

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI VE TİP 2 DİYABETES MELLİTUS' U
OLAN BİREYLERDE MAGNEZYUM VE OKSİDATİF STRESİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Ayşegül YILMAZ

Trabzon – 2013

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI VE TİP 2 DİYABETES MELLİTUS' U
OLAN BİREYLERDE MAGNEZYUM VE OKSİDATİF STRESİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Ayşegül YILMAZ

TEZ Danışmanı: Prof. Dr. Asım ÖREM

Trabzon – 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmada bilgi ve deneyimlerini aktaran, her konuda bana yardımcı olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Asım Örem başta olmak üzere, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. E. Edip Keha' ya, Sayın Prof. Dr. Orhan Değer' e, Sayın Prof. Dr. Yüksel Aliyazıcıoğlu' na, Sayın Doç. Dr. Birgül Vanizor Kural' a, Sayın Doç. Dr. Ahmet Alver' e, Sayın Doç. Dr. Ahmet Mentеше' ye, Sayın Yrd. Doç. Dr. Fulya Balaban Yücesan' a,

Yardımlarından dolayı çalışma arkadaşlarım Dr. Sabiha Kamburoğlu' na, Dr. Selçuk Yaman' a, Dr. Nazime Çebi' ye, Dr. Süret Ağaç' a, Dr. Hüseyin Yaman' a, Dr. Sevim Kahraman' a, Dr. Mehtap Doğru' ya, Dr. Mustafa Tat' a ve Hanife Kara' ya,

Çalışma grubunda yer alan gönüllülere,

Anabilim dalındaki tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Rutin laboratuvarındaki tüm çalışanlara,

Her zaman bana destek olan ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan aileme, özellikle eşim Engin Yılmaz' a ve her an yanımda olan kızım Mine' ye en içten dileklerle teşekkür ederim.

Dr. Ayşegül YILMAZ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Tarihçesi	3
2.1.2. Diyabetes Mellitus Sınıflandırması	4
2.1.3. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi	4
2.1.4. Diyabetes Mellitus Patogenezi	5
2.1.4.1. Glukoz Homeostazının Düzenlenmesi	5
2.1.4.2. T1DM' nin Fizyopatolojisi	6
2.1.4.3. T2DM' nin Fizyopatolojisi	7
2.1.5. Diyabetes Mellitus' un Tanısı	8
2.1.5.1. Oral Glukoz Tolerans Testi	9
2.1.5.2. Diyabetes Mellitus Taraması Yapılması Gereken Durumlar	9
2.2. Prediyabet	10
2.2.1. Prediyabet Tanımı	10
2.2.2. Prediyabet Epidemiyolojisi	12
2.2.3. Prediyabet Fizyopatolojisi	11
2.3. İnsülin	12
2.3.1. İnsülin Sentez ve Salınımı	12
2.3.2. İnsülin Direnci	13

2.3.2.1. İnsüln Direncinin Dokulara Etkisi	13
2.4. HbA1c	14
2.5. Magnezyum	14
2.5.1. Magnezyumun Organizmadaki Dağılımı	15
2.5.2. Magnezyumun Özellikleri	16
2.5.3. Magnezyumun Emilimi ve Düzenlenmesi	17
2.5.4. Magnezyum Hormonal Düzenlenmesi	17
2.5.5. Magnezyum Eksikliği	18
2.5.5.1. Magnezyum Eksikliği ve T2DM	19
2.5.5.1.1. T2DM' li Hastalarda Hipomagnezemi Nedenleri	20
2.5.5.2. Magnezyum Eksikliği ve İnsülin Direnci	21
2.5.5.3. Magnezyum Eksikliği ve Prediyabet	22
2.6. Oksidatif Stres	23
2.6.1. Serbest Radikaller	23
2.6.2. Antioksidan Sistem	25
2.6.3. Oksidatif Stres ve Diyabetes Mellitus	26
2.6.3.1. Hiperglisemi ile ROS Oluşum Mekanizmaları	27
2.6.4. Malondialdehit (MDA)	28
2.6.5. Protein Oksidasyonu	29
2.6.5.1. İleri Okside Protein Ürünleri (AOPP)	30
2.6.6. Oksidatif Stres ve İnsülin Sinyali	30
2.6.7. Oksidatif Stres ve Magnezyum	31
3. MATERYAL METOD	32
3.1. Materyal	32
3.1.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler	32
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	32
3.2. Metod	33
3.2.1. Deneyin Planlanması ve Numunelerin Toplanması	33
3.2.2. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini	36
3.2.2.1. Glukoz Tayini	36
3.2.2.2. Magnezyum Tayini	36
3.2.2.3. Total Kolesterol Tayini	37
3.2.2.4. Trigliserid Tayini	37

