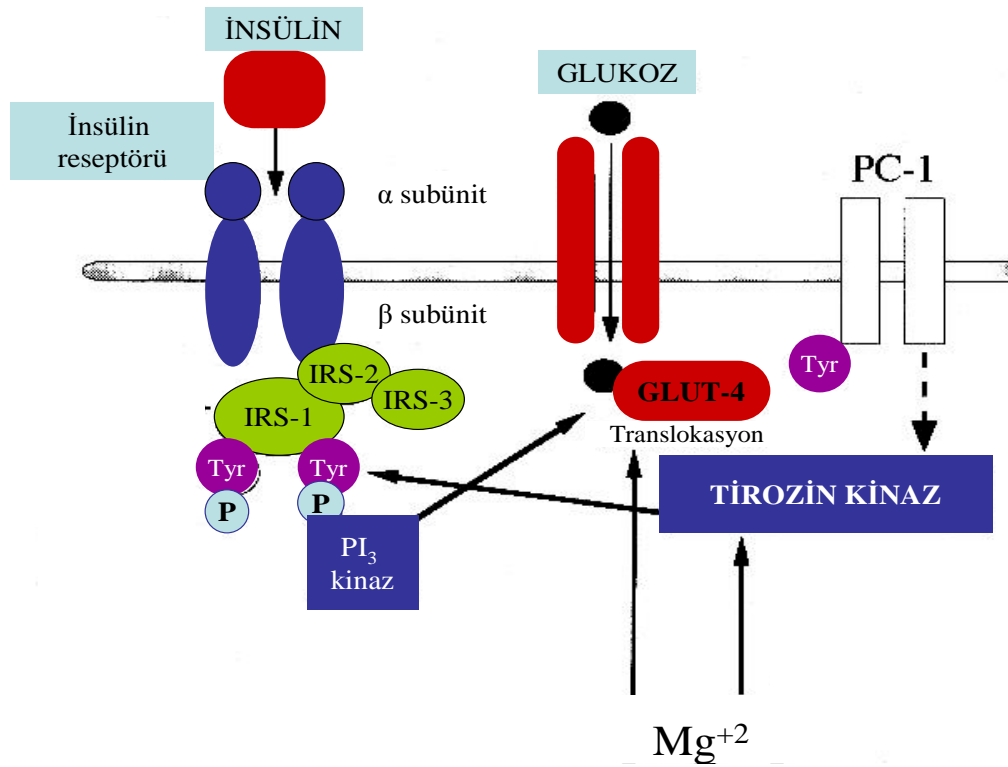
Şekil 2.1. İntrasellüler Mg düzeylerini etkileyen iyon transport mekanizmaları.

**Magnezyum eksikliğinin klinik belirtileri;** anoreksi, bulantı, kusma, letarji, zayıflık, kişilik değişimi, tetani (örneğin, pozitif Chvostek veya Trousseau belirtisi veya spontan karpopedal spazm), tremor ve kas fasikülasyonları olabilir. Nörolojik belirtiler; özellikle tetani, hipokalsemi ve hipokalemi oluşumu ile bağlantılıdır. Deneysel olarak gözlenmese de, şiddetli hipomagnezemi çocuklarda generalize tonik klonik nöbetler oluşturabilir. Açıklanamayan hipokalsemi ve hipokalemi Mg eksikliği olabileceğini akla getirmelidir (65).

Magnezyum eksikliğine bağlı bozukluklar komplekstir ve genellikle çok yönlü metabolik ve nutrisyonel rahatsızlıklara eşlik ederler. Düşük Mg seviyelerinin beyinde ağır metallerin birikmesine neden olarak Parkinson, Multipl Skleroz ve Alzheimer hastalıklarına yol açtığına dair deliller vardır (65,66).

Çocuklarda ve yenidoğanlarda hipomagnezeminin klinik etkileri araştırıldığında yenidoğanlarda sıklıkla rastlanan klinik bulgular diare (% 21.8), prematüre doğumlar (%12.8), neonatal hepatitler (%10.6), respiratuar distres sendromu (%2.7); çocuklarda ise nöbet (%16), renal hastalıklar (%13.8), metabolik asidoz (%9.6), idiyopatik apne (%7.4), taşikardi (%5.3) olarak tespit edilmiştir (67). Magnezyum hem kalsiyum kanal blokeri hem de NMDA reseptör antagonisti olarak görev almaktadır. Magnezyum sülfat (MgSO<sub>4</sub>)'ın iskemik ve travma nedeniyle oluşan nöronal hasarı önlediği gösterilmiştir. Deneysel omurilik iskemisinden sonra da Mg tedavisi nörolojik disfonksiyonu iyileştirmiştir. Mg'nin nöroprotektif etkisi, kan akımının artışı vazodilatasyon yaparak sağlaması, hücre içi Ca birikimini önleyerek hücre ölümünü önlemesi ve hiperglisemik etkisiyle, nöronları koruması ile açıklanmaktadır (67,68).

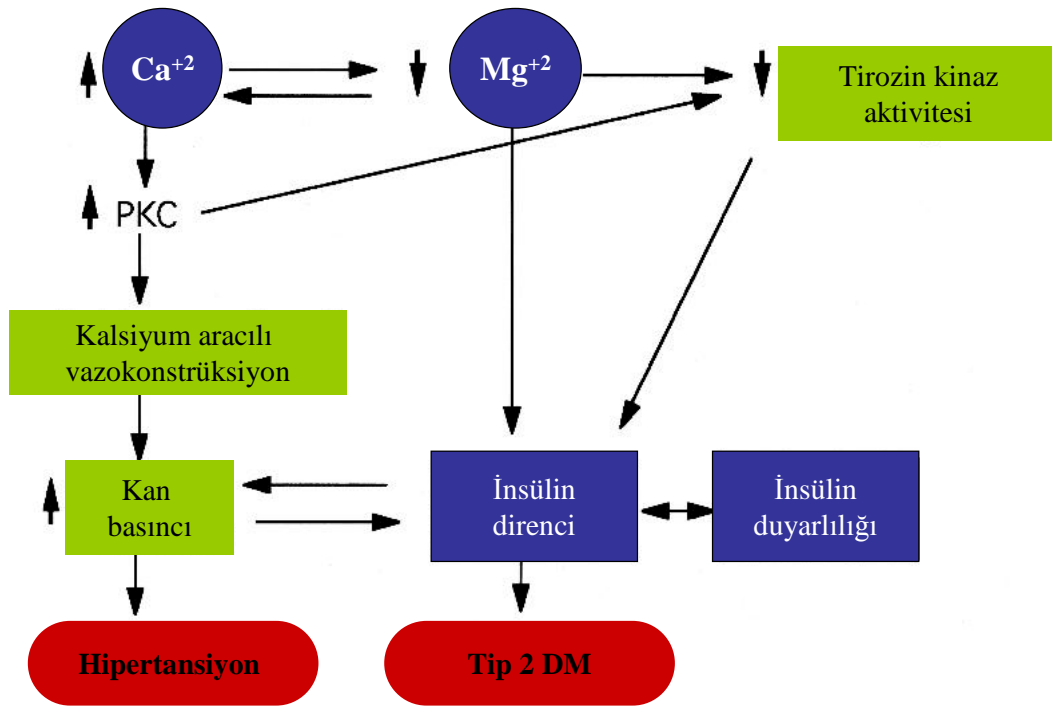
**Diyabet, insülin ve magnezyum etkileşimi;** Mg glukoz metabolizmasının birçok basamağında rol alır. Hepatosit membranından glukoz alımında kofaktör ve hepatosit mitokondriyal fonksiyonlarında düzenleyici rol oynar. Glukozun anaerobik fosforilasyonunda birçok enzimi katalizler ve yüksek enerjili fosfat bileşiklerinden enerji transferi yapan sitrik asit siklusunda (oksidatif dekarboksilasyon) düzenleyici rol oynar. Magnezyum pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımında, insülin reseptör sayılarının artırılmasında etkindir (Şekil 2.2) (144).



IRS: insülin reseptör substrat, PI<sub>3</sub> kinaz: phosphoinositide-3 kinaz, Tyr: tirozin, GLUT-4: glukoz transporter 4, PC-1: plazma hücre membran glikoproteini 1, P: fosfor

Şekil 2.2. Mg'nin insülin metabolizmasındaki etkileri.

Deney hayvanlarında ağır ve uzun süreli Mg eksikliği pankreas beta hücre harabiyetine yol açmıştır. Tip 1 DM' de Mg eksikliği diyabetin süresi ve metabolik kontrolün düzeyi ile ilişkilidir. Glikozüriye bağlı idrarla Mg atılımı Mg eksikliğinde en önemli faktördür. İnsülin eksikliği 1,25 D<sub>3</sub> eksikliğine yol açar ve PTH, kalsitonin ve gastrointestinal sistem peptid yapılı hormonların salınımını etkiler; tüm bu değişimlerin sonucu olarak Mg emilimi azalır. Diğer faktörler adrenalinin yetersiz salgılanması, hipotaurinemi, piridoksin yetersizliği, nikotinik asit fazlalığı, askorbik asit ve glutatyon turn-overları, subklinik enfeksiyonlarda artan metabolik aktivite (negatif nitrojen dengesi ve artmış glukoneogenez gibi katabolik tablolar) Mg kaybını artırır. Magnezyum eksikliği insülin resistansını ve Tip 2 DM riskini artırır (Şekil 2.3) (69,144).



PKC: protein kinaz C

Şekil 2.3. Mg'nin insülin direnci ve hipertansiyon üzerine etkisi.

**Magnezyum eksikliğinin tanısı;** normal plazma değerleri 1.6- 2.1 mEq/L (1.9-2.5 mg/dl) arasındadır. Plazmada bu kadar az bulunması, Mg'nin plazma miktarının, total vücut Mg depolarını gösteren bir indeks olarak kullanılmasını kısıtlamaktadır. Magnezyum eksikliği olan hastalarda, total Mg seviyeleri azalmasına rağmen plazma Mg seviyeleri normal olabilir (70,71).

Günümüzde total Mg ölçümünde referans metot Atomik Absorbsiyon Spektrofotometrisidir (AAS) (72,73). Eritrosit (total Mg' un %0,7' sini içerir), lökosit Mg ölçümleri ile kas (total Mg' un %27'sini içerir) biyopsileri dokulara ait total Mg düzeyleri hakkında önemli bilgiler vermektedir (74). Magnezyum metabolizmasını tanımlamada kan Mg ölçümleri gibi üriner Mg ölçümleri de oldukça sınırlı bilgi vermektedir. Çünkü Mg atılımı diyetten ve diğer birçok faktörden etkilenmektedir. Şiddetli Mg eksikliğinde üriner atılım oldukça düşer ve Mg yükleme testi sonrasında artan retansiyon eksikliği gösterir. İntravenöz Mg yükleme testleri güvenilir olmalarına karşın oldukça zahmetli testlerdir (60). Bu nedenle Tip 1 DM' li hastalarda İV Mg yükleme testinin sonuçları ile ilgili yeterli veri yoktur. Magnezyum

kaybına her zaman hipomagnezemi eşlik edemeyebileceği için, Mg kaybı hipomagnezemi incelemelerinde gösterilenlerden daha yüksektir ve son tıbbi uygulamalar arasında en yetersiz teşhis edilmiş elektrolit anormalliği olarak tanımlanır.

**Magnezyum eksikliğinin tedavisi;** eksiklik geliştirme potansiyeli olan hastalarda profilaktik önlemler alınması eksikliğin oluşması ve ilerlemesini önlemede gereklidir. Kronik alkolikler, gebeler, total parenteral beslenme, uzun süredir diüretik tedavi alanlar, Mg eksikliği yapan diğer ilaçları kullanan hastalar ile kronik ishali olan hastaların kan Mg düzeyleri yakından takip edilmelidir. Gerekli görülere Mg verilmelidir. Oral Mg tedavisinin yetersiz emilim, yüksek dozda kullanım zorunluluğu, gastrointestinal yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır. Ventriküler taşikardi ve konvülsiyonu olan kritik hastalarda 8 mmol Mg sülfat bir dakikada verilir ve 40 mmol Mg takip eden 5 saat içinde verilir. Gerekli olursa bir 40 mmol Mg takip eden 10 saatlik sürede verilebilir. Acil olmayan durumlarda 0,5 mmol/kg/24 st devamlı infüzyonlar veya 4 mmol (2 ml'de %50 Mg sülfat) 3-4 saat ara ile intramüsküler verilebilir. İntramüsküler enjeksiyonlar ağrılıdır ve intravenöz yol tercih edilmiştir. Serum Mg konsantrasyonu yakından izlenmeli, idrar ile Mg kaybı takip edilmelidir. Böbrek ve barsaklardan Mg kaybı devam ederse uzun süreli tedavi gerekebilir. Kayıplar önlendikten sonra düzenli bir diyet ile Mg düzeyi korunabilir. Hafif eksikliklerde Mg'den zengin diyet, sürekli Mg kaybı olanlarda belki oral Mg verilebilir. Replasman tedavisi öncesinde böbrek fonksiyonları dikkatli incelenmeli ve yetmezliği olanlarda tedavi dikkatli yapılmalıdır (doz yarıya düşürülür ve serum düzeyi yakından izlenir). Serum konsantrasyonu yanı sıra derin tendon refleksleri yakından takip edilmelidir. Hipermagnezemi veya Mg zehirlenmesi belirtileri (derin tendon reflekslerinin kaybı, hipotansiyon, bradikardi) ortaya çıkarsa, tedavi kesilmelidir (75).

### 2.11.2. Çinko (Zn)

Çinkonun gen ekspresyonu, DNA sentezi, enzimatik kataliz, hormonların depolanması ve salınımı, büyüme ve gelişme, nörotransmisyon, hafıza ve görme gibi metabolik olaylarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Çinko atomu enzime sıkıca bağlı olup sıklıkla aktif bölgeye de katılmakta ve pek çok metalo-enzimin stabilitesini sağlamada görev almaktadır. Çinko içeren enzimler arasında karbonik

anhidrazın yanısıra, alkale fosfataz, DNA polimeraz, RNA polimeraz, karboksipeptidaz ve alkol dehidrogenaz sayılabilir. Çinko eksikliğinde özellikle timidin kinaz, alkale fosfataz ve pankreatik karboksipeptidaz A aktiviteleri daha düşüktür. Çünkü gen ekspresyonunda Zn' nin, hem katalitik hem de yapısal rolü bulunmaktadır. DNA' ya bağlanan en büyük protein grubunu oluşturan çinko parmak proteinler (zinc-finger) gelişme ve diğer proseslerle ilgili gen ekspresyonlarını kontrol ederler. Kataliz ve gen ekspresyonu ile ilgili fonksiyonlarına ilaveten proteinleri ve nükleik asitleri stabilize eden Zn, subzellüler organellerin bütünlüğünü korur, transport proseslerine katılır, viral ve immün olaylarda da önemli roller alır. Yara iyileşmesinde Zn oldukça önemli bir elemettir. Bağ dokusunun biyosentezi ve integrasyonu için Zn gereklidir. Bu nedenle cerrahi sonrası yeterli oranda Zn' nin alınması önem taşımaktadır (76).

Diyetle alınması gereken günlük Zn miktarı yetişkinler için 10-15 mg; infantlar için 3-5 mg'dır. Gebelik sırasında günlük ihtiyaç 20 mg'a kadar çıkar. Çinko-bağlayan bir protein olan metallothionein üretimi Zn tarafından indüklenir. Bu protein barsak mukozasında Zn' yi bağlar ve aşırı Zn emilimini engeller. Diyetle alınan Zn'nin yaklaşık %20-30'u absorbe edilmektedir. Absorpsiyon yeri çoğunlukla duodenum ve proksimal jejunumdur. Çinkonun emilim hızı, diyet bileşenlerine bağlıdır. Proteinden fakir diyet, kalsiyum, fosfor, demir ve bakır, Zn emilimini azaltırken; proteinden zengin diyet, lizin, glisin, histidin ve sistein emilimi artırmaktadır. Çinko kanda, çoğunlukla albümin (%60-70),  $\alpha$ 2-makroglobülin (%30-40) ve daha düşük oranda da transferin ve serbest amino asitlerle taşınmaktadır. Bağırsaklardan emilen Zn, transferrine bağlı olarak karaciğere taşınır. Kemikler ve sinir sistemi tarafından Zn alımı göreceli olarak yavaştır. Kemiklerdeki Zn, metabolik kullanım için kolayca serbestleşmez (77).

Erişkin organizmasında total 1.4-2.5 g arasında Zn bulunmaktadır. Kemik ve dişlerde Zn konsantrasyonu yüksektir. Çinkonun yaklaşık 1/6'sı dokularda proteine bağlı olarak bulunur. Normal insan kanındaki Zn' nin %75-88'i eritrositlerde (eritrositlerde Zn miktarı, plazmanın yaklaşık 10 katıdır. Çünkü eritrositler, Zn içeren karbonik anhidraz gibi enzimler yönünden zengindir), %12-22'si plazmada, %3'ü ise lökositlerde bulunur.

Çinko vücuttan büyük oranda feçesle atılır. Fekal Zn'nin çoğunluğunu diyetteki emilmeyen veya barsak epitel hücrelerinin dökülmesi ile atılan Zn oluşturur. Ter, idrar ve semenlede minimal düzeyde Zn atılır.

Nütrisyonel Zn eksikliği dünyada oldukça yaygındır. En önemli klinik bulguları büyüme ve gelişme geriliği, iskelet matürasyonunda gerilik, testiküler atrofi ve hepatosplenomegalidir. Çinko ölçümünde AAS tercih edilmektedir. Çinkonun değerlendirilmesi iki grupta yapılabilir; Zn'nin plazma, serum, tam kan, tükürük, idrar ile saç düzeylerinin tayin edilmesi ve Zn içeren enzim aktivitelerinin ölçülmesi (76).