3.2.2.5. LDL-K Tayini	38
3.2.2.6. HDL- Kolesterol Tayini	38
3.2.3. Serum Lipid Peroksid (MDA) Seviyesi Tayini	39
3.2.4. İleri Oksidasyon Protein Ürünü Ölçümü (AOPP)	41
3.2.5. İstatistiksel Analizler	42
4. BULGULAR	43
4.1. Çalışma Yöntemlerinin Performans Verileri	43
4.2. Çalışma Grubunun Demografik Verileri	44
4.3. Çalışma Grubuna Ait Parametrelerin Laboratuvar Sonuçları	44
4.4. Çalışma Grubunda Parametreler Arası Korelasyonlar	46
4.4.1. Korelasyon Grafikleri	47
4.4.1.1. NGT olan gruptaki korelasyon grafikleri	47
4.4.1.2. BGT olan gruptaki korelasyon grafikleri	48
4.4.1.3. T2DM olan gruptaki korelasyon grafikleri	49
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
6.1. Sonuçlar	59
6.2. Öneriler	59
7. ÖZET	61
8. SUMMARY	63
9. KAYNAKLAR	65

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. ADA' ya göre DM' nin etiyolojik sınıflandırılması	4
Tablo 2. Glisemik hastalıkların etiyolojik tipleri ve evreleri	6
Tablo 3. DM tanı kriterleri	8
Tablo 4. Hipomagnezemi nedenleri	19
Tablo 5. MDA tayin aşamaları	40
Tablo 6. AOPP tayin aşamaları	41
Tablo 7. Biyokimya parametreleri çalışma içi performans sonuçları	43
Tablo 8. Çalışma Grubuna Ait Demografik Veriler	44
Tablo 9. Çalışma grubunun üç dönem ait bakılan parametre bulguları	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. T2DM' nin Gelişimi	8
Şekil 2. Mg eksikliğinin hipertansiyon, T2DM ve insülin direnci ile ilişkisi	22
Şekil 3. Hipomagnezeminin insülin sinyal yolu ve glukoz transportuna etkisi	23
Şekil 4. Antioksidan Savunma Sistemler	25
Şekil 5. Lipit Peroksidasyon Ürünleri	29
Şekil 6. Serum MDA Seviyesi İçin Standart Grafiği	40
Şekil 7. Serum AOPP Seviyesi İçin Standart Grafiği	42
Şekil 8. AOPP ile TG arasındaki korelasyon grafiği (NGT)	47
Şekil 9. AOPP ile LDL-K arasındaki korelasyon grafiği (NGT)	47
Şekil 10. AOPP ile T.Kolesterol arasındaki korelasyon grafiği (BGT)	48
Şekil 11. AOPP ile Trigliserid arasındaki korelasyon grafiği (BGT)	48
Şekil 12. AOPP ile LDL-K arasındaki korelasyon grafiği (BGT)	49
Şekil 13. AOPP ile T.Kolesterol arasındaki korelasyon grafiği (T2DM)	49
Şekil 14. AOPP ile Trigliserid arasındaki korelasyon grafiği (T2DM)	50
Şekil 15. AOPP ile LDL-K arasındaki korelasyon grafiği (T2DM)	50
Şekil 16. AOPP ile HDL-K arasındaki korelasyon grafiği (T2DM)	51
Şekil 17. Glukoz ile HDL-K arasındaki korelasyon grafiği (T2DM)	51