### **2.11.3. Bakır (Cu)**

Birçok protein için kofaktördür. Gıdalarla alınan Cu duodenum ve proksimal jejunumdan emilir. Albümin ve histidine bağlanarak karaciğere taşınır. Bakır, mitokondrial enerji yapımında (sitokrom-c oksidaz), demir homeostazında, serbest oksijen radikallerinin etkisizleştirilmesinde, konnektif doku formasyonunda, dopamin ve melanin biyosentezinde rol oynar. Vücuttaki total Cu miktarı, 100 mg civarındadır. Günde 1.5-4 mg miktarında Cu diyetle alınır, önerilen miktar 0.9 mg olup, barsak hücrelerinde metallothionein ile nontoksik olarak depo edilir. ATP7A ve ATP7B, homolog Cu transporter proteinleridir (ATP7A'daki mutasyon, Menkes hastalığına neden olur. Cu'nun dolaşıma geçmesine engel olur ve Cu eksikliğine neden olur). Bakır emildikten sonra portal sisteme hızlıca geçer ve albüminle birleşip karaciğere gelir. Karaciğerde metallothionein ile depo edilir. Serüloplazmin kana salınır ve Cu'yu bağlar. Cu'nun %90'ı serüloplazmine bağlıdır. Hepatositten de, bazolateral yüzeydeki taşıyıcılarla (hCTR1: yüksek affiniteli transport, hCTR2: düşük affiniteli transport) ATP7B aracılığı ile, sinüzoidlere yani safraya atılır (ATP7B gen mutasyonunda Cu bilier sisteme atılamaz, serüloplazmin sentezi bozulur ve Wilson hastalığı oluşur) (78).

### **2.11.4. Çinko, Bakır, Magnezyum ve DM**

Birçok enzim sisteminin esansiyel bileşeni olan Zn ve Cu DM' de sıkça araştırılmaktadır. Çinko, protein ve enzimlerin sülfidril gruplarına karşı oluşan serbest radikallere karşı koruyucu bir antioksidan iken, Cu ise serbest radikallerin yıkılmasında rol alan prooksidan bir maddedir (79). Çinko, insülin fizyolojisine

doğrudan karışan bir elementtir. İnsülinin sentez, salgılanması ve depolanması için Zn' ye ihtiyacı vardır (80). İnsülin Zn içeren kristaller şeklinde pankreasın hücrelerinde depolanır. Çinko insülin yapısına katıldığı gibi aktivitesinde de önemli role sahiptir (81). Diyabetik çocuk ve adolesanlardaki büyüme ve seksüel gelişmelerin geriliği (82), diyabetiklerde bozuk tat alma duygusu (83) , immün fonksiyonların bozulması, enfeksiyonların artması ve yara iyileşmesindeki gecikme (84,85), Zn eksikliği ile açıklanabilecek bozukluklardandır.

Diyabette Cu metabolizmasının da değiştiği belirtilmiş, ancak glukoz homeostazında Cu'nun rolü yeterince açıklanamamıştır (86). Diyabetiklerde idrarda aşırı Zn atılması ortak bir bulgu iken, serum Zn ve Cu düzeyleri ile ilişkili çelişkili sonuçlarla karşılaşmaktadır (84,87,88).

Hiperglisemi, DM' lilerde oksidatif stresin artmasında ve osmotik diürez ile eser elementlerin kaybında anahtar rol oynar. Oksidatif stres de DM' de kronik komplikasyonların gelişmesinde anahtar rol oynar (80).

Bakır, Zn seviyelerinde ve Cu/Zn oranlarındaki değişiklikler antioksidan defans sistemindeki dengeyi etkiler ve metale dayalı serbest radikallerin toksik etkilerinde artışa sebep olur. Cu ve Zn' nin anormal metabolizmaları SOD'un fonksiyonunu etkiler (80). Çalışmalar SOD aktivitesi için gerekli olan Cu ve Zn'nin diyabetiklerde düşük olduğunu göstermektedir (89).

Çinko ve Mg eksikliği hipertansiyon, retinopati ve tromboz gibi diyabetik komplikasyonların etiyolojisine katkıda bulunan birer faktör olarak bildirilmiştir (80).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri servisleri ve Pediatrik Endokrinoloji Polikliniği'nde Haziran 2012-Mart 2013 tarihleri arasında Tip 1 DM tanısı ile izlenen ve kaydı bulunan toplam 43 çocuk ve ergen olgu çalışmaya alındı (Grup 1).

#### 3.1. Çalışma Protokolü

Hastaları çalışmaya alma kriterleri; yaşları 18 yıl altı olanlar, başvuru anından en az altı ay öncesinde Tip 1 DM tanısı almış olanlar, Tip 1 DM' ye eşlik eden başka hastalığı olmayanlar, ailelerinden yazılı onam alınanlar olarak belirlendi.

Hastaları çalışmaya almama kriterleri; yaşları 18 yıl üzerinde olanlar, Tip 1 DM ile birlikte; akut enfeksiyonu, böbrek hastalığı, kronik diyaresi, diüretik kullanımı öyküsü olanlar, ailelerinden yazılı onam alınamayanlar.

Kontrol grubu, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu olan, hastanemizde Sağlam Çocuk Polikliniği'nde kontrol amaçlı izlenen veya pediatri polikliniklerine akut enfeksiyon dışında herhangi bir nedenle başvuran, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, kan glukoz düzeyleri <126 mg/dl olan toplam 25 sağlıklı çocuk ve ergenden kontrol grubu oluşturuldu (Grup 2).

Çalışma protokolü için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 09 Aralık 2011 tarih ve 2011/13 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmaya alınan çocuklar ve aileleri çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılarak bilgilendirildi, ebeveynlerinden ve 16 yaş üstü olan hastalardan yazılı onam alındı.

Hastaların öyküleri alındı. Öyküde diyabet tanısı ile izlem süresi, almakta olduğu insülin tedavi rejimi, başka bir hastalık varlığı ve ek ilaç kullanma öyküsü sorgulandı. Her iki gruptaki olguların ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Sistolik ve diyastolik kan basıncı (KB) değerleri ölçüldü. KB ölçümleri civalı sfigmomanometre ile 5-10 dakika dinlenmiş ve oturur pozisyonda, sağ kol kalp seviyesinde ve desteklenmiş iken yapıldı. KB değerleri "*National High Blood Pressure Education Program Working Group*" tarafından 2004 yılında çocuk ve adolesanlar için yaş ve cinsiyete göre belirlenen persentil (p) değerleri ile kıyaslanarak  $\geq 95$ . p olanlar hipertansiyon olarak değerlendirildi.

Her iki gruptaki olguların vücut ağırlığı (VA) ve boyları ölçüldü. Boy ölçümü, ayakkabısız olarak dik pozisyonda standart boy ölçme skalası (Seca, Germany) ile, VA, ayakkabısız ve minimal içeri kıyafetleri ile günlük standardizasyonu yapılan baskül (Seca, Germany) ile ölçüldü. VA ve boy persentilleri belirlenmesinde Türk Çocukları için hazırlanmış yaşa ve cinse uygun büyüme eğrileri kullanıldı (90). Vücut kitle indeksi (VKİ),  $VA/boy^2$  ( $kg/m^2$ ) formülü ile hesaplandı. Elde edilen değer yaşa ve cinse uygun VKİ eğrileri ile kıyaslanarak  $VKİ \geq 95p$  olanlar obez olarak değerlendirildi (91).

Her iki gruptaki olguların çalışma periyodunun başlangıcında açlık venöz kan örneklerinde sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, kan glukoz düzeyi, kalsiyum (Ca), fosfor (P), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total ve direkt bilirubin, total protein ve albumin, gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), total kolesterol, trigliserid (TG), düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-C), yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-C) ve laktat dehidrogenaz (LDH) ve serum magnezyum düzeyleri çalışıldı. Bu ölçümlerin hepsi hastanemiz merkez biyokimya laboratuvarında yapılan rutin ölçümler arasındadır. TG değerinin  $>150$  mg/dl olması hipertrigliseridemi, HDL-C düzeyinin  $<35$  mg/dl olması HDL-C düşüklüğü, LDL-C  $> 130$  mg/dl yüksek,  $110-129$  mg/dl sınır ve  $<110$  mg/dl kabul edilebilir, total kolesterol ise  $>200$  mg/dl yüksek,  $170-199$  mg/dl sınır ve  $<170$  mg/dl ise kabul edilebilir olarak değerlendirildi (145).

Hasta grubundaki tüm olguların hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri ölçüldü. Hasta grubu, son üç HbA1c ölçümünün ortalamasına göre üç gruba ayrıldı; HbA1c değeri % 6.06 -7.4 ise iyi, %7.5-9 ise orta ve  $>9$  ise kötü kontrollü DM olarak gruplandırıldı. Grup 1'deki olguların tamamına mikrovasküler komplikasyonların varlığı açısından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde uzman oftalmolog tarafından retina muayenesi yapıldı.

Her iki gruptaki olguların tamamından, çalışma periyodunun başlangıcında 12 saatlik gece açlığından sonra, ( hasta grubunda sabah insülin dozu yapılmadan önce) 08.00-09.00 saatleri arasında EDTA (etilendiamintetraasetik asit)' lı tüpe 2 ml venöz kan örneği alındı ve eritrosit içi magnezyum ( $eMg_1$ ), çinko ( $eZn_1$ ), bakır ( $eCu_1$ ) düzeyleri ölçüldü. Hasta grubundaki olgulardan 24 saatlik idrar toplandı ve

örnekler metal içermeyen, pH değeri 1'e asidifiye edilmiş plastik tüplere kondu. Herhangi bir saklama işlemi uygulamaksızın mikroalbumin, kreatinin ile Mg (iMg<sub>1</sub>) düzeyleri ölçüldü. Kontrol grubunda ise spot idrarda Mg düzeyi litre üzerinden hesaplandı.

Hasta grubuna ilk 24 saatlik idrar toplama işleminin bitiminde magnezyum sülfat (MgSO<sub>4</sub>) %15'lik solüsyondan (10 ml'de 12 mEq elemental Mg içeren) 0.2 mEq/kg elemental Mg (maksimum 2 g), 500 ml %5 dextroz içinde 4 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde verildi. Bu süre içinde monitörize edilerek izlendi. Kontrol grubuna etik nedenlerden dolayı İV MgSO<sub>4</sub> verilmedi. Hasta grubundaki olgulara MgSO<sub>4</sub> verilmeye başlandığı zaman ikinci 24 saatlik idrar toplanmaya başlandı; bu idrar örneklerinden de volüm, kreatinin, mikroalbumin ve Mg (iMg<sub>2</sub>) düzeyleri çalışıldı. İkinci idrar toplamının bitiminde tekrar EDTA'lı tüpe 2 ml venöz kan örneği alındı ve eritrosit içi magnezyum (eMg<sub>2</sub>), çinko (eZn<sub>2</sub>) ve bakır (eCu<sub>2</sub>) düzeyleri tekrar ölçüldü. Hasta grubuna İV MgSO<sub>4</sub> verildikten sonra Mg retansiyonu hesaplandı. Bu hesaplama için şu formül kullanıldı (92):

$$\text{Mg retansiyonu (\%)} = 1 - \frac{A - (B \times C)}{D} \times 100$$

A: İV MgSO<sub>4</sub> sonrası 24 saatlik idrarda Mg düzeyi  
 B: İV MgSO<sub>4</sub> öncesi 24 saatlik idrarda Mg/kreatinin  
 C: İV MgSO<sub>4</sub> sonrası idrar kreatinin düzeyi  
 D: Total elementer Mg infüzyonu miktarı

Magnezyum retansiyon değerinin 24 saatte >%50 olması kesin Mg eksikliği, %25-50 olması olası eksikliği ve <%25 olması normal vücut Mg düzeyleri olarak kabul edildi.

Hasta ve kontrol grubunun çalışma periyodu başlangıcındaki eMg<sub>1</sub>, eZn<sub>1</sub> ve eCu<sub>1</sub>, idrar Mg düzeyleri (iMg<sub>1</sub>), hasta grubunda İV MgSO<sub>4</sub> verildikten sonraki eMg<sub>2</sub>, eZn<sub>2</sub> ve eCu<sub>2</sub>, idrar Mg (iMg<sub>2</sub>) düzeylerinin İV MgSO<sub>4</sub> verilmeden önceki düzeyleri arasındaki fark araştırıldı.

Eritrosit içi eser element ve idrar örneklerinde Mg düzeylerinin ölçümü Atomik Absorbsiyon Spektrofotometre (AAAnalyst 100 Flame, Perkin-Elmer) kullanıldı.

### 3.2. Kan ve İdrar Parametrelerinin Ölçümü İçin Kullanılan Yöntemler

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında Roche Modüler Cihazı kullanılarak indirekt iyon selektif elektrot yöntemi ile sodyum, potasyum, klor; enzimatik kalorimetrik yöntemi ile glukoz, Ca, total ve direkt bilirubin, total protein, albumin, ALP, GGT, TG, total kolesterol, HDL-C, LDL-C, Mg; kinetik ultraviyole yöntemi ile BUN; kinetik kalorimetrik yöntem ile serum ve 24 saatlik idrar kreatinin; “*end point*” metot ile fosfor; ultraviyole test yöntemi ile ALT, AST, LDH; türbidimetrik inhibisyon yöntemi ile HbA1c ve immüno türbidimetrik yöntem ile 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyleri ölçüldü.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında “*volume conductivity scatter*” yöntemi ile (Beckham Coulter LH 750 otomatik analizörü) tam kan sayımı; Vacuplus ESR-120 cihazı ile eritrositlerin saatlik çökme hızı (sedimentasyon); nefelometrik yöntem ile (Siemens BN II cihazı) C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ölçüldü.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS for Windows 15 paket program (SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanıldı. Değişkenlerin dağılım formlarının belirlenmesi için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Verilerin özetlenmesinde parametrik değişkenlerde ortalama±standart deviasyon, nonparametrik değişkenlerde median (minimum-maksimum) değerler kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplararası karşılaştırılmalarında “Independent samples t test” (Bağımsız örneklerde t testi, student t test), normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplararası karşılaştırılmalarında ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Parametrik değişkenlerin grup içi karşılaştırılmalarında parametrik değişkenlerde “Paired Sample T test”, nonparametrik değişkenlerde Wilcoxon rank test uygulandı. Değişkenler arası ilişkilerin belirlenmesinde parametrik değişkenlerde Pearson, nonparametrik değişkenlerde Spearman korelasyonu kullanıldı. Nitel parametrelerin gruplararası karşılaştırılmalarında “*Chi square*” testi uygulandı. “*Cut-off*” değeri hesaplamalarında ise “*Roc curve*” analizi kullanıldı.  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

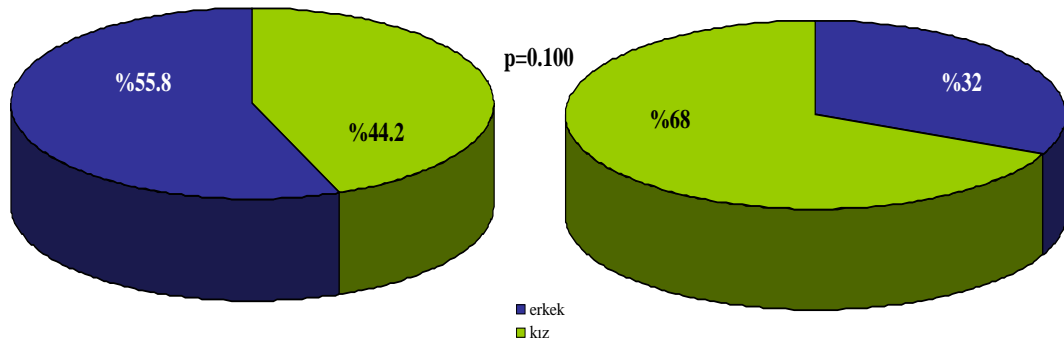
Çalışmaya Haziran 2012-Mart 2013 tarihleri arasında Tip 1 DM tanısıyla izlenen toplam 43 hasta alındı (Grup 1). Grup 1 ile yaş ve cinsiyet uyumlu, kan glukoz değerleri normal sınırlarda olan 25 olgu kontrol grubu olarak seçildi (Grup 2).

Grup 1’de olguların 19’u (%44.2) kız, 24’ü (%55.8) erkek, yaşları  $12.8 \pm 3.2$  yılı; Grup 2’de ise olguların 17’si (%68) kız, 8’i (%32) erkek, yaşları  $12.4 \pm 4.5$  yılı idi. Her iki grup arasında cinsiyet oranları ve yaşları açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi ( $p > 0.05$ ). Her iki grupta vücut ağırlığı, boy ve VKİ değerleri benzerdi ( $p > 0.05$ ). Her iki grup arasında sistolik ve diastolik KB ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.1, Şekil 4.1-4.2).

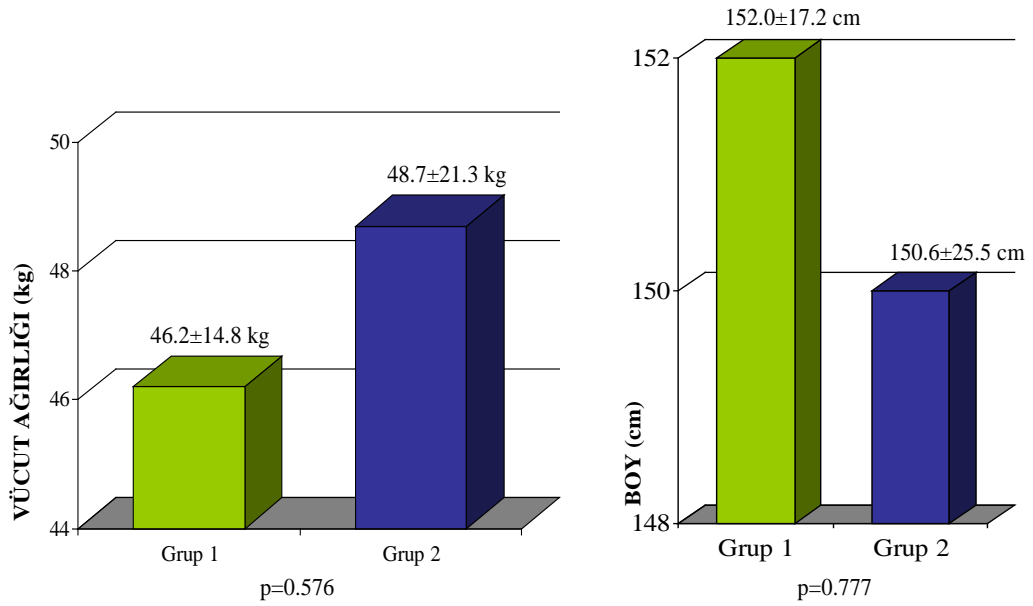
Tablo 4.1. Gruplara göre demografik veriler ve antropometrik ölçümler.

	Grup 1 (n=43)	Grup 2 (n=25)	p değeri
Yaş (yıl)*	$12.8 \pm 3.2$	$12.4 \pm 4.5$	0.691
Cinsiyet (K/E)	19/24	17/8	0.100
Vücut ağırlığı (kg)*	$46.2 \pm 14.8$	$48.7 \pm 21.3$	0.576
Vücut ağırlığı SDS**	0.22 (-4 - 2.36)	0.41 (-1.24 - 2.43)	0.294
Boy (cm)*	$152.0 \pm 17.2$	$150.6 \pm 25.5$	0.777
Boy SDS**	-0.09 (-3.48 - 2.23)	0.41 (-1.57 - 1.68)	0.079
VKİ**	18.7 (14.9-28.4)	19.8 (13.8-29)	0.755
VKİ SDS**	0.32 (-2.97 - 2.82)	0.53 (-1.33 - 2.22)	0.824
Sistolik KB (mmHg)**	100 (90-120)	100 (60-130)	0.608
Diastolik KB (mmHg)**	60 (50-80)	60 (55-80)	0.242

\*: Ortalama±standart deviasyon, \*\*: Ortanca (minimum-maksimum), K/E:kız/erkek, SDS:standart deviasyon skoru, VKİ:vücut kitle indeksi, KB:kan basıncı

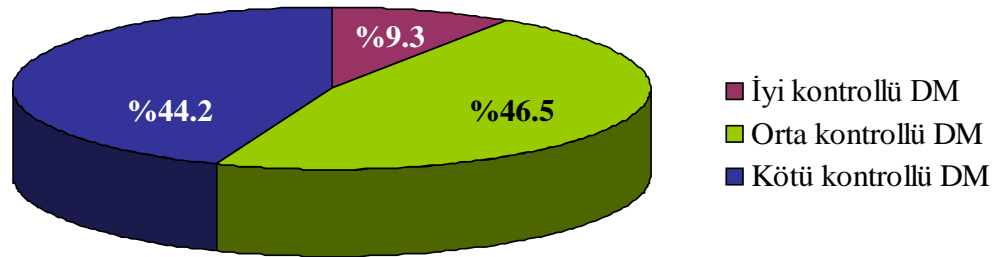


Şekil 4.1:Gruplara göre cinsiyet dağılımları.



Şekil 4.2. Gruplara göre vücut ağırlığı ve boy ölçüm değerleri.

Grup 1’de olguların Tip 1 DM süresi ortanca 2.5 (0.5-17) yıl idi. Uygulanan tedavi rejimi olguların 40’ında (%93) yoğun insülin tedavisi, üçünde (%7) iki doz insülin tedavisi şeklindeydi. HbA1c düzeyleri ortalaması %8.8 (6.4-14.4) idi. HbA1c düzeylerine göre diyabet kontrolü açısından değerlendirildiğinde dördü (%9.3) iyi kontrollü, 20’si (%46.5) orta, 19’u (%44.2) kötü kontrollü diyabete sahipti (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Diyabet kontrol durumuna göre hastaların dağılımları.

Grup 1’de Grup 2’ye göre sodyum (Grup 1: 138.3±3.1 mEq/L, Grup 2: 140.5±2.9 mEq/L, p=0.006) ve klor düzeyleri (Grup 1: 100.7±3.2 mEq/L, Grup 2: 103.6±2.7 mEq/L, p=0.001) daha düşük iken; serum glukoz (Grup 1: 224.0±110.9

mg/dl, Grup 2: 87.2±10.7 mg/dl, p=0.001), ALP (Grup 1: 553.2±267.9 IU/L, Grup 2: 341.1±183.4 IU/L, p=0.001) ve trigliserid düzeyleri (Grup 1: 101.7±49.4 mg/dl, Grup 2: 81.3±31.1 mg/dl, p=0.041) daha yüksek saptandı. Gruplar arasında serum magnezyumu ve diğer kan parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Gruplara göre biyokimya parametrelerin karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=43)	Grup 2 (n=25)	p değeri
Hb (g/dl)*	13.5±1.2	12.9±1.5	0.090
Sedimentasyon (mm/saat)*	10.4±6.8	8.4±5.5	0.211
CRP (mg/L)**	0.3 (0.3-0.4)	0.3 (0.3-0.3)	0.446
Na (mEq/L)*	138.3±3.1	140.5±2.9	<b>0.006</b>
K (mEq/L)*	4.6±0.4	4.6±0.4	0.899
Cl (mEq/L)*	100.7±3.2	103.6±2.7	<b>0.001</b>
BUN (mg/dl)*	13.9±3.1	12.1±4.6	0.056
Kreatinin (mg/dl)*	0.57±0.13	0.58±0.14	0.728
Glukoz (mg/dl)*	224.0±110.9	87.2±10.7	<b>0.001</b>
Ca (mg/dl)**	9.0 (8.7-9.7)	9.7 (8.9-10.2)	0.903
P (mg/dl)*	4.6±0.7	4.6±0.8	0.946
ALP (IU/L)*	553.2±267.9	341.1±183.4	<b>0.001</b>
GGT (IU/L)*	10.8±3.5	10.7±5.1	0.946
AST (IU/L)**	20 (12-66)	22 (15-36)	0.177
ALT (IU/L)**	13 (6-40)	11 (5-29)	0.354
Total bilirubin (mg/dl)**	0.4 (0.1-1.6)	0.3 (0.1-1.6)	0.037
Albümin (g/dl)**	4.4 (3.9-7.1)	4.4 (3.4-5.3)	0.658
Total protein (g/dl)*	7.0±0.4	7.1±0.6	0.535
HDL-C (mg/dl)**	52 (23-90)	57 (24-103)	0.990
LDL-C (mg/dl)*	93.5±31.3	86.8±32.3	0.401
Total kolesterol (mg/dl)*	166.1±31.6	157.9±38.3	0.345
Trigliserid (mg/dl)*	101.7±49.4	81.3±31.1	<b>0.041</b>
Serum magnezyum (mg/dl)*	0.78±0.05	0.79±0.08	0.575

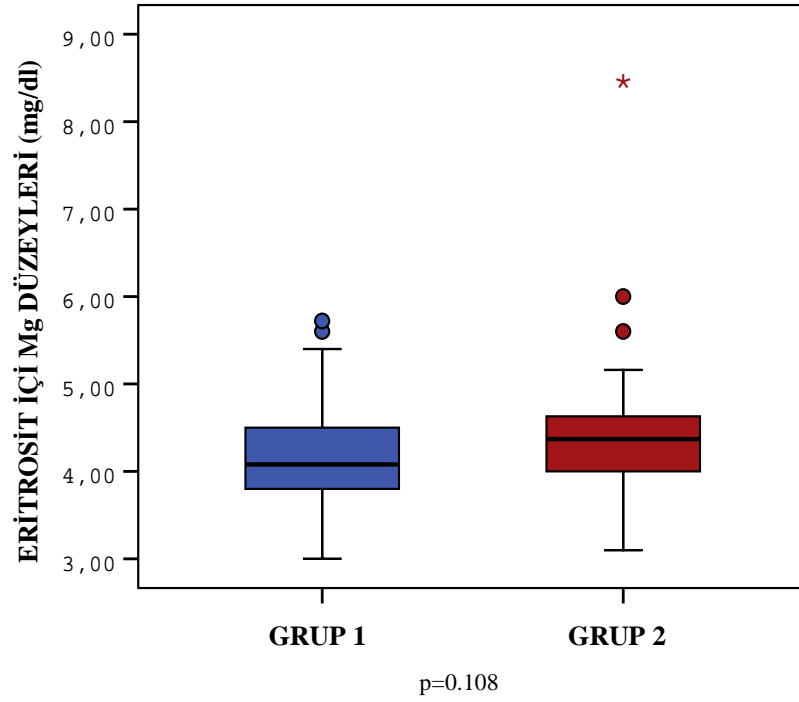
\*: Ortalama±standart deviasyon, \*\*: Ortanca (minimum-maksimum)

Hem hasta, hem de kontrol grubunda çalışma periyodunun başlangıcında olguların eritrosit içi eMg<sub>1</sub>, eZn<sub>1</sub> ve eCu<sub>1</sub> düzeyleri ölçüldü. Her iki grup arasında eMg<sub>1</sub> (Grup 1: 4.1±0.6 mg/dl, Grup 2: 4.5±1.0 mg/dl, p=0.108), eZn<sub>1</sub> (Grup 1: 836.5±161.9 µg/dl, Grup 2: 846.4±156.2 µg/dl, p=0.807), eCu<sub>1</sub> düzeyleri (Grup 1: 54.0±9.2 µg/dl, Grup 2: 53.9±9.0 µg/dl, p=0.962) ve arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.3, Şekil 4.4-4.7).

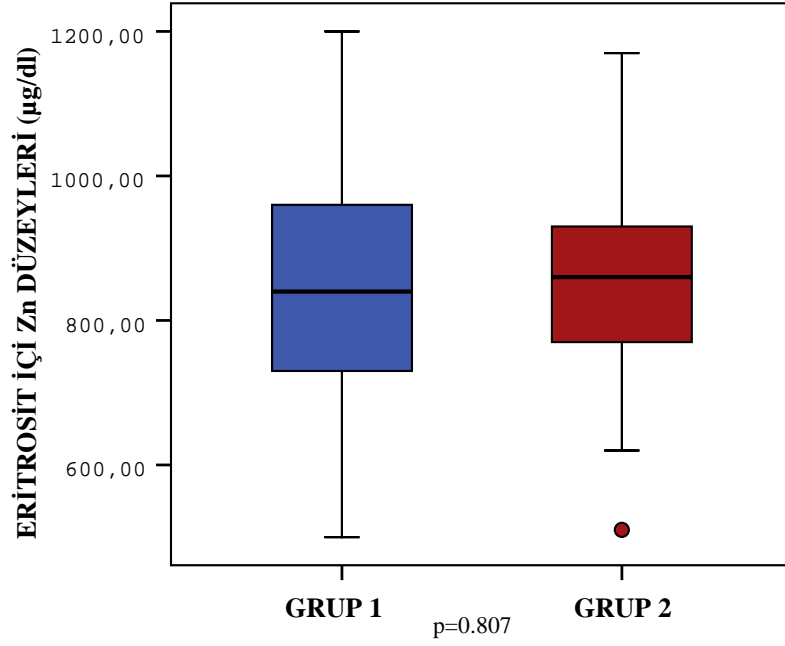
Tablo 4.3. Gruplara göre eritrosit içi Mg, Zn ve Cu düzeyleri.

	Grup 1 (n=43)	Grup 2 (n=25)	p değeri
eMg <sub>1</sub> (mg/dl)*	4.1±0.6	4.5±1.0	0.108
eZn <sub>1</sub> (µg/dl)*	836.5±161.9	846.4±156.2	0.807
eCu <sub>1</sub> (µg/dl)*	54.0±9.2	53.9±9.0	0.962
Cu/Zn**	0.06 (0.03-0.12)	0.05 (0.04-0.14)	0.510

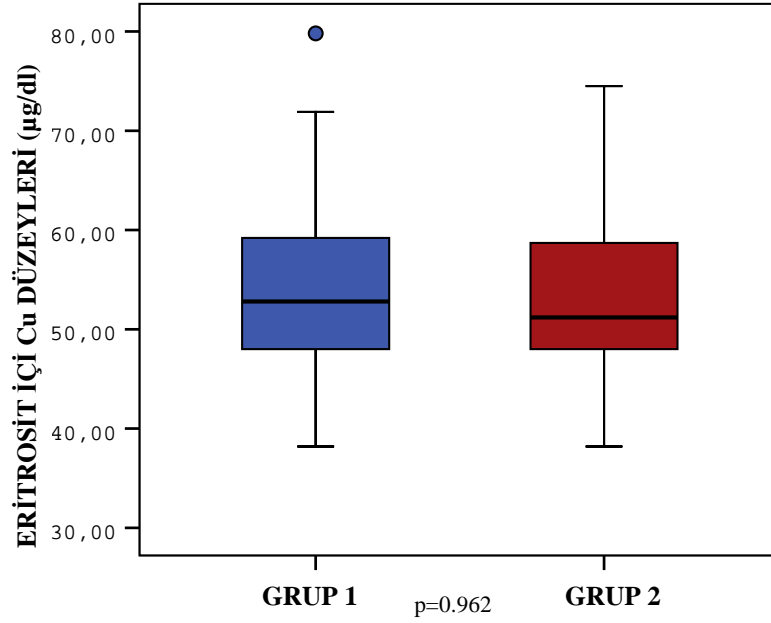
\*: Ortalama±standart deviasyon, \*\*: Ortanca (minimum-maksimum)

Şekil 4.4. Gruplararası eMg<sub>1</sub> düzeyleri.





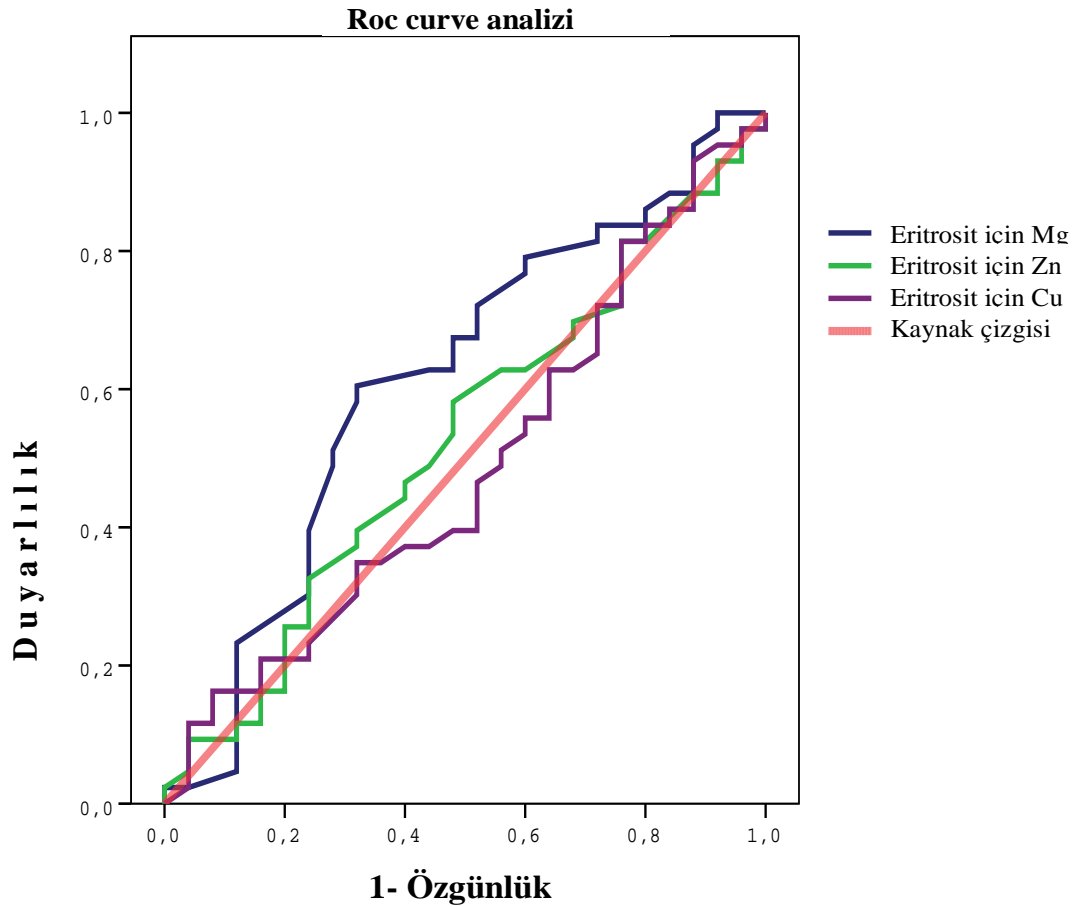
Şekil 4.5. Gruplararası eZn<sub>1</sub> düzeyleri.



Şekil 4.6. Gruplararası eCu<sub>1</sub> düzeyleri.

Çalışma periyodunun başlangıcında ölçülen eMg<sub>1</sub>, eZn<sub>1</sub>, eCu<sub>1</sub> düzeyleri için “durum değişkeni” olarak hasta grubu seçilip roc curve analizi yapıldığında AUC Mg

için 0.613 ( $p=0.073$ , %95 CI:0.470-0.756), Zn için 0.526 ( $p=0.727$ , %95 CI:0.383-0.668), Cu için 0.488 ( $p=0.869$ , %95 CI:0.345-0.631) bulundu (Şekil 4.7). Buna göre Mg ve Zn için “*cut off*” değeri hesaplandı. Cu için ise AUC değeri  $<0.5$  olduğu için *cut off* değeri hesaplanmadı. “*cut off*” değeri Mg için 4.21 mg/dl, Zn için 845  $\mu\text{g/dl}$  bulundu.