KISALTMALAR DİZİNİ

a PKC	: Aktive Proten Kinaz C
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AGE	: İleri Glikasyon Ürünleri
AOPP	: İleri Okside Protein Ürünler
APG	: Açlık plazma glukozu
ARIC	: Ateroskleroz Risk Komitesi
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
c AMP	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
CHE	: Kolesterol esteraz
CHO	: Kolesterol oksidaz
CLD16	: Paracellin-1
DAG	: Diaçilgliserol
DCCT	: Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Testi
DM	: Diyabetes Mellitus
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FFA	: Serbest Yağ Asidi
GAD 65	: Glutamik Asit Dekarboksilaz 65
GEDTA	: Glikoleterdiamin-N,N,N',N'-tetraasetikasit
GK	: Gliserol kinaz
GLUT-4	: Glukoz taşıyıcı protein-4
Grb-2	: Büyüme faktor reseptör bağlayıcı protein 2
GSH	: Redükte glutasyon
HDL-K	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol
HK	: Hekzokinaz
HMG-KoA	: Hidroksimetil Glutaril KoA
IDDM	: İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitus
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IR	: İnsülin Reseptörü
IRS	: İnsülin reseptör substratı
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
LCAT	: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDL-K	: Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol
MAP	: Mitojen aktive protein kinaz
MDA	: Malondialdehit
Mg	: Magnezyum
NDDG	: Ulusal Diyabet Veri Grubu
NF- κ B	: Nükleer Faktör Kappa Beta
NGSP	: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
NGT	: Normal Glukoz Toleransı
NIDDM	: İnsülin Bağımsız Diyabetes Mellitus
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PCO	: Protein Karbonil Ürünleri)
PIK-3	: Fosfotidilinozitol Kinaz-3
POD	: Peroksidaz
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TBA	: Tiyobarbitürik asit
TG	: Trigliserid
TK	: Total Kolesterol
TMP	: 1,1,3,3- tetrametoksipropan
TRPM6	: Transient receptor potential channel melastin 6
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsülin salgılanmasının bozulması veya insüline karşı direnç gelişmesi ile glukoz homeostazı bozulmakta ve buna bağlı olarak bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve Tip 2 Diyabet Mellitus (T2DM) ortaya çıkmaktadır. BGT ve BAG, prediyabetik hastaları tanımlamada önemli olup normal glukoz toleransı ile aşikar diyabet arasında bulunan glukoz metabolizmasının ara evresini oluşturmaktadır (1, 2).

Diyabetes Mellitus (DM), insülin sekresyonunda veya aktivasyonunda defekt sonucu karbohidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklar ile seyreden kronik hiperglisemi ile karakterize birçok etiyolojiye dayanan metabolik bir hastalıktır (3).

Magnezyum (Mg) insan vücudunda dördüncü, hücre içinde ise ikinci en sık bulunan katyon olup, karbohidrat metabolizmasında ve insülin aktivitesinde önemli rol oynamaktadır (4). Mg eksikliği sonucu insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktivitesi bozulur ve postreseptör insülin direnci gelişerek glukozun hücrel kullanımı azalır (5, 6). Bu nedenle hipomagnezemi, T2DM' li hastalarda glukoz homeostazında ve insülin duyarlılığında negatif etki etmektedir (7).

Düşük serum ve hücre içi Mg konsantrasyonunun insülin direnci, BGT ve artmış T2DM riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hipomagnezemi ile ilişkili görülen en sık metabolik hastalık DM olarak desteklenmekte ve %25-39 prevalansa sahip olduğu bildirilmektedir (7, 8).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece, organizma serbest radikallerden en az düzeyde etkilenmektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında azalma bu dengenin bozulmasına neden olur. Oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum özetle, serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermektedir (9).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerine bağlı oluşan lipid peroksidasyonunun ve protein oksidasyonunun birçok hastalığın patogenezinde rol aldığını göstermektedir. Bunlar arasında DM oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (9, 10).