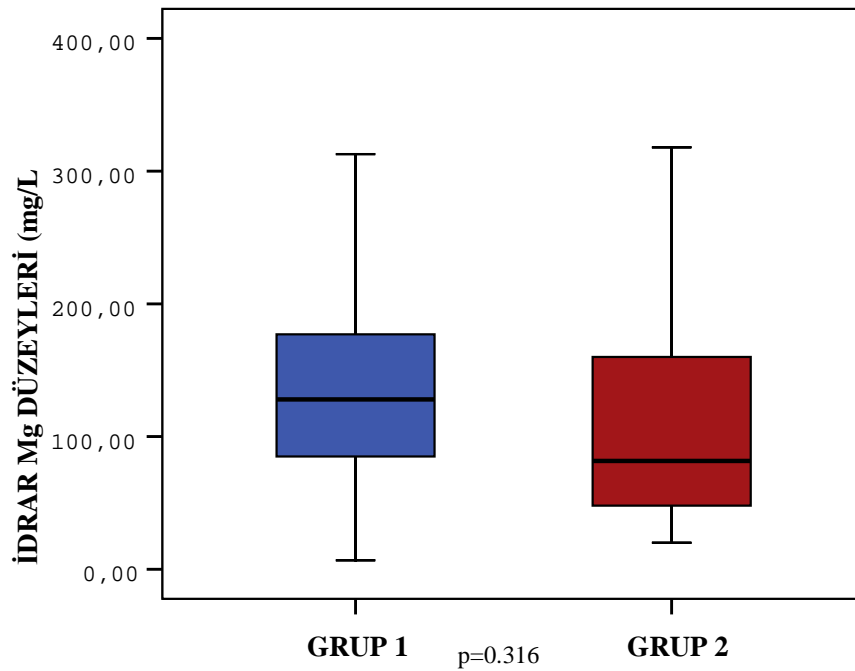
Şekil 4.7. Eritrosit içi Mg, Zn ve Cu düzeyleri için Roc Curve analizi.

$eMg_1$ ,  $eZn_1$  değerleri için hesaplanan “*cut off*” değerlerine göre normal ve düşük düzeyler belirlendiğinde Grup 1’de Grup 2’ye göre  $eMg_1$  düzeylerinin düşük olma oranının daha yüksek olduğu bulundu (Grup 1:n=26, %60.5, Grup 2: n=8, %32;  $p=0.024$ ).  $eZn_1$  düzeylerinin düşük olma oranının ise gruplar arasında fark göstermediği saptandı (Grup 1: 21, %48.8, Grup 2: n=11, %44;  $p=0.700$ ) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. eMg<sub>1</sub>, eZn<sub>1</sub> düşüklüğünün gruplar arasındaki karşılaştırılması.

		Grup 1	Grup 2	p değeri
eMg <sub>1</sub>	Normal	17 (%39.5)	17 (%68)	0.024
	Düşük	26 (%60.5)	8 (%32)	
eZn <sub>1</sub>	Normal	22 (%51.2)	14 (%56)	0.700
	Düşük	21 (%48.8)	11 (%44)	

Hasta grubunda çalışma periyodunun başlangıcında 24 saatlik idrar toplanarak 24 saatlik idrardaki Mg düzeyleri (iMg<sub>1</sub>) (mg/gün) ölçüldü. Kontrol grubunda ise spot idrarda Mg düzeyleri (mg/L) değerlendirildi. Hasta grubunda 24 saatte ölçülen ölçülen iMg<sub>1</sub> düzeyleri mg/L cinsinden tekrar hesaplandı. Buna göre hasta ve kontrol grubunda iMg<sub>1</sub> düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (Grup 1: 92 (4-254) mg/L, Grup 2: 81.6 (20-318) mg/L, p=0.316) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Gruplararası idrar magnezyum düzeyleri.

Hasta grubunda kan ve idrar eser elementlerinin antropometrik ölçümler ve diğer kan parametreleri ile ilişkisi incelendiğinde eZn<sub>1</sub> düzeylerinin yaş (r=0.364, p=0.016) ve diyabet süresi (r=0.423, p=0.005) ile pozitif, eCu<sub>1</sub> düzeylerinin diyastolik KB ile pozitif (r=0.318, p=0.038), iMg<sub>1</sub> düzeylerinin ise boy (r=0.401, p=0.008) ve vücut ağırlığı (r=0.361, p=0.017) ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (Tablo 4.5, 4.6).

Tablo 4.5. Eritrosit ve idrar eser element düzeyleri arasındaki ilişkisi.

	eZn <sub>1</sub>	eCu <sub>1</sub>	iMg <sub>1</sub>
eMg <sub>1</sub>	r=0.297 p=0.053	r=0.183 p=0.240	r=0.130 p=0.405
eZn <sub>1</sub>		r=-0.082 p=0.600	r=0.239 p=0.122
eCu <sub>1</sub>			r=0.024 p=0.877

Tablo 4.6. Eritrosit ve idrar eser element düzeylerinin antropometrik ölçümler ve kan basıncı düzeyleri ile ilişkisi.

	eMg <sub>1</sub>	eZn <sub>1</sub>	eCu <sub>1</sub>	iMg <sub>1</sub>
Yaş	r=0.061 p=0.698	<b>r=0.364</b> <b>p=0.016</b>	r=-0.003 p=0.983	r=0.288 p=0.061
Diyabet süresi	r=-0.036 p=0.817	<b>r=0.423</b> <b>p=0.005</b>	r=-0.122 p=0.437	r=0.161 p=0.303
Boy	r=-0.129 p=0.410	r=0.078 p=0.620	r=0.015 p=0.922	<b>r=0.401</b> <b>p=0.008</b>
Vücut ağırlığı	r=-0.023 p=0.882	r=0.090 p=0.565	r=0.075 p=0.632	<b>r=0.361</b> <b>p=0.017</b>
VKİ	r=0.089 p=0.569	r=0.197 p=0.204	r=0.216 p=0.164	r=0.152 p=0.331
Sistolik KB	r=-0.060 p=0.700	r=-0.068 p=0.664	r=-0.266 p=0.085	r=0.019 p=0.905
Diastolik KB	r=-0.045 p=0.776	r=-0.239 p=0.123	<b>r=0.318</b> <b>p=0.038</b>	r=-0.085 p=0.587

Çalışma periyodunun başlangıcında ölçülen eritrosit ve idrar eser element düzeyleri ile HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05). Benzer şekilde eritrosit ve idrar eser element düzeyleri ile serum glukoz ve Mg düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunamadı (p>0.05).

eZn<sub>1</sub> düzeylerinin klor ile (r=0.336, p=0.027), iMg<sub>1</sub> düzeylerinin ise Hb (r=0.318, p=0.038) ve BUN ile (r=0.461, p=0.002) pozitif ilişkili olduğu saptandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Eritrosit ve idrar eser elementlerinin kan parametreleri ile ilişkisi.

	eMg <sub>1</sub>	eZn <sub>1</sub>	eCu <sub>1</sub>	iMg <sub>1</sub>
<b>HbA1c</b>	r=-0.167 p=0.285	r=0.062 p=0.694	r=-0.123 p=0.433	r=-0.116 p=0.457
<b>Hb</b>	r=0.098 p=0.534	r=-0.010 p=0.949	r=-0.238 p=0.124	<b>r=0.318</b> <b>p=0.038</b>
<b>Na</b>	r=-0.126 p=0.422	r=-0.155 p=0.322	r=0.070 p=0.657	r=-0.051 p=0.746
<b>K</b>	r=-0.114 p=0.468	r=-0.140 p=0.370	r=-0.137 p=0.380	r=0.020 p=0.899
<b>Cl</b>	r=-0.035 p=0.826	<b>r=0.336</b> <b>p=0.027</b>	r=0.108 p=0.492	r=-0.008 p=0.962
<b>BUN</b>	r=-0.050 p=0.751	r=-0.055 p=0.726	r=-0.226 p=0.144	<b>r=0.461</b> <b>p=0.002</b>
<b>Kreatinin</b>	r=0.094 p=0.551	r=0.084 p=0.594	r=-0.025 p=0.872	r=0.222 p=0.153
<b>Glukoz</b>	r=0.125 p=0.424	r=-0.245 p=0.113	r=0.082 p=0.600	r=-0.102 p=0.516
<b>Ca</b>	r=0.241 p=0.120	r=-0.075 p=0.630	r=-0.082 p=0.599	r=0.213 p=0.171
<b>Fosfor</b>	r=-0.104 p=0.505	r=-0.200 p=0.197	r=-0.205 p=0.188	r=0.029 p=0.853
<b>ALP</b>	r=0.138 p=0.378	r=-0.232 p=0.135	r=0.026 p=0.868	r=-0.031 p=0.844
<b>GGT</b>	r=0.171 p=0.274	r=-0.097 p=0.535	r=0.162 p=0.299	r=-0.048 p=0.760
<b>AST</b>	r=0.029 p=0.855	r=0.092 p=0.559	r=-0.080 p=0.611	r=-0.054 p=0.730
<b>ALT</b>	r=0.023 p=0.882	r=0.098 p=0.531	r=-0.178 p=0.252	r=0.118 p=0.451
<b>T.Bil</b>	r=-0.042 p=0.787	r=-0.214 p=0.169	r=-0.091 p=0.560	r=0.053 p=0.737
<b>T.Protein</b>	r=-0.012 p=0.941	r=-0.120 p=0.445	r=-0.060 p=0.705	r=-0.171 p=0.274
<b>Albumin</b>	r=-0.040 p=0.797	r=-0.209 p=0.179	r=-0.116 p=0.459	r=-0.052 p=0.739
<b>HDL-C</b>	r=-0.191 p=0.221	r=-0.098 p=0.532	r=-0.030 p=0.849	r=-0.190 p=0.222
<b>LDL-C</b>	r=0.097 p=0.535	r=0.075 p=0.632	r=0.159 p=0.307	r=0.099 p=0.526
<b>T.Kolesterol</b>	r=-0.045 p=0.777	r=0.039 p=0.806	r=0.100 p=0.522	r=-0.119 p=0.447
<b>Trigliserit</b>	r=-0.003 p=0.987	r=-0.086 p=0.583	r=0.183 p=0.240	r=-0.135 p=0.387
<b>Serum Mg</b>	r=-0.185 p=0.235	r=-0.285 p=0.064	r=-0.141 p=0.367	r=-0.239 p=0.123

Grup 1'deki olgular diyabet kontrolüne göre iyi-orta (n=24) ve kötü kontrollü (n=19) diyabet olarak iki alt gruba ayrıldığında her iki grup arasında  $eMg_1$ ,  $eZn_1$ ,  $eCu_1$  ve  $iMg_1$  düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Diyabet kontrolüne göre eser element düzeylerindeki farklılıklar.

	İyi-orta kontrollü DM (n=24)	Kötü kontrollü DM (n=19)	p değeri
$eMg_1$	4.2±0.5	4.1±0.7	0.633
$eZn_1$	827.9±162.1	847.3±165.4	0.701
$eCu_1$	54.6±8.4	53.2±10.3	0.627
$iMg_1$	140.5±74.8	127.5±72.4	0.572
$Cu/Zn$	0.06±0.01	0.06±0.01	0.516

Diyabet kontrolünün iyi-orta veya kötü olma durumunun  $eMg_1$ ,  $eZn_1$ ,  $eCu_1$  ile  $iMg_1$  düzeylerinin düşük olma durumu ile ilişkisi incelendiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak benzer oranlar saptandı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Diyabet kontrolü ile eser element düşüklüğü arasındaki ilişki.

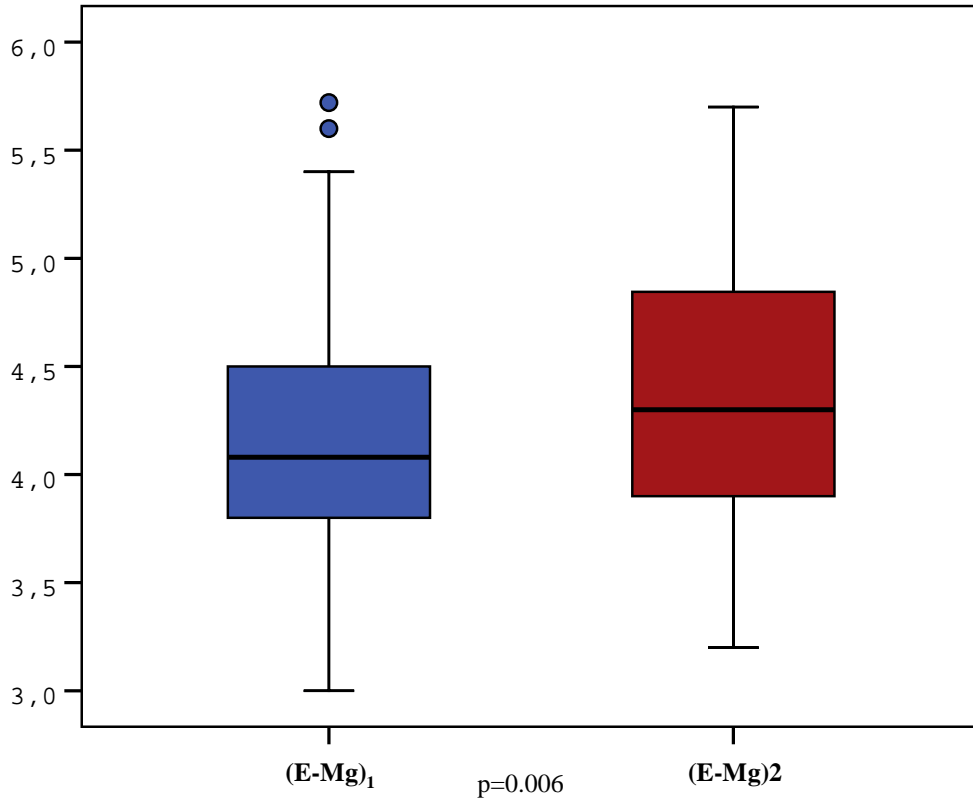
		İyi-orta kontrollü DM	Kötü kontrollü DM	p değeri
$eMg_1$	Normal	10 (%41.7)	7 (%41.2)	0.994
$eZn_1$	Normal	14 (%58.3)	8 (%42.1)	0.453
$iMg_1$	Normal	13 (%54.2)	9 (%47.4)	0.892

İntravenöz  $MgSO_4$  verildikten sonra eritrosit içi Mg, Zn, Cu ve idrar Mg, mikroalbümin ve kreatinin düzeylerini değerlendirmek üzere tekrar kan ve idrar örnekleri alındı. Hasta grubunda İV  $MgSO_4$  vermeden önce ve sonraki değerler karşılaştırıldı. İntravenöz  $MgSO_4$  sonrasında öncesine göre önemli derecede eritrosit içi Mg ( $p=0.006$ ) ve idrar Mg düzeylerinin arttığı görüldü ( $p=0.001$ ). Bakır ( $p=0.722$ ) ve Zn ( $p=0.069$ )' de ise fark saptanmadı. İdrar mikroalbümin ve kreatinin düzeyleri ise İV  $MgSO_4$  sonrasında öncesine göre önemli derecede düşük bulundu ( $p=0.001$ ) (Tablo 4.10).

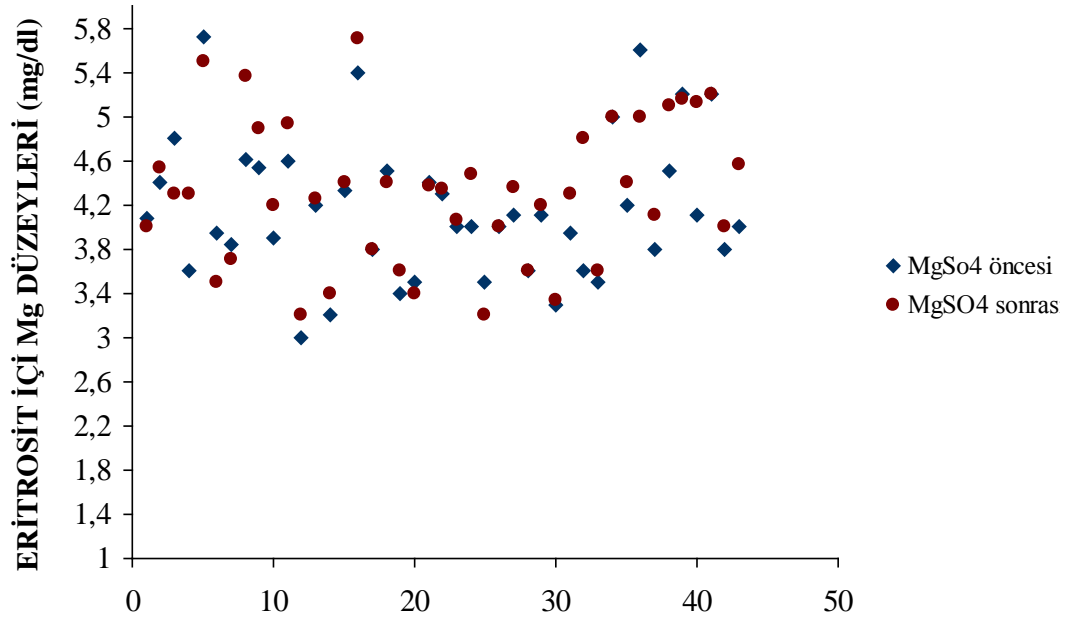
Tablo 4.10. Hasta grubundaki İV MgSO<sub>4</sub> infüzyonu öncesi ve sonrası eser element düzeylerinin ve idrar mikroalbümin, kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması.