DM hastalığı süresince görülen hiperglisemi, serbest radikallerin özellikle de reaktif oksijen türlerinin (ROS) artmış üretimine neden olmaktadır. DM' li hastalarda ROS seviyelerinin artması, üretim artması ve/veya enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından yıkımın azalması sonucu görülmektedir (11).

Bütün bu bilgiler işığında çalışmamızın amacı, hiperglisemi ile karakterize gerek T2DM' li hastalar gerekse prediyabet başlığı altında incelenen BGT' li hastalar ile kontrol grubu olan normal glukoz toleranslı (NGT) hastalar arasında karşılaştırma yaparak Mg seviyelerini, lipit seviyelerini ve oksidatif stres göstergelerinden olan lipid peroksidasyon ürünü malondialdehit (MDA) ve protein oksidasyon ürünü ileri okside protein rnleri (AOPP) düzeylerini değerlendirmektir. Çalışmamızda hem gruplar arası bu parametrelerin karşılaştırması yapılacak, hem de grup içi Mg, oksidatif stres ve lipid düzeylerinin ilişkisine bakılarak elde edilen veriler literatüre kazandırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Diyabetes Mellitus' un Tanımı ve Tarihçesi

DM, insan vücudunda insülin yokluğu, eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, karbohidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır (2, 12, 13).

Diyabetes eski yunancada 'sifon' anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını anlatır. Mellitus ise yine yunancada 'bal' anlamına gelen 'mel' kelimesinden geliştirilmiştir (14). Diyabetin tarihçesi çok eskilere dayanır. Mısır uygarlığında, milattan önce 1500 yılına ait Ebers papiruslerinde fazla idrar yapılan, idrar yolu ile şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmış, milattan 150 yıl önce de Kapadokya' da Areteus, ilk defa 'Diyabetes' terimini kullanmıştır (15, 16). Milattan önce 9. yüzyılda Razi ve 10-11. yüzyılda İbn-i Sina, bu hastaların idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz etmişlerdir. 1815'de Chevreul idrardaki bu şekerin 'Glukoz' olduğunu açıklamış ve 19. yüzyılda Claude-Bernard karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etmiştir. 1889' da Oskar Minkowski deneyleri ile DM' den sorumlu organın pankreas olduğunu göstermiştir. 1921 yılında Banting ve Best insülini keşfetmiş ve günümüzde "Rekombinant DNA" teknolojisi ile tamamen sentez ürünü olan insan insülini üretilmiştir (15, 17).

Hipergliseminin semptomları, poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji ve görme bozukluğudur (2, 18). DM' nin yaşamı tehdit edici akut sonuçları, ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar komadır. Uzun dönem komplikasyonları ise retinopatiye bağlı görme alanı kaybı, nefropatiye bağlı böbrek yetmezliği, periferik nöropati sonucu gelişen ayak ülserleri ve amputasyonlar, gastrointestinal, genitouriner, kardiyovasküler semptomlara ve seksüel disfonksiyona neden olan otonomik nöropatidir.

Bu hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler, periferel arteriyel ve serebrovasküler hastalık insidansı artmıştır. Ayrıca hipertansiyon ve lipid metabolizma bozukluklarına da sık rastlanmaktadır (18).

2.1.2. Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırması

İlk kez 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG), daha sonra da 1980-1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından DM' nin geniş sınıflandırılması yapılmıştır. WHO' nun yaptığı sınıflama kliniksel olup aynı zamanda DM' yi terminolojik olarak İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitus (IDDM) ve İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus (NIDDM) olarak adlandırmıştır. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından 1997 yılında başka bir sınıflama önerilmiştir. Önerilen yeni sınıflama etiyolojik olup, insüline bağımlı olan ve insüline bağımlı olmayan diyabet yerine Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) ve Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) terminolojisini getirmiştir (19, 20).