	İV Magnezyum öncesi	İV Magnezyum sonrası	p değeri
<b>Mg<sub>eritrosit*</sub> (mg/dl)*</b>	4.16±0.63	4.32±0.65	<b>0.006</b>
<b>Çinko<sub>eritrosit*</sub> (µg/dl)*</b>	836.5±161.9	855.1±182.0	0.069
<b>Bakır<sub>eritrosit*</sub> (µg/dl)*</b>	54.1±9.2	54.3±8.7	0.722
<b>Cu/Zn**</b>	0.06 (0.03-0.12)	0.06 (0.03-0.12)	0.617
<b>Mg<sub>idrar*</sub></b>	134.8±73.2	289.1±138.6	<b>0.001</b>

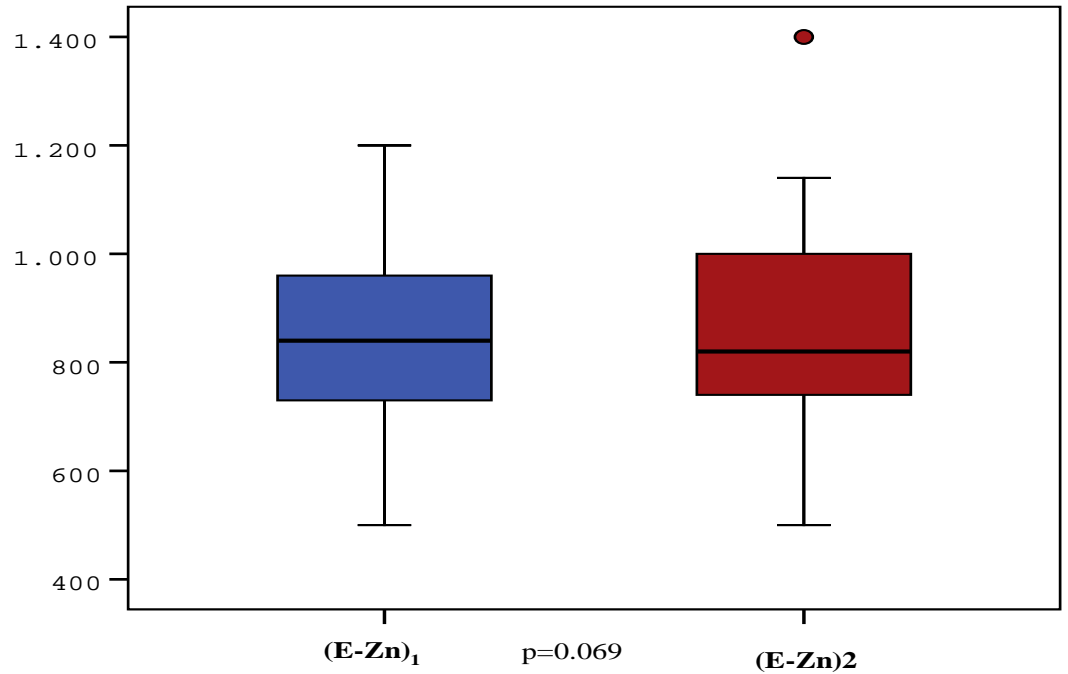
\*: Paired Sample Test, \*\*: Wilcoxon Signed Rank Test



Şekil 4.9. İV MgSO<sub>4</sub> infüzyonu öncesi ve sonrasında ortalama eritrosit içi Mg düzeyleri.

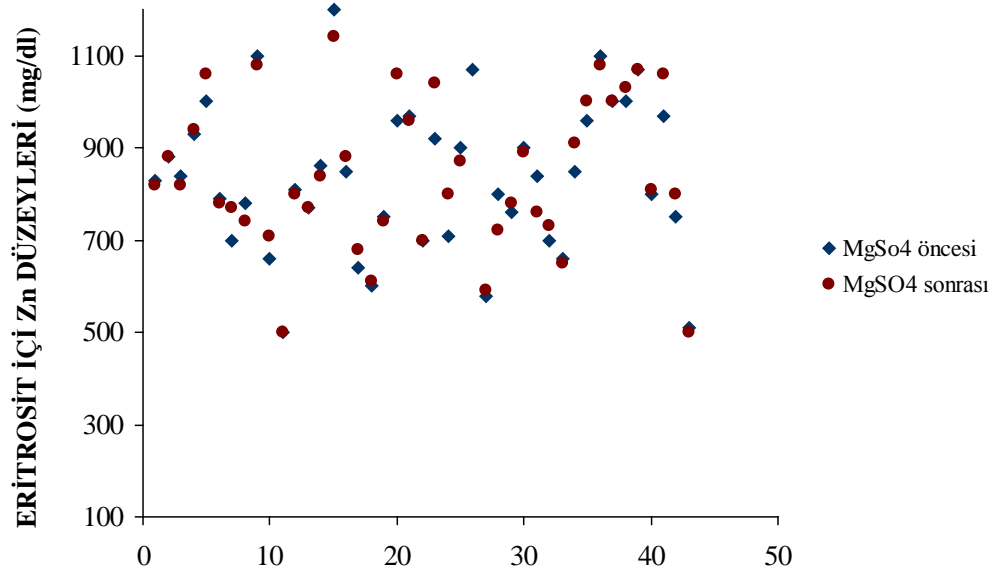


Şekil 4.10. İV MgSO<sub>4</sub> infüzyonu öncesi ve sonrasında hastaların eritrosit içi Mg düzeylerinin dağılımı.

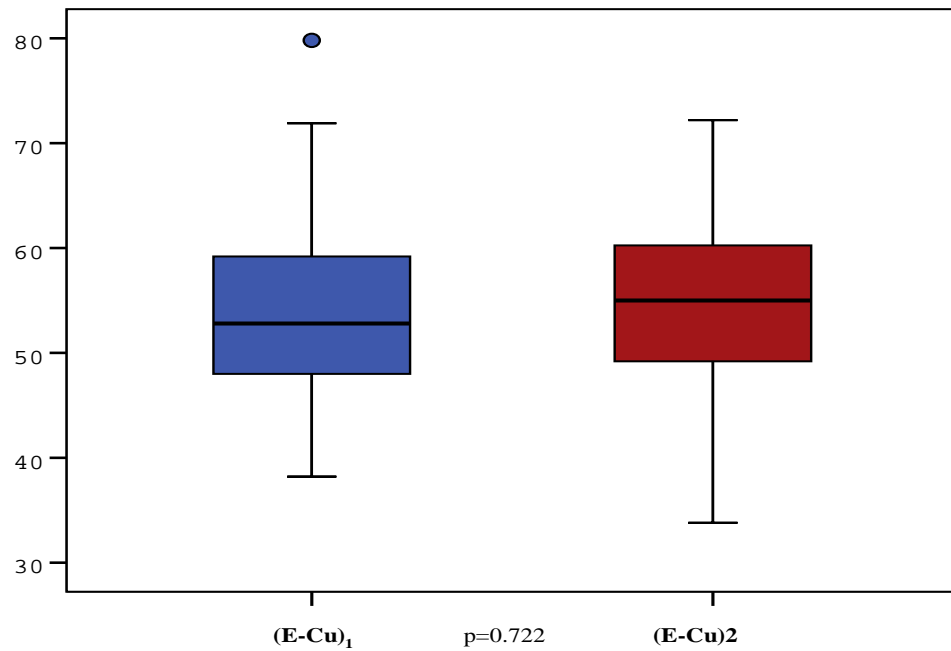


Şekil 4.11. İV MgSO<sub>4</sub> infüzyonu öncesi ve sonrasında ortalama eritrosit içi Zn düzeyleri.

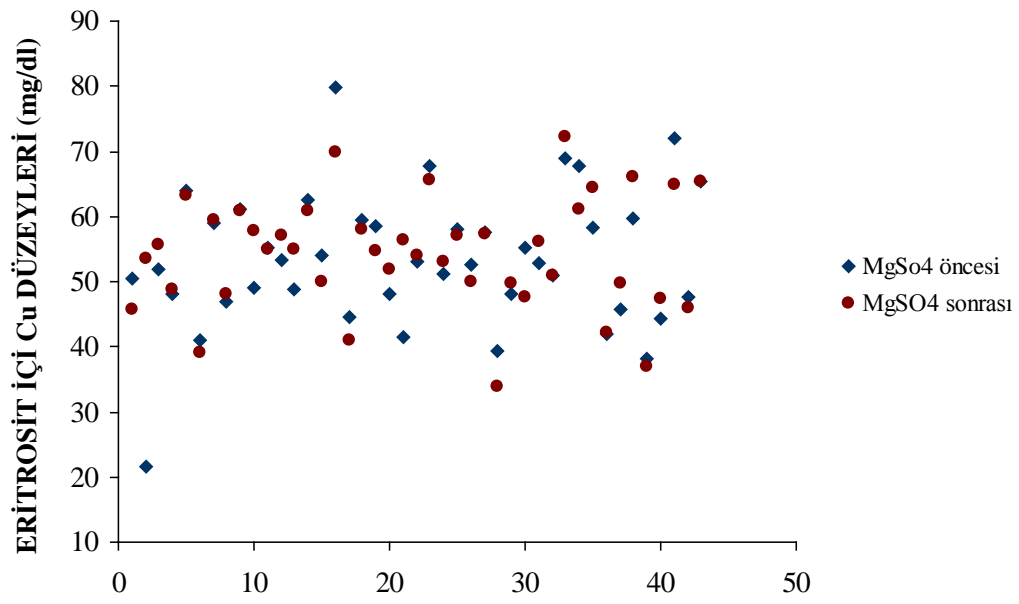




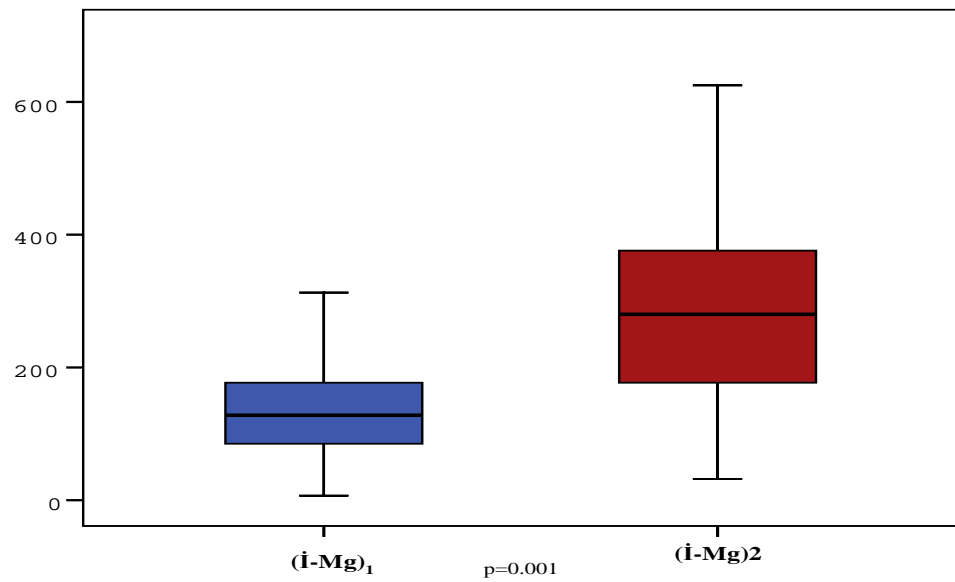
Şekil 4.12. IV MgSO<sub>4</sub> infüzyonu öncesi ve sonrasında hastaların eritrosit içi Zn düzeylerinin dağılımı.



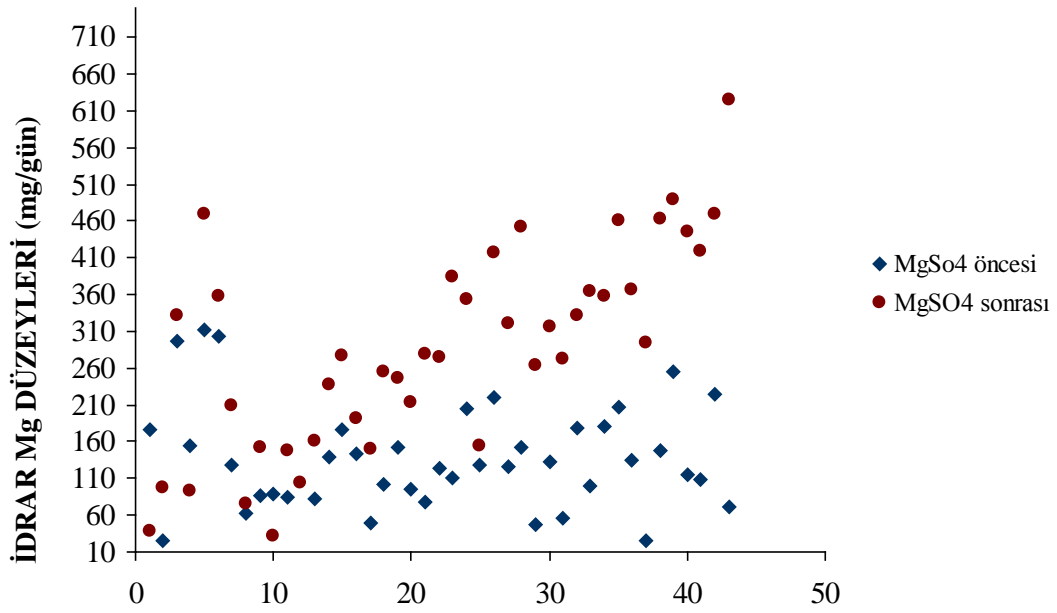
Şekil 4.13. IV MgSO<sub>4</sub> infüzyonu öncesi ve sonrasında ortalama eritrosit içi Cu düzeyleri.



Şekil 4.14. İV MgSO<sub>4</sub> infüzyonu öncesi ve sonrasında hastaların eritrosit içi Cu düzeylerinin dağılımı.



Şekil 4.15. İV MgSO<sub>4</sub> infüzyonu öncesi ve sonrasında ortalama idrar Mg düzeyleri.



Şekil 4.16. İV MgSO<sub>4</sub> infüzyonu öncesi ve sonrasında hastaların idrar Mg düzeylerinin dağılımı.

İntravenöz MgSO<sub>4</sub> verildikten sonra ölçülen eZn<sub>2</sub> düzeyleri diyabet süresi ve yaş ile pozitif ilişkili iken (sırasıyla  $r=0.511$ ,  $p=0.000$ ;  $r=0.392$ ,  $p=0.009$ ), Cu/Zn<sub>2</sub> ile diyabet süresi arasında negatif korelasyon saptandı. ( $r=-0.402$ ,  $p=0.008$ ). İdrar mikroalbumin düzeyleri ile serum Mg düzeyleri arasında da ters ilişki bulundu  $r=-0.308$ ,  $p=0.045$ ), idrar Mg düzeyleri ile boy, vücut ağırlığı ve VKİ arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0.425$ ,  $p=0.005$ ;  $r=0.441$ ,  $p=0.003$ ;  $r=0.352$ ,  $p=0.020$ ) (Tablo 4.12).

Tablo 4.11. İV MgSO<sub>4</sub> infüzyonu sonrası eser element düzeylerinin birbiri ile ilişkisi.

	eZn <sub>2</sub>	eCu <sub>2</sub>	Cu/Zn <sub>2</sub>	iMikroalb <sub>2</sub>	iKreatinin <sub>2</sub>	iMg <sub>2</sub>
eMg <sub>2</sub>	r=0.155 p=0.320	r=0.194 p=0.213	r=0.022 p=0.890	r=-0.068 p=0.663	r=-0.034 p=0.830	r=0.212 p=0.173
eZn <sub>2</sub>		r=-0.028 p=0.857	r=- <b>0.741</b> p= <b>0.000</b>	r=0.205 p=0.187	r=-0.033 p=0.833	r=0.181 p=0.246
eCu <sub>2</sub>			r= <b>0.589</b> p= <b>0.000</b>	r=-0.196 p=0.207	r=-0.152 p=0.332	r=0.053 p=0.736
Cu/Zn <sub>2</sub>				r=-0.255 p=0.099	r=-0.118 p=0.449	r=- 0.058 p=0.711
iMikroalb <sub>2</sub>					r=0.113 p=0.469	r=0.072 p=0.648
iKreatinin <sub>2</sub>						r=0.291 p=0.059

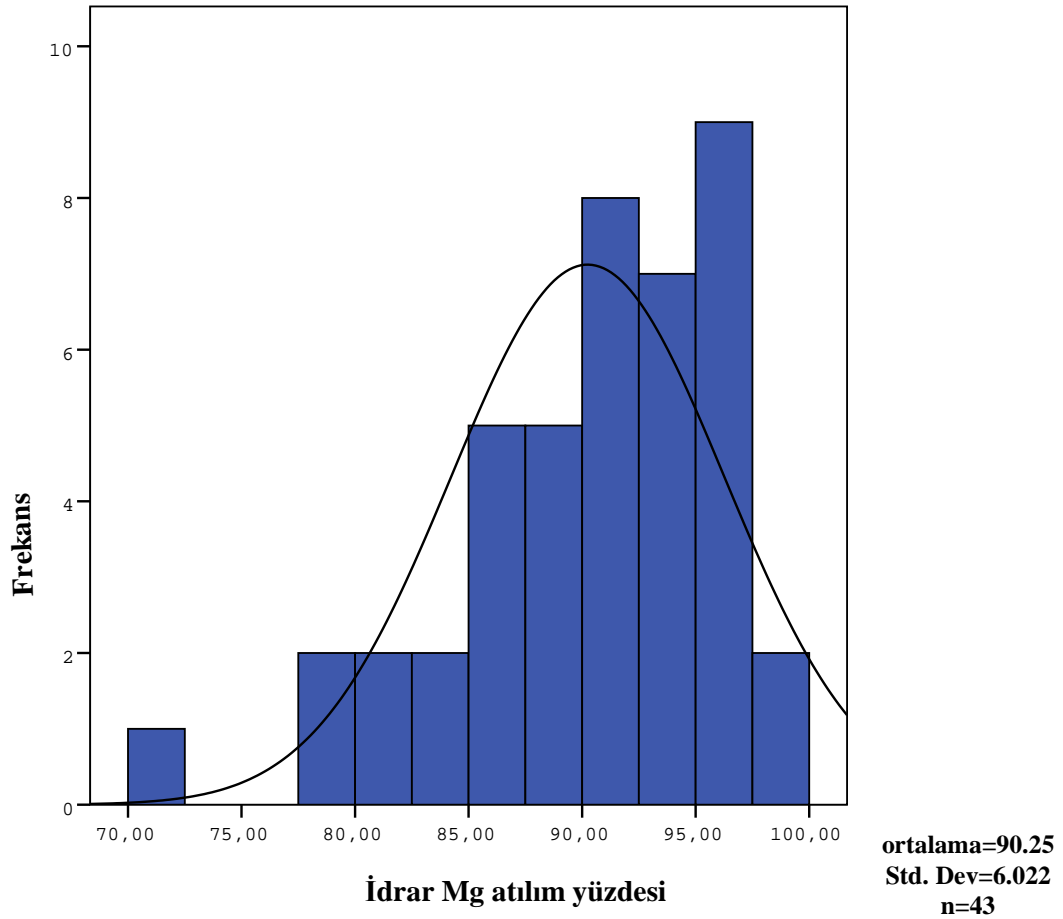
Tablo 4.12. İV MgSO<sub>4</sub> infüzyonu sonrası eser element düzeyleri ve idrar mikroalbümin, kreatinin düzeylerinin antropometrik ölçümler, HbA1c ve serum Mg düzeyleri ile ilişkisi.

	eMg <sub>2</sub>	eZn <sub>2</sub>	eCu <sub>2</sub>	Cu/Zn <sub>2</sub>	iMikroalb <sub>2</sub>	iKreatinin <sub>2</sub>	iMg <sub>2</sub>
DM süresi	r=0.101 p=0.517	r= <b>0.511</b> p= <b>0.000</b>	r=-0.152 p=0.331	r=- <b>0.402</b> p= <b>0.008</b>	r=0.179 p=0.250	r=-0.113 p=0.471	r=-0.087 p=0.580
Yaş	r=-0.011 p=0.942	r= <b>0.392</b> p= <b>0.009</b>	r=0.016 p=0.917	r=-0.305 p=0.047	r=0.121 p=0.441	r=0.222 p=0.152	r=0.242 p=0.118
Boy	r=-0.161 p=0.302	r=0.178 p=0.253	r=0.028 p=0.858	r=-0.108 p=0.490	r=-0.012 p=0.939	r= <b>0.316</b> p= <b>0.039</b>	r= <b>0.425</b> p= <b>0.005</b>
Vücut ağırlığı	r=-0.035 p=0.822	r=0.214 p=0.168	r=0.080 p=0.608	r=-0.045 p=0.774	r=-0.033 p=0.831	r= <b>0.327</b> p= <b>0.033</b>	r= <b>0.441</b> p= <b>0.003</b>
VKİ	r=0.072 p=0.646	r=0.153 p=0.326	r=0.136 p=0.383	r=0.030 p=0.847	r=-0.039 p=0.806	r=0.212 p=0.173	r= <b>0.352</b> p= <b>0.020</b>
HbA1c	r=-0.190 p=0.222	r=0.070 p=0.656	r=-0.218 p=0.161	r=-0.209 p=0.179	r=0.178 p=0.252	r=-0.177 p=0.255	r=-0.174 p=0.264
Serum Mg	r=-0.062 p=0.692	r=-0.202 p=0.194	r=-0.082 p=0.602	r=0.161 p=0.302	r= <b>-0.308</b> p= <b>0.045</b>	r=-0.062 p=0.695	r=-0.245 p=0.114

İntravenöz MgSO<sub>4</sub> verildikten sonra ölçülen idrarda Mg atılım oranı %90.2±6.1 idi (Şekil 4.18). Olguların tamamında idrar Mg atılım yüzdesi >%50 idi (kesin eksiklik).

Magnezyum atılım yüzdesinin yaş, tanı yaşı, boy, vücut ağırlığı, HbA1c düzeyleri, İV MgSO<sub>4</sub> öncesi ve sonrasında ölçülen eritrosit içi Mg düzeyleri ile

herhangi bir istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). Diyabet kontrolü iyi-orta olanlarla ( $89.3\pm 6.9$ ), kötü kontrollü ( $91.3\pm 4.5$ ) olanlar arasında idrar Mg atılım yüzdesi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.287$ ).



Şekil 4.17. İV MgSO<sub>4</sub> sonrasında ölçülen idrar Mg atılım yüzdesi.

İV MgSO<sub>4</sub> verildikten sonra ölçülen idrarda Mg atılım oranlarının 3., 10., 25., 50., 75., 90. ve 97. persentildeki değerleri bulundu (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. İdrar Mg atılım yüzdesinin persentilleri.

	%3	%10	%25	%50	%75	%90	%97
iMg atılım	%74.2	%82.0	%86.0	%91.0	%95.0	%97.1	%98.5

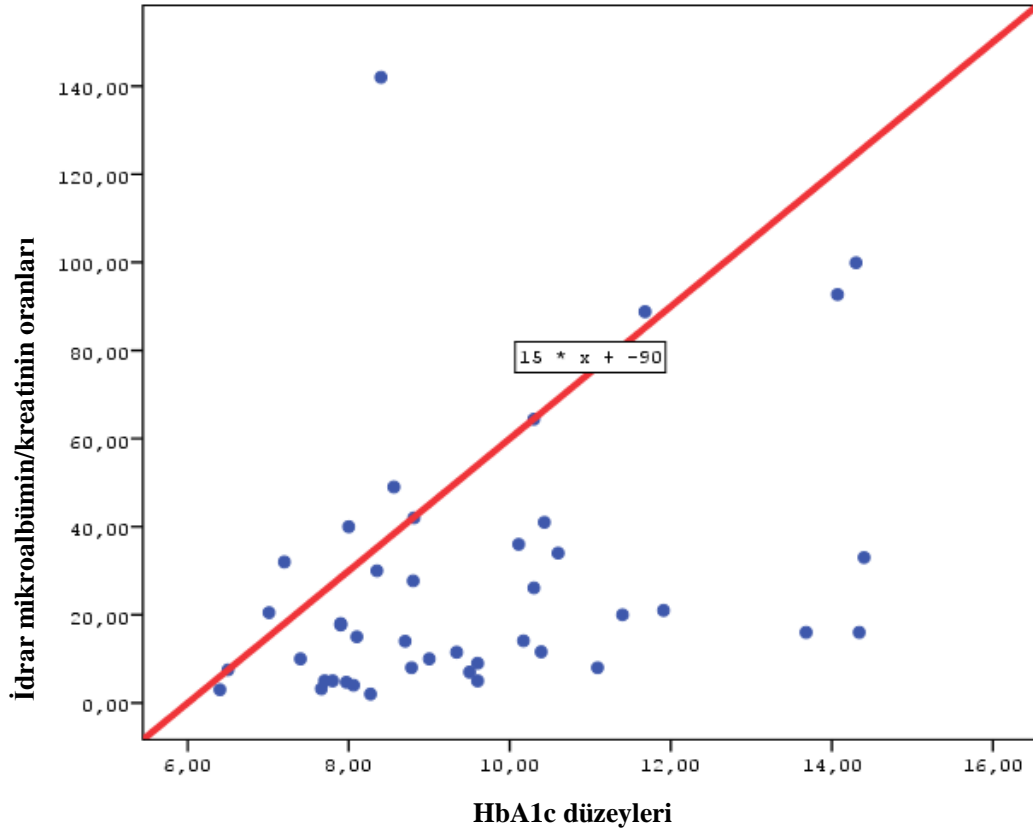
<b>yüzdesi</b>							
----------------	--	--	--	--	--	--	--

Diyabet kontrol durumuna göre idrar Mg atılım yüzdesi %25 persentil üzerindeki ve altındaki olguların oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli derecede olmamakla birlikte kötü kontrollü diyabetlilerde idrar Mg atılım yüzdesinin >25. persentil olma oranı daha fazlaydı ( $p=0.069$ ) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. İdrar Mg atılım yüzdesinin 25. persentiline göre DM kontrolü ile ilişkisi.

		<b>İyi-orta kontrollü DM</b>	<b>Kötü kontrollü DM</b>	<b>p değeri</b>
<b>iMg atılım yüzdesi</b>	<25. persentil	8 (%33.3)	2 (%10.5)	0.069
	>25. persentil	16 (%66.7)	17 (%89.5)	

Tip 1 DM'li olgular komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde olguların hiçbirinde retinopati mevcut değildi. Olguların 14'ü (%32.6) mikroalbüminürik düzeyde nefropatiye sahipti, 29'unda (%67.4) nefropati saptanmadı. Olguların hiçbirinde aşikar nefropati yoktu. Mikroalbüminürik düzeyde nefropatisi olanların idrar mikroalbümin/kreatinin oranları 41.5 (30-142) mg/gün iken nefropatisi olmayanların idrar mikroalbümin/kreatinin oranları 10.0 (2.0-27.7) mg/gün idi. HbA1c düzeyleri ile idrar mikroalbümin/kreatinin oranları arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.442$ ,  $p=0.003$ ) (Şekil 4.18). Bununla birlikte iyi-orta kontrollü DM' lilerle kötü kontrollü DM' liler arasında mikroalbüminürik düzeyde nefropati varlığının oranı istatistiksel olarak benzerdi (iyi-orta kontrollü DM + nefropati:  $n=6$ , %25, kötü kontrollü DM + nefropati:  $n=8$ , %42.1;  $p=0.235$ ). İdrar mikroalbümin/kreatinin oranları ile  $eMg_1$  ve  $iMg_1$  düzeyleri arasında da istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.15).



Şekil 4.18. HbA1c düzeyleri ile idrar mikroalbümin/kreatinin oranları arasındaki korelasyon.

Tablo 4.15. İdrar mikroalbümin/kreatinin oranının eser elementlerle ilişkisi.

	<b>i</b> mikroalbümin/ <b>i</b> kreatinin	<b>i</b> Mg <sub>1</sub>	<b>e</b> Zn <sub>1</sub>	<b>e</b> Cu <sub>1</sub>	<b>e</b> Mg <sub>1</sub>
<b>i</b> Mg <sub>1</sub>	r=,044 p=,780		r=,239 p=,122	r=,024 p=,877	r=,130 p=,405
<b>e</b> Zn <sub>1</sub>	r=,198 p=,202	r=,239 p=,122		r=,025 p=,875	r=,272 p=,078
<b>e</b> Cu <sub>1</sub>	r=,185 p=,236	r=,024 p=,877	r=,025 p=,875		r=,112 p=,475

eMg<sub>1</sub> ve eZn<sub>1</sub> değerlerinin düşük olma durumu ile nefropati varlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde düşük eMg<sub>1</sub>, düşük eZn<sub>1</sub>, hem de iMg<sub>1</sub> düzeylerinin nefropati sıklığı ile ilişkili olmadığı görüldü (p>0.05) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Nefropati varlığı ile eMg<sub>1</sub>, eZn<sub>1</sub>, iMg<sub>1</sub> düşüklüğünün ilişkisi.

		<b>Nefropati + (n=14)</b>	<b>Nefropati – (n=29)</b>	<b>p değeri</b>
<b>eMg<sub>1</sub></b>	Normal	6 (%35.3)	11 (%64.7)	0.757
	Düşük	8 (%30.8)	18 (%69.2)	
<b>eZn<sub>1</sub></b>	Normal	9 (%40.9)	13 (%59.1)	0.384
	Düşük	5 (%23.8)	16 (%76.2)	
<b>iMg<sub>1</sub></b>	Normal	6 (%27.3)	16 (%72.7)	0.449
	Düşük	8 (%38.1)	13 (%61.9)	



## 5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus birçok eser element düzeyinde değişikliğe yol açan kronik, metabolik bir hastalıktır. Bakır, Zn ve Mg insanlarda ve deney hayvanlarında insülin salınımı, sentezi, direnci ile glukoz intoleransında rol oynayabilen biyoelementlerdir (86). İntrasellüler ortamda ikinci sıklıkta bulunan katyon olan Mg'nin, ekstrasellüler ortamda bulunan kısmı, total vücut Mg' sinin ancak %1'i kadardır. Bu nedenle serum Mg ölçümü, total vücut Mg miktarını yansıtmayabilir. Ancak Mg durumunu tanımlamada en sıklıkla kullanılan testtir (93,94). Eritrosit, lökosit ve kas biyopsileri ile dokulara ait Mg miktarı ölçülmektedir. Eritrosit Mg ölçümleri kolay olmasına karşın lökosit ve doku ile iyi bir korelasyon göstermeyebilir (74). Lökosit ve kas Mg ölçümleri ise total vücut Mg düzeyi ile daha iyi korelasyon gösterebilir (95). Eritrosit içi Mg, total vücut Mg'nun %0,7' sini içerirken, kaslar total vücut Mg'nun %27'sini içerirler ve Mg ölçümü için daha iyi bir kaynaktırlar (63).

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu ile hasta grupları arasında eritrosit içi ve serum Mg düzeyleri ve diğer kan parametreleri açısından (ALP ve trigliserid hariç) istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak çalışma periyodunun başlangıcında ölçülen eritrosit içi Mg düzeyleri için "durum değişkeni" olarak hasta grubu seçilip roc curve analizi yapıldığında, eritrosit içi Mg düzeylerinin düşük olma oranının kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulundu. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Reuben D. Rohn ve ark (96) eritrosit içi Mg düzeyleri arasında anlamlı fark saptamazken, Tip 1 DM' lilerde Mg' nin düşük olma oranını yüksek bulmuşlardır. Sjögren ve ark (97) total vücut Mg ölçümünde eritrosit içi Mg' nin yetersiz kaldığını, lökosit ile kas Mg' sinin daha iyi bilgi verdiğini göstermiştir. Oral Mg alımı yeterli olduğu sürece Tip 1 DM' de Mg eksikliğinin olmayacağını belirten çalışmalar olmasına karşın (98), yapılan bir başka çalışmada diyabetiklerde kontrol grubuna göre %50 eksiklik saptanmış ve bu grupta diyabetik hastalarda diyetle Mg alımının eksik olmadığı gözlenmiştir (99). Magnezyum eksikliği DM' de multifaktöriyeldir. Hiperglisemiye bağlı osmotik diürez sonucu idrarla kayıp en önemlisi olmasına karşın, adrenalinin yetersiz sekresyonu, taurin eksikliği, vitamin D metabolizması değişiklikleri, intestinal emilim azlığı, askorbik asit ve glutatyon metabolizmaları diğer önemli faktörlerdir (100,101). Diyabetes mellituslu hastaların serum ve hücre içi eser element düzeylerinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Schnack ve ark. (102) yaptığı çalışmada NIDDM' li hastalarda serum ve eritrosit içi Mg düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu ve metabolik kontrol ile ters orantılı olduğu belirtilmiş, hipomagnezeminin insülin resistansına yol açtığını ifade etmişlerdir. Resnick ve ark. (103) NIDDM' ta intrasellüler Mg eksikliğine dikkati çektikten sonra serum iyonize Mg seviyelerinin de anlamlı derecede düşük olduğunu belirtmişlerdir. Magnezyum eksikliği, yapılan birçok çalışmada diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişiminden sorumlu tutulmuştur (104,105). Hipomagnezeminin dislipidemi, inflamatuvar yük ve oksidatif strese artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir (37). Diyabetik olup hipertansiyon ile iskemik kalp hastalığı (107) ve ciddi diyabetik retinopatisi olan hastalarda serum Mg düzeyi düşük bulunmuştur (108). Mikrosirkülasyon, diyabetin ciddi yapısal ve klinik vasküler komplikasyonları ortaya çıkmadan çok önce bozulmaktadır (109). Serum Mg düzeyi ile mikrosirkülasyonun vazodilatasyon kapasitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (110,111). İsveç'te yapılan bir çalışmada diyabetik olupta mikrovasküler hastalık bulgusu olmayan iyi kontrollü hastalarda, hiperemi sonrasında bazal vasküler tonüse geri dönüş ile serum Mg düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanırken kontrol grubunda bu ilişki görülemedi (112). Deneysel olarak hipomagnezemi oluşturulduğunda prostasiklin reseptör fonksiyonları inhibe olur ve prostasiklin ile trombaksan etkileri arasında dengesizlik oluşur. Bu dengesizlik diyabetin vasküler komplikasyonlarının gelişiminde rol alır (113). Farmakolojik dozda Mg infüzyonu koroner arterler ve sistemik dolaşımda vazodilatasyon oluşturmuştur (114). İyon selektif yöntemi ile serbest Mg düzeyi ölçülebildiğinden beri hipertansif hastalarda kan ve kas içindeki Mg miktarı normotansif hastalara göre düşük bulunmaktadır (115,116). Deney hayvanlarında Mg eksikliğinin ateroskleroza ve vasküler hasarı hızlandırdığı saptandı. Kolesterolde zengin diyetle beslenen hayvanlarda, oral Mg desteği serum kolesterolünü ve trigliseridlerini azaltarak aterosklerotik lezyonların gelişimini azaltmaktadır (115,60). Tüm bu çalışmalar, Mg eksikliğinin diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde rol aldığını ve mikrosirkülasyondaki bozulmanın komplikasyonların gelişiminden çok önce başladığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre trigliserid düzeylerinde anlamlı yükseklik saptandı. Olguların %32.6 mikroalbuminürik düzeyde nefropatiye sahipti (çalışmaya

alınan üç hastadan birinde nefropati başlamıştı) ve idrar mikroalbümin düzeyleri ile serum Mg düzeyleri arasında da negatif korelasyon bulundu.