Tablo 1. ADA' ya göre DM'nin etiyolojik sınıflandırılması (21)

I- Tip 1 Diyabetes Mellitus (β hücre harabiyeti ve mutlak insülin eksikliği mevcuttur.)
A- İmmün aracılı
B- İdiyopatik
II- Tip 2 Diyabetes Mellitus (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)
III- Diğer Spesifik Tipler
IV- Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

2.1.3. Diyabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi

Uluslararası Diyabet Federasyonu' nun (IDF) 2013 yılında yayınladığı verilere göre dünyada DM prevalansı %8.3 olup, yaklaşık 382 milyon diyabetli kişinin yaşadığı yönündedir. 2035 yılında bu rakamın 592 milyon olacağı tahmin edilmektedir.

Bu kişilerin 50' si tanı almamıştır. Bu epidemi hem gelişmiş ülkeleri hem de gelişmekte olan ülkeleri kapsamaktadır (22).

DM prevalansındaki artış, nüfus artış hızı ve ortalama yaşam süresinin uzaması sonucunda yaşlanmaya ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi ile obezite ve fiziksel aktivitenin azalmasına bağlanmaktadır (23).

1997-1998 yıllarında ülke genelinde gerçekleştirilen ve random olarak seçilmiş 20 yaş üstü 24788 kişiyi kapsayan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi-I (TURDEP-I) çalışmasında ülkemizde DM prevalansı %7.2 olarak bulunmuştur (24). 12 yıl sonra 2010 yılında yapılan 26499 kişilik TURDEP-II çalışması ile bu oranın %13.7' ye yükseldiği ve T2DM sıklığında %90 artış olduğu görülmüştür. Bu orana göre 6.5 milyon yetişkin diyabetli Türkiye' de yaşamaktadır. Aynı çalışmaya göre kadınlarda sıklığın erkeklere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (25).

2.1.4. Diyabetes Mellitus' un Patogenezi

DM' nin oluşumunda bilinen birincil sebepler, insülin yokluğu, yetersizliği veya insülin reseptörlerinin insüline direncidir. Bu olayların etiyolojik nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Diyabetin genetik ve çevresel etkiler sonucu geliştiği kabul görmektedir (2, 21).

Dizigotik ikizlere göre, monozigotik ikizlerde T2DM oranı daha yüksektir. Belirli etnik gruplar (Pima yerliler-Meksika Amerikalıları) yüksek prevalansa sahiptir. Diğer bir yandan farklı bölgelerde yaşayan genetik olarak benzer popülasyona sahip olanlarda farklı DM riskine sahip olduğu görülmüştür (2).

2.1.4.1. Glukoz Homeostazının Düzenlenmesi

Açlık sırasında kan glukoz düzeylerindeki azalma karaciğerde glukoz sentezi ile ya da glikojen depolarının yıkılması ile önlenmektedir. Ayrıca böbrekler de glukoneogenez ile glukoz sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. Bu organlarda bulunan, glukoneogenez ve glikojenoliz için gerekli olan glukoz-6-fosfataz enzimi ile glukoz-6-fosfattan glukoz dönüşümü gerçekleşir. Kas dokusunda bu enzim olmadığından kan glukoz seviyesine direkt olarak etki etmemektedir (26).

Uzamış açlık durumunda ise esas glukoz üretimi glukoneogenez ile olmaktadır. Yemek alımı ile absorbe olan glukoz kas ve karaciğerde glikojene, adipoz dokuda ise yağa çevrilerek depolanır. Kan glukoz konsantrasyonu hormonların düzenlemesiyle dar sınırlar içerisinde tutulmaktadır. Bu hormonlardan insülin kan glukozunu azaltırken, insüline zıt hormonlardan olan glukagon, epinefrin, kortizol ve büyüme hormonu kan glukoz konsantrasyonunu arttırmaktadır (26).

Altta yatan nedene bağlı olarak zaman içerisinde hipergliseminin gelişmesi ile oluşan klinik evreler ve DM hastalığının etiyolojik tipleri tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2. Glisemik hastalıkların etiyolojik tipleri ve evreleri

Tipler	Normoglisemi		Hiperglisemi		
	Normal Glukoz Toleransı	Bozulmuş Glukoz Toleransı veya Bozulmuş Açlık Glukozu (prediyabet)	İnsülin gerektirmeyen	Diyabetes Mellitus Kontrol için insülin gerekli	Diyabetes Mellitus Survi için insülin gerekli
T1DM*	←	←	←	←	←
T2DM	←	←	←	←	
Diğer spesifik tipler**	←	←	←	←	
Gestasyonel Diyabet**	←	←	←	←	

*Balayı remisyonu (tedavi gerektirmeden normoglisemiye dönebilirler)

**Nadiren görülen survi için insülin gerektiren durumlar (gebelik varlığında tip 1 DM, vacor toksisitesi) (18).

2.1.4.2. T1DM'nin Fizyopatolojisi

İmmün kaynaklı tip; tüm diyabetli hastaların %5-10' nu bu grupta yer almaktadır. İnsülin bağımlı diyabet, T1DM ya da juvenil başlangıçlı diyabet olarak da adlandırılmaktadır.

Pankreas β hücrelerinin hücresel kaynaklı otoimmün yıkımı sonucu gelişir. İmmün hasarın belirleyicileri adacık hücre otoantikoları, insülin otoantikoları, glutamik asit dekarboksilaz otoantikoru (GAD 65), tirozin fosfat az IA-2 ve IA-2 β otoantikolarıdır. Bu antikoların bir veya birkaçı açlık hiperglisemisi ilk olarak saptandığında %85-90 hastada mevcuttur (2, 18).

İmmün kaynaklı DM sıklıkla çocukluk ve adolesan dönemde ortaya çıksa da her yaşta başlayabilir. β hücre harabiyetinin hızı değişken olup özellikle yenidoğan ve çocuklarda hızlı, yetişkinlerde ise yavaştır. Bazı hastalar (özellikle çocuklar ve adolesanlar) ilk belirti olarak ketoasidozla başvururlar. Bu grupta, özellikle yetişkinlerde olan rezidüel β hücre fonksiyonu ketoasidozu önlemek için yeterlidir (2, 18). Bu gruptaki kişiler ketozisi önlemek ve yaşamlarını devam ettirmek için insüline gereksinim duyarlar (2).

Otoimmün β hücre hasarı, genetik yatkınlık ve hala tam olarak tanımlanamayan çevresel faktörlerle ilişkilidir. Bu hastalar nadiren obezdir ve diğer otoimmün hastalıklara yatkınlıkları vardır (Graves' hastalığı, Hashimoto' s tiroditi, Addison hastalığı vb.) (2, 18).

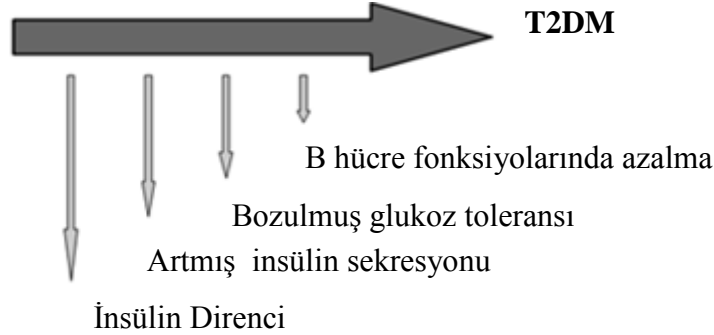
İdiopatik tip: T1DM' li hastaların çok az bir kısmı bu kategoriye girer. Bu diyabet formu kuvvetli kalıtımsaldır, otoimmüniteye ait kanıt yoktur. Hastalar epizodik ketoasidoz atakları ve ataklar arasında çeşitli derecelerde insülin eksikliği gösterirler (2, 18).

2.1.4.3. T2DM'nin Fizyopatolojisi

Önceleri insüline bağımlı olmayan DM, yetişkin başlangıçlı DM terimleri kullanılan bu tipte, insülin rezistansı ve rölatif bir insülin eksikliği vardır. DM' li hastaların yaklaşık %90-95' i bu grupta yer almaktadır. Spesifik etiyoloji bilinmese de bu tip diyabette, β hücrelerinin otoimmün yıkımı yoktur (2, 18).