Diyabetik hastalarda günlük idrarda Mg atılımı VKİ ile orantılı olarak artmıştır (117). Zemza ve Zemza (118) yaptıkları çalışmada serum ve eritrosit içi Mg' u normotansif obez hastalarda obez olmayanlardan daha düşük bulmuşlardır. Huerta MG ve ark (119) obezlerde serum Mg düzeyinin düşük olmasını diyet ile alım eksikliğine bağlamışlardır. Düşük Mg alımı diyabetik olmayan ergenlerde insülin rezistansının oluşmasına yol açmaktadır (120). He ve ark (138) ile Murakami ve ark (139) yetersiz Mg alımını metabolik sendrom ve Tip 2 DM ile ilişki saptarken, VKİ ile Mg emilimi arasında güçlü negatif ilişki bulan araştırmalar da vardır (119). Lima ve ark (140) 2005 yılında yaptıkları çalışmada hücre içi Mg konsantrasyonu ile VKİ arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Zaneta ve ark (117) yaptığı çalışmada VKİ ile 24 saatlik idrarda Mg atılımı arasında pozitif korelasyon vardı. Bizim çalışmamızda, idrar Mg düzeyleri VKİ arasında pozitif korelasyon saptandı.

HbA1c diyabetli hastalarda kan şekeri regülasyonunu en iyi yansıtan belirteçtir. Çalışmamızda HbA1c ortalaması %8.8 (6.4-14.4) idi. ISPAD 2011, diyabet tedavisinde HbA1c için hedef düzeyi <%7.5 mg/dl önermektedir ve % 7.5 – 9 arasında diyabete bağlı hastalıkların ortaya çıkabileceğini belirtmektedir. Bu durumda bizim HbA1c ortalamamız komplikasyonlar açısından risk oluşturan aralıktaydı ve çalışmaya katılan üç hastadan birinde nefropati saptanması bu nedenle olabilirdi. Nefropatisi olan bu hastalarda retinopatinin ise saptanamamış olması direkt oftalmoskopinin tanıda yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Daha duyarlı bir yöntem olan, fundus fotoğraf kayıtları alınarak yapılan incelemeler, öncekilerle kıyaslama olanağı sunarak daha iyi sonuçlar verebilmektedir (57) ve böyle bir yöntem geçmek faydalı olabilir. Nefropati saptanan hastaların lipid anormallikleri (hasta grubunda trigliserid değerleri anlamlı yüksek saptanmıştı) ve nöropati açısından taranması da gerekmektedir.

Bizim çalışmamızda gruplar arasında HbA1c ile eritrosit içi ve serum Mg seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmasa da yapılan birçok çalışma, serum ve hücre içi Mg düzeyi ile HbA1c arasında negatif korelasyon saptamıştır (121). Şimşek ve ark (92) DKA' lu hastalarda HbA1c ile hücre içi Mg düzeyleri arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Ancak DKA mutlak insülin eksikliği ile artmış osmotik

diürezin olduğu, idrarla eser element kaybının en yüksek olduğu dönemdir. Bu nedenle böyle bir korelasyon saptamaları doğaldı. Bizim çalışmamızdaki hastalar en az altı ay önce tanı almış hastalardı. Akut metabolik düzensizliğe neden olacak bir riskleri yoktu ve böyle riskleri olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştı. Tekrar hatırlayacak olursak, diyabetik hastalarda Mg eksikliğinin en sık iki nedeni diyetle alımdaki eksiklik ve idrarla atılımın fazla olmasıydı. O zaman bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında eritrosit içi Mg düzeyleri ile idrarda Mg atılımı arasında anlamlı fark saptanmaması, çalışmaya alınan hastaların diyetle aldıkları Mg miktarının yeterli olmasına ve idrarla kaybedilen Mg' un az olmasına bağlanabilir. Ayrıca Sjögren ve ark (97) HbA1c ile eritrosit içi Mg ve idrarla atılan Mg arasında korelasyon saptayamazken, kas ve mononükleer hücre içi Mg ile HbA1c' nin daha iyi korele olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu durum total vücut Mg havuzunun sadece %0,7' sinin eritrosit içinde olması ile açıklanabilir (63). Diyabetik hastalarda eser element düzeyini normal saptayan bir kısım çalışmada da bu durum, diyetle alımın yeterli olmasına bağlanmıştır (122,123).

Bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubunda yaş, cinsiyet, VA, boy, VKİ, TA arasında fark yoktu. Bu nedenle çalışılan kan parametreleri birbirine benzerdi. Gelişim evreleri ile kan Ca, P seviyeleri benzer olan bu iki grupta ALP seviyelerinin de benzer olması beklenirdi. Total vücut Mg' nun %60' ı kemiklerde ve bu Mg' nin çok az bir kısmı ekstrasellüler Mg ile değişim içindedir. Mg kemikte hidroksiapatit kristal yapısının iskeletinden ziyade, kristal yüzeyinde bulunur. Mg' nin vücuttaki konsantrasyonu gastrointestinal sistemden emilim ve böbreklerde reabsorbsiyon ile eksresyon dengesine bağlıdır (61). İntestinal sistemden emilim diyetle alınan miktar ile doğrudan ilişkilidir (diyetle alınanın %50-75'i emilir). Mg' nin tübüler reabsorbsiyonunu artıran birçok faktörden biride PTH' dır. PTH bu direkt etkisinin yanı sıra, proksimal tubulusta 25 (OH) D<sub>3</sub>' ün 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub>' e dönüşümünü artırır (61). Aktif D vitamini barsaklardan Mg emilimini artıran bir diğer faktördür (124-129). Diyabetik hastaların kas ve eritrosit içinin yanı sıra kemik dokusundaki Mg seviyesinde azaldığını ortaya koyan çalışmalar vardır (130,131). Tüm bu bulgular (aktif D vitamini artışı ve PTH etkisi), Mg eksikliğinde kemiğin ana iskeletini etkileyen bir aktivasyona işaret edebilir. Ayrıca kemik matriksin sentezinde Mg ve Zn' nin gerektiği çok uzun zamandır bilinmektedir (132). Magnezyum, ATP

metabolizmasında rol oynaması ve 300' den fazla enzimin kofaktörü olmasından dolayı, hidroksiapatit kristallerini küçültüp (büyük kristaller kemik kırılmasını artırır) kemik kalitesini artırarak direkt bir etki gösterir. Magnezyum eksikliğinde osteoblastik ve osteoklastik aktivite değişmekte, Ca metabolizması etkilenmekte ve kırık riski artmaktadır. Dolayısıyla Mg kemikte mineral homeostazında, kristal yapısının stabilizasyonunda, D vitamini ve PTH aksında, Ca metabolizmasında, ALP' nin etkinliğinde rol oynayarak çok yönlü etki göstermektedir (141). ALP' nin kemik ve kalsifiye kıkırdakta, sert kemik dokusu oluşumunun erken evrelerinde eksprese edildiği bilinmektedir. Kemik mineralizasyonundaki etkileri tam olarak anlaşılmasada inorganik fosfatın lokal artışını sağladığı düşünülmektedir (142,143). Çoğunluğu kemik dokusu içinde bulunan Mg' nin yetersizliğinde ALP' nin yeterli fonksiyonu sağlamak açısından artışı anlamlı olabilir (133). Bizim çalışmamızda diyabetik grupta, İV MgSO<sub>4</sub> verilmesi sonrası Mg' nin eritrosit içi miktarının artışı total vücut eksikliğini işaret ederken, istatistiki olarak anlamlı bir ALP artışında bunu destekleyebilir. Bu bulgular da eritrosit içi Mg düzeyinin hasta grubunda total vücut Mg düzeyini göstermede yetersiz kaldığını düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda hasta grubunda eritrosit içi Mg düzeyi etkilenmemiş gibi görünse de, HbA1c düzeyleri ile idrar mikroalbümin/kreatinin oranları arasında pozitif korelasyon varlığı, İV MgSO<sub>4</sub> verilmesi sonrasında eritrosit içi Mg seviyelerindeki artışın anlamlı olması ve idrarda Mg retansiyonunun ortalama %90.2±6.1 ( >%50 kesin eksiklik) saptanması total vücut Mg' sinin yetersiz olduğunu düşündürmektedir. İV MgSO<sub>4</sub> yükleme testi sonrası retansiyonun fazla olması eksikliği göstermede diğer yöntemlere göre daha üstün bulunmuştur (134,135). Ponder ve ark (136) da ortalama üriner Mg/kreatinin oranının önemli derecede arttığını 220 IDDM' li hastada 33 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak göstermişlerdir. Bu sonuç bizim çalışmamız ile paraleldi. Mc Nair ve ark ise (100), 215 adet IDDM' li poliklinik hastasında %38.6 oranında hipomagnesemi ve %55 oranında da Mg atılımının arttığını tespit etmişlerdir. Mg' nin plazma seviyesinin üriner Mg atılımı ile ve kan glikoz değerleri ile ters orantılı olduğunu ve Mg' nin tubuler reabsorpsiyonunun şiddetli hiperglisemi olduğu zaman azaldığını göstermişlerdir. Buna karşın idrarda Mg atılımının artışının kan Mg konsantrasyonu ile ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (137). Bizim çalışmamızda ise

hipergliseminin bir göstergesi olan HbA1c ile serum ve eritrosit içi Mg düzeyi arasında benzer bir ilişki saptanmadı. Bu durum bizim çalışma sonuçlarımız açısından mantıklıydı çünkü hasta ve kontrol grupları arasında eritrosit içi Mg düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Eritrosit içinde belirgin bir eksiklikten söz edilemezdi. Ancak HbA1c ortalaması yüksek olan bir örnekte eritrosit içi ve serum Mg seviyelerinin total vücut Mg düzeyini temsil ettiğini düşünmek istersek, diğer birçok çalışmaya benzer şekilde düşük olması beklenirdi. Böyle bir korelasyon saptayamamamız da eritrosit içi Mg düzeyinin total vücut Mg düzeyini yansıtmada yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, vücuttaki Mg'nin %99'u kas, kemik ve yumuşak dokudadır. Total vücut Mg havuzunun çok az bir kısmını içeren eritrosit içi Mg ölçümü, bizim çalışmamızda Mg eksikliğini ortaya koyamazken, İV MgSO<sub>4</sub> yükleme testi Mg eksikliğine dair daha güvenilir sonuçlar vermiştir. İV MgSO<sub>4</sub> yükleme testi yapılamayacak durumlarda, birkaç sistemde Mg düzeyi ölçümü yapılması total vücut Mg düzeyi hakkında daha yeterli bilgiler verebilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji bilim dalı tarafından Tip 1 DM tanısı ile izlenen, yaşları 2-18 yıl arasında değişen 19 kız, 24 erkek toplam 43 çocuk ve ergen (Grup 1) çalışmaya dahil edildi.

2. Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu, kan glukoz değerleri normal sınırlarda olan 25 çocuk ve ergen kontrol grubu (Grup 2) olarak seçildi.

3. Grup 1'de olguların 19'u (%44.2) kız, 24'ü (%55.8) erkek, yaşları  $12.8 \pm 3.2$  yıl; Grup 2'de ise olguların 17'si (%68) kız, 8'i (%32) erkek, yaşları  $12.4 \pm 4.5$  yıl idi. Her iki grup arasında cinsiyet oranları ve yaşları açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi ( $p > 0.05$ ).

4. Her iki grupta vücut ağırlığı, boy ve VKİ değerleri benzerdi ( $p > 0.05$ ).

5. Her iki grup arasında sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

6. Grup 1'de olguların Tip 1 DM süresi ortanca 2.5 (6 ay-17 yıl) yıl idi. Uygulanan tedavi rejimi olguların 40'ında (%93) yoğun, üçünde (%7) iki doz insülin tedavisi şeklindeydi.

7. HbA1c düzeyleri %8.8 (6.4-14.4) idi. HbA1c düzeylerine göre diyabet kontrolü açısından değerlendirildiğinde dördü (%9.3) iyi kontrollü, 20'si (%46.5) orta, 19'u (%44.2) kötü kontrollü diyabete sahipti.

8. Serum ALP (Grup 1:  $553.2 \pm 267.9$  IU/L, Grup 2:  $341.1 \pm 183.4$  IU/L,  $p = 0.001$ ) ve trigliserid düzeyleri (Grup 1:  $101.7 \pm 49.4$  mg/dl, Grup 2:  $81.3 \pm 31.1$  mg/dl,  $p = 0.041$ ) daha yüksek saptandı.

9. Gruplar arasında serum Mg ve diğer kan parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

10. Çalışma periyodunun başlangıcında ölçülen  $eMg_1$  düzeyleri için "durum değişkeni" olarak hasta grubu seçilip roc curve analizi yapıldığında,  $eMg_1$  düzeylerinin düşük olma oranının daha yüksek olduğu bulundu (Grup 1:  $n = 26$ , %60.5, Grup 2:  $n = 8$ , %32;  $p = 0.024$ ).

**11.** Hasta grubunda kan ve idrar eser elementlerinin antropometrik ölçümler ve diğer kan parametreleri ile ilişkisi incelendiğinde  $eZn_1$  düzeylerinin yaş ( $r=0.364$ ,  $p=0.016$ ) ve diyabet süresi ( $r=0.423$ ,  $p=0.005$ ) ile pozitif,  $eCu_1$  düzeylerinin diyastolik KB ile pozitif ( $r=0.318$ ,  $p=0.038$ ),  $iMg_1$  düzeylerinin ise boy ( $r=0.401$ ,  $p=0.008$ ) ve vücut ağırlığı ( $r=0.361$ ,  $p=0.017$ ) ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu.

**12.** İntravenöz  $MgSO_4$  sonrasında öncesine göre önemli derecede eritrosit içi Mg ( $p=0.006$ ) ve idrar Mg düzeylerinin arttığı görüldü ( $p=0.001$ ). İdrar mikroalbümin ve kreatinin düzeyleri ise İV  $MgSO_4$  sonrasında öncesine göre önemli derecede düşük bulundu ( $p=0.001$ ).

**13.** İdrar mikroalbümin düzeyleri ile serum magnezyum düzeyleri arasında da ters ilişki bulundu  $r=-0.308$ ,  $p=0.045$ ),

**14.** İdrar Mg düzeyleri ile boy, vücut ağırlığı ve VKİ arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0.425$ ,  $p=0.005$ ;  $r=0.441$ ,  $p=0.003$ ;  $r=0.352$ ,  $p=0.020$ ).

**15.** İntravenöz  $MgSO_4$  verildikten sonra ölçülen  $eZn_2$  düzeyleri diyabet süresi ve yaş ile pozitif ilişkili (sırasıyla  $r=0.511$ ,  $p=0.000$ ;  $r=0.392$ ,  $p=0.009$ ).

**16.**  $Cu/Zn_2$  ile diyabet süresi arasında negatif korelasyon saptandı. ( $r=-0.402$ ,  $p=0.008$ ).

**17.** İntravenöz  $MgSO_4$  verildikten sonra ölçülen idrarda Mg atılım oranı  $90.2 \pm 6.1$  idi. Olguların tamamında idrar Mg atılım yüzdesi  $>50$  idi (kesin eksiklik).

**18.** Kötü kontrollü diyabetlilerde idrar Mg atılım yüzdesinin  $>25$ . persentil olma oranı daha fazlaydı ( $p=0.069$ ).

**19.** Olguların 14'ü ( $32.6$ ) mikroalbüminürik düzeyde nefropatiye sahipti, 29'unda ( $67.4$ ) nefropati saptanmadı.

**20.** HbA1c düzeyleri ile idrar mikroalbümin/kreatinin oranları arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.442$ ,  $p=0.003$ )



### KAYNAKLAR

1. Lifshitz F. Pediatric Endocrinology Fourth Edition University of Miami School of Medicine 2003;25/27:611–680.
2. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics 16. edition Philadelphia 2000;6:1767-1792.
3. Onkamo P, Vananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. World-wide increase in incidence of type 1 diabetes: the analysis of the data on published incidence trends. Diabetologia 1999;42:1395-1403.
4. Burden AC, Hearnshaw JR, Swift PG. Childhood diabetes mellitus: an increasing incidence . Diabet Med 1989;6:334-336.
5. Wasmuth HE, Hess G, Viergutz C, Henrichs HR, Martin S, Kolb H. Non specific viral infections as possible synchronising events of the manifestations of type 1 diabetes . Diabetes Metab Rews Rev 2000;16:177-178.
6. Hyoty H , Hiltunen M , Knip M , Laakkonen M, Vahasalo P, Karjalainen J, Koskela P, Roivainen M, Leinikki P ,Hovi T. A prospective study of the role of coxackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM .Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetes 1995;44:652-657.
7. Cengiz M, Cengiz S. Tip 2 diyabetli hastalarda C vitamini uygulamasının eritrosit glutasyon ve HbA1C düzeyleri üzerine etkisi. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2000;31:211-215.
8. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza yayınları, Konya 1995.
9. Cheesman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull 1993;49:481-493.
10. Langenstroer P, Pieper GM. Regulation of spontaneous EDRF rebase in diabetic rat aorta by oxygen free radical. Am J Physiol 1992;263:257-265.
11. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Dello Russo P, Torello R. A preliminary note on inhibiting effect of tocopherol on protein glycation. Diabet Metab 1988;14:40-52.

12. Akgül E, İlhan N, İlhan N, Halifeoğlu İ. Tip II Diabetes mellitusta lipid peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktiviteleri. *Türk Biyokimya Derg* 1999;3:28-33.
13. Davidson VL, Sittman DB. *Biyokimya*. Güner G (çeviren). 1.Baskı, İstanbul Nobel 2000.
14. Wolf SP, Dean RT. Glucose autoxidation and protein modification: The potential role of autoxidative glycosylation in diabetes. *Biochem J* 1987;245:243-250.
15. Granado F, Olmedilla B, Gil-Martinez E, Blanco I, Millan I, Rojas-Hidalgo E. Carotenoids, retinol and tocopherols in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and their immediate relatives. *Clin Sci (Lond)* 1998;94:189-195.
16. Diplock AT. Antioxdant nutrients and disease prevention: An Overview. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1895-1935.
17. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* January 2011;34:62-69.
18. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterize by a rapid onset and an absense of diabetes related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Eng J Med* 2000;342:301-307.
19. Becker DJ. Complications of insulin dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*, 3th ed. New York: Marcel Decker 1996:583-598.
20. Arslanian S, Drash AL. Insulin dependent diabetes mellitus in the child and adolecent. *Cur Ther Endocrinol Metab* 1994;5:380-384.
21. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation and management. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1553-1557.
22. Günöz H, Oraltay İşgüven P and National Working Group for child and Adolescent. *Diabetes Nutrition and Metabolic* 1999;12:232.
23. JA Willis, RS Scott, BA Darlow. Seasonality of Birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 year) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zelland. *J Pediatr Endocrin Metab* 2002;15:645-647.

24. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood Type 1 diabetes worldwide. DiaMond Project Group. *Diabetes Care* 2000;23:1516-1526.
25. Winter WE. Diabetes Autoimmunity. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology* 5 th ed. New York: Informa Healthcare; 200:83-99.
26. Sperling MA, Weinzimer SA, Tamborlane WV. Diabetes Mellitus. *Pediatric Endocrinology*. 3 rd ed. Philadelphia 2008:373-421.
27. Maclaren N, Riley W, Skordis N, Atkinson M, Spillar R, Silverstein. Inherited susceptibility to insulin-dependent diabetes is associated with HLA-DR1, while DR5 is protective. *Autoimmunity* 1988;1:197-205.
28. Dib SA, Gomes MB. Etiopathogenesis of type 1 diabetes mellitus: prognostic factors for the evolution of residual cell function. *Diabetol Metab Syndr* 2009;1:25.
29. Forlenza GP, Rewers M. The epidemic of type 1 diabetes: what is it telling us? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:248-251.
30. van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev* 2011;91:79-118.
31. Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. The “perfect storm” for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes* 2008;57:2555-2562.
32. Karjalainen J, Martin JM, Knip M, Ilonen J, Robinson BH, Savilahti E. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992;327:302-307.
33. Klemetti P, Savilahti E, Ilonen J, Akerblom HK, Vaarala O. T-cell reactivity to wheat gluten in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Immunol* 1998;47:48-53.
34. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003;290:1713-1720.
35. Günöz H. Çocuklarda diabetes mellitus. *Temel Pediatri* 1. Baskı 2010:1172-1180.

36. Satman İ, Gürol AO. Otoimmün Diyabet Patogenezi ve Tip 1 Diyabetli Hastada Tedavi Yaklaşımı. *T Klin Endok Derg* 2003;1:169-179.
37. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones and Diabetes mellitus. In: Gardner DG, Shoback D. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 9 th ed 2011:599-600.
38. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:746.
39. Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JA, Champagne CM. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 2008;108:287-331.
40. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:62-69.
41. Sperling MA. Diabetes Mellitus. In. *Pediatric Endocrinology*. 2 nd ed 2002:323-366.
42. Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31:61-78.
43. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2012;55:542-551.
44. Kordi R, Rabbani A. Exercise and diabetes type 1 recommendations, safety. *Iran J Ped* 2007;17:52-62.
45. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
46. Galloway JA, Chance RE. Improving insulin therapy: Achievements and challenges. *Horm Metb Res* 1994;26:591-598.
47. Borgono CA, Zinman B. Insulins: Past, Present, and Future. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2012;41:1-24.

48. Keen H, Glynne A, Pickup JC. Human insulin produced by recombinant DNA technology: safety and hypoglycaemic potency in healthy men. *Lancet* 1980;2:398-401.
49. Brook CGD, Brown RS. Type 1 diabetes mellitus. In: *Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology* 1st ed 2008:179-214.
50. Hirsh IB, Skyler JS. Management of type 1 diabetes. *Atlas of Diabetes* 3rd ed 2006:77-78.
51. Miles HL, Acerini CL. Insulin analog preparations and their use in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Paediatr Drugs* 2008;10:163-167.
52. Galli-Tsinopoulou A. Insulin therapy in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:114-117.
53. Alemzadeh R, Wyatt D. Diabetes Mellitus. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed 2007;1947-1972.
54. DCCT Research group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993;329:977-986.
55. DCCT Research group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of longterm complication in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994;125:177.
56. Murphy RP, Nanda M, Plotnick I. The relationship of puberty to diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:215-218.
57. Consensus Guidelines 2000-ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. ISPAD. Medical Forum International. The Netherlands.
58. Economides PA, King GL. Pathophysiology of diabetic complications. In: *Topical Endocrinology* 2002;19:2-7.
59. Krolewski M, Eggers PW, Warram JH. Magnitude of end stage renal disease in IDDM: A 35 year follow up study. *Kidney Int* 1996;50:2041-2046.
60. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 2000;294:1-26.

61. Simsek E, Kocabay K. Minerallerin intestinal emilimi ve böbreklerden atılımının düzenlenmesi. *T Klin Pediatri* 2001;4:181-189.
62. Mario B, Ligia JD, Orit B, Lawrence MR. Altered Cellular Magnesium Responsiveness to Hyperglycemia in Hypertensive Subjects. *Hypertension* 2001;38:612-615.
63. Işık G, Neyhan E. Magnezyumun klinik önemi. *Genel Tıp Derg* 2003;12:69-75.
64. White RE, Hartzell HO. Magnesium ions in cardiac function. *Biochem Pharmacol* 1989;38:859-867.
65. Reinhart RA. Magnesium deficiency: Recognition and treatment in emergency medicine setting. *Am J Emerg Med* 1992;10:78-83.
66. Whang R. Magnesium deficiency: Pathogenesis, prevalence, and clinical implications. *Am J Med* 1987;82:24-29.
67. Marinov MB, Harbaugh KS, Hoopes PJ, Pikus HJ, Harbaugh RE. Neuroprotective effects of preischemia intraarterial magnesium sulfate irreversible focal cerebral ischemia. *J Neurosurg* 1996;85:117-124.
68. Lee EJ, Ayoub IA, Harris FB, Hassan M, Ogilvy CS, Maynard KI. Mexiletine and magnesium independently, but not combined, protect against permanent focal cerebral ischemia in Wistar rats. *J Neurosci Res* 1999;58:442-448.
69. Elamin A, Tuvemo T. Magnesium and insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1990;10:203-209.
70. Reinhart RA. Magnesium metabolism: A review with a special reference to the relationship between intracellular content and serum levels. *Arch Intern Med* 1988;148:2415-2420.
71. Elin RJ. Assessment of magnesium status. *Clin Chem* 1987;33:1965-1970.
72. Henry JB. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 19th ed 1996;197-198.
73. Elin RJ. Determination of Serum Magnesium Concentration by Clinical Laboratories. *Magnes Trace Elem* 1991;10:60-66.
74. Elin RJ. Magnesium metabolism in health and disease. *Dis Mon* 1988;34:165-218.
75. Swaminathan R. Magnesium Metabolism and its Disorders. *Clin Biochem Rev* 2003;24:47-66

76. Bert LV, Kenneth HF. The Biochemical Basis of Zinc Physiology. *Physiol Rev* 1993;73:79-118.
77. Ülger H, Coşkun A. Çinko: Temel Fonksiyonları ve Metabolizması. *Düzce Tıp Fak Derg* 2003;5:38-44.
78. Roberts EA, Sarkar B. Liver as a key organ in the supply, storage, and excretion of copper. *Am J Clin Nutr* 2008;88:851-854.
79. DiSilvestro RA. Zinc in Relation to Diabetes and Oxidative Disease. *J Nutr* 2000;130:1509-1511.
80. Viktorinova A, Toserova E, Krizko M, Durackova Z. Altered metabolism of copper, zinc and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism* 2009;58:1477-1482.
81. Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE, Silvis SE, McClain CJ. Abnormal Zinc Metabolism in Type II DM. *Am J Med* 1983;75:273-277.
82. Canfield WK, Hambidge KM, Johnson LAK. Zinc Nutriture in Type I DM: relationship to Growth Measures and Metabolic Control. *J Ped Gastro Nutr* 1984;3:577-584.
83. Niewoehner CB, Allen JI, Boosalis M, Levine AS, Morley JE. Role of Zinc Supplementation in Type II DM. *Am J Med* 1986;81:63-68.
84. Mooradian AD, Morley JE. Micronutrient Status in DM. *Am J Clin Nutr* 1987;45:877-895.
85. Sircar AR, Yadav SK, Mittal A, Kamboj VP, Chowdhury AR. Plasma and Tissue in Type 2 DM. *Ind J Physiol Pharmacol* 1985;4:259-262.
86. Walter RM Jr, Uriu-Hare JY, Olin KL, Oster MH, Anawalt BD, Critchfield JW, Keen CL. Copper, Zinc, Magnesium Status and Complications of DM. *Diabetes Care* 1991;14:1050-1056.
87. Pai LH, Prasad AS. Cellular Zinc in Patients with DM. *Nutrition Research* 1988;8:889-897.
88. Pidduck HG, Wren PJJ, Evans DAP. Plasma Zinc and Copper in DM. *Diabetes* 1970;19:234-239.
89. Halaçoğlu A, Süher M. Diyabetes Mellitus Regülasyonunun Serum Eser Elementleri ile İlişkisi. *Yeni Tıp Derg* 2012;29:47-49.

90. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Günöz H, Darendeliler F, Baş F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr* 2006; 95:1635-1641.
91. Bundak R, Furman A, Günöz H, Darendeliler F, Baş F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 2006;95:195-198.
92. Simsek E, Karabay M, Kocabay K. Assessment of magnesium status in newly diagnosed diabetic children: measurement of erythrocyte magnesium level and magnesium tolerance testing. *Turk J Pediatr* 2005;47:132-137.
93. Henry JB. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 19<sup>th</sup> ed 1996;197-198.
94. Elin RJ. Determination of serum magnesium concentration by clinical laboratories. *Magn Trace Elem* 1991;10:60-66.
95. Dyckner T, Wester PO. Skeletal muscle magnesium and potassium determinations: Correlation with lymphocyte contents of magnesium and potassium. *J Am Coll Nutr* 1985;4:619-625.
96. Rohn RD, Pleban P, Jenkins LL. Magnesium, zinc and copper in plasma and blood cellular components in children with IDDM. *Clinica Chimica Acta* 1993;215:21-28.
97. Sjögren A, Floren CH, Nilson A. Magnesium deficiency in IDDM related to level of glycosylated hemoglobin. *Diabetes* 1986;35:459-463.
98. Durlach J, Altura BT, Altura BM. Highlights and summary of the 10th. annual french colloquium on magnesium. *Magnesium* 1983;2:330-336.
99. Kylberg E, Ewald U, Tuvemo T, Gebre-Medhin M. Dietary intake in Swedish diabetic children. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:32-37.
100. McNair P, Christensen MS, Christiansen C, Madsbad S, Transbol LB. Renal hypomagnesemia in human diabetes mellitus: its relation to glucose homeostasis. *Eur J Invest* 1982;12:81-85.
101. Johansson G, Danielsson BG, Ljunghall S, Wibell L. Evidence for a disturbed magnesium metabolism in diabetes mellitus. *Magnesium Bull* 1982;3:178-180.
102. Schnack CH, Bauer I, Oregnant P, et al: Hypomagnesemia in type II (non insulin dependent) diabetes mellitus is not corrected by improvement of long term metabolic control. *Diabetologia* 1992;35:77-79.



103. Resnick LM, Altura BT, Gupta RK. Intracellular and extracellular magnesium depletion in type II (non insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:767-770.
104. Mather HM, Levin GE. Magnesium status in diabetes. *Lancet* 1979;28:924.
105. Mather HM, Levin GE, Nisbet JA. Hypomagnesemia and symptomatic ischemic heart disease in diabetes. *Magnesium Bull* 1981;3:169-172.
106. Dasgupta A, Sarma D, Saikia UK. Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endoc and Metab* 2012;6:1000-1003.
107. Seelig MS, Heggtviet HA. Magnesium interrelationships in ischemic heart disease, a review. *Am J Clin Nutr* 1974;27:59-79.
108. McNair P, Christianssen C, Madsbad S. Hypomagnesemia, a risk factor in diabetic retinopathy. *Diabetes* 1978;27:1075-1077.
109. Ditzel J. Functional microangiopathy in diabetes mellitus. *Diabetes* 1968;17:388-397.
110. Altura BM, Halevy S, Turlapaty P. Vascular smooth muscle in diabetes and its influence on the reactivity of blood vessels. In: Davis E. (ed), *Advances in Microcirculation* 1979;8:118-150.
111. Altura BM, Altura BT. New perspectives on the role of magnesium in the pathophysiology of the cardiovascular system: II. Experimental aspects. *Magnesium* 1985;4:245-271.
112. Ewald U, Tuvemo T, Rooth G. Early reduction of vascular reactivity in diabetic children detected by transcutaneous oxygen electrode. *Lancet* 1981;13:1287-1288.
113. Tuvemo T, Gebre-Medhin M. The role of trace elements in juvenile diabetes mellitus. *Pediatrician* 1985;12:213-216.
114. Woods KL. Possible pharmacological actions of magnesium in acute myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:3-10.
115. Altura BM, Altura BT. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension updated: relationship to its action on cardiac, vascular smooth muscle, and endothelial cells. In: Laragh J, Brenner BM, ed. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, 2nd ed 1995;1213-1242.

116. Resnick LM. Ionic disturbances of calcium and magnesium metabolism in essential hypertension. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*, 2nd ed 1995;1169-1191.
117. Driziene Z, Stakisaitis D, Balsiene J. Magnesium urinary excretion in diabetic adolescents. *Acta Medica* 2005;48:157-161.
118. Zemva A, Zemva Z. Ventricular ectopic activity, left ventricular mass, hyperinsulinemia and intracellular magnesium in normotensive patients with obesity. *Angiology* 2000;51:101-106.
119. Huerta MG, Roemmich JN, Kington ML, Bovbjerg VE, Weltman AL, Holmes VF, Patrie JT, Rogol AD, Nadler JL. Magnesium deficiency is associated with insulin resistance in obese children. *Diabetes Care* 2005;28:1175-1181.
120. Humphries S, Kushner H, Falkner B. Low dietary magnesium is associated with insulin resistance in a sample of young, nondiabetic Black Americans. *Am J Hypertens* 1999;12:747-756.
121. Sayarlıoğlu M, Demirsoy H, Sayarlıoğlu H, Öztürk L. Tip II Diabetes Mellitus'ta Glisemi Regülasyonunun Serum Magnezyum Seviyesi İle İlişkisi. *Van Tıp Derg* 1998;5:141-143.
122. Zargar AH, Bashir MI, Masoodi SR, Laway BA, Wani AI. Copper, zinc and magnesium levels in type-1 diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2002;23:539-542.
123. Derakhshan R, Balae P, Darakhshan S, Masoodpoor N, Banihosseini SS. Lipid profile, thyroid function, and serum magnesium level in type I diabetic children. *Minerva Pediatr* 2011;63:27-33.
124. Quamme GA. Renal magnesium handling: New insights in understanding old problems. *Kidney Int* 1997;52:1180-1195.
125. Morel F. Sites of hormone action in the mammalian nephron. *Am J Physiol* 1981;240:159-164.
126. Bailly C, Roinel N, Amiel C. Stimulation by glucagon and PTH of Ca and Mg reabsorption in the superficial distal tubule of the rat kidney. *Eur J Physiol* 1985 ;403:28-34.
127. Zofkova I, Kancheva RL. The relationship between magnesium and calciotropic hormones. *Magnes Res* 1995;8:77-84.

128. Carpenter TO. Mineral regulation of Vitamin D metabolism. *Bone Miner* 1989;5:259-269.
129. Poujeol P, Touvay C, Roinel N, Rouffignac C. Stimulation of renal magnesium reabsorption by calcitonin in the rat. *Am J Physiol* 1980;239:524-532.
130. De Leew I, Vertommen J, Abs R. The magnesium content of the trabecular bone in diabetic subjects. *Biomedicine* 1978;29:16-17.
131. Sjogren A, Floren CH, Nilsson A. Oral administration of magnesium hydroxide to subjects with insulin-dependent diabetes mellitus: effect on magnesium and potassium levels and on insulin requirements. *Magnesium* 1988;7:117-122.
132. Golub EE, Kathleen BB. Alkalen fosfataz enziminin mineralizasyondaki rolü. *Curr Opin Orthop (Türkçe baskı)* 2007;2:157-163.
133. Attila G, Matyar S. Plazma enzimlerinin tanısal değerleri. *Mersin Ün. Tıp Fak. Derg* 2002;1:73-82.
134. Elin RJ. Magnesium: The fifth but forgotten electrolyte. *Am J Clin Pathol* 1994;102:616-623.
135. Cohen I, Laor A. Correlation between bone magnesium concentration and magnesium retention in the intravenous magnesium load test. *Magnes Res* 1990;3:271-274.
136. Ponder SW, Brouhard BH, Travis LB. Hyperphosphaturia and hypermagnesuria in children with IDDM. *Diabetes Care* 1990;13:437-441.
137. Chen MD, Lin PY, Tsou CT. Selected metals status in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res* 1995;50:119-124.
138. He K, Liu K, Daviglus ML, Morris SJ, Loria CM, Van Horn L, Jacobs DR. Jr, Savage PJ. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation* 2006;113:1675-1682.
139. Murakami K, Okubo H, Sasaki S. Effect of dietary factors on incidence of type 2 diabetes: a systematic review of cohort studies. *J Nutr Sci Vitaminol* 2005;1:292-310.
140. Lima ML, Pousada J, Barbosa C, Cruz T. Magnesium deficiency and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:959-963.

141. IFIC Review: Physical Activity, Nutrition and Bone Health. Washington DC, 2002;1-18.
142. Whyte MP. Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization. *Endocr Rev* 1994;15:439-461.
143. Gaur T, Lengner CJ, Hovhannisyan H. Canonical WNT signaling promotes osteogenesis by directly stimulating Runx2 gene expression. *J Biol Chem* 2005;280:33132-33140.
144. Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnesium Research*. 2004;17:126-36.
145. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol in Children and Adolescents. Bethesda, MD: National Cholesterol Education Program; 1991.