Hastaların çoğu obezdir ve obezitenin kendisi de insülin rezistansının nedenidir. Ketoasidoz nadir görülür. Görülmesi stres ya da enfeksiyon gibi diğer hastalıklarla ilişkilidir. Erken evrede DM' nin klasik semptomları görülmediğinden bu hastalar tanı almadan uzun yıllar geçirebilirler. Buna rağmen birçok hastada mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riski artmıştır. Bu hastalardaki insülin seviyeleri normal ya da artmış olabilir, hatta β hücre fonksiyonları normal olup yüksek insülin seviyesine sahip olsalar bile kan glukoz seviyeleri yüksek olabilir. Bu nedenle bu hastalarda defektif insülin sekresyonu ve insülin direncine yetersiz kompensasyon görülebilir. Kilo kaybı ve/veya hipergliseminin farmakolojik tedavisi ile insülin rezistansında iyileşme olsa da normale dönmesi nadirdir. Yaş, obezite ve fiziksel aktivitenin kaybı DM gelişmesi için risk oluşturmaktadır. Daha önceden gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda, hipertansiyon ve dislipidemisi olanlarda daha sık görülür.

Kuvvetli bir genetik yatkınlık mevcut olup, genetiği komplekstir ve tam olarak tanımlanamamıştır (2, 18).



Şekil 1. T2DM' nin Gelişimi (27)

2.1.5. Diyabetes Mellitus'un Tanısı

Dünyada yaygın olarak kullanılan DM tanı kriterleri ADA tarafından belirlenmiştir. DM tanısı için açlık plazma glukoz ölçümü veya 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) kullanılmaktadır. 2010 yılında HbA1c ≥ 6.5 değeri de DM tanısı için ADA kriterleri arasına girmiştir (tablo 3) (21).

Tablo 3. DM tanı kriterleri (21)

<ul style="list-style-type: none"> HbA1c ≥ 6.5 [Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Test' ine (DCCT) göre standardize edilmiş ve Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) sertifikalı bir metod kullanılan laboratuvarında yapılan ölçüm]
veya
<ul style="list-style-type: none"> Açlık plazma glukozu (APG) ≥ 126 mg/dL
veya
<ul style="list-style-type: none"> OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL
veya
<ul style="list-style-type: none"> Rastgele ölçülen plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (hiperglisemi krizi veya hipergliseminin klasik semptomları ile birlikte)

Diyabetes Mellitus için artmış risk kategorileri (21).

- APG 100 -125 mg/dL (BAG)
- 75 g OGTT sonucu 2. saat plazma glukozu 140 -199 mg/dL (BGT)
- HbA1c %5.7-6.4

2.1.5.1. Oral Glukoz Tolerans Testi

Spesifik miktarda oral glukoz verilmesinden önce ve sonra yapılan seri plazma glukoz düzeyinin ölçümü olarak tanımlanmaktadır. DM tanısında APG' nin belirlenmesinden daha sensitif olmasına rağmen birçok faktörden (ilaç kullanımı, inaktivite, enfeksiyon) etkilenmektedir. Test sabah saatlerinde (07:00-09:00) yapılmalıdır. Kişi aç olmalı, 3 günlük karbohidrattan kısıtlı olmayan diyet (hergün en az 150 g karbohidrat içeren) uygulamalıdır. Test 10-16 saatlik açlıktan sonra ve ayaktan hastalara uygulanmalı, kişi test süresince sigara içmemeli ve olağan fiziksel aktivitesine devam etmelidir. Test, yatan ve inaktif hastalara uygulanmamalıdır. Glukoz yüklemesinden önceki açlık ve yükleme yapıldıktan sonraki 2 saat boyunca 30 dakika aralıklarla ölçüm yapılmalıdır (2, 26).

Açlık kan örneği alındıktan sonra 75 g anhidroz glukoz ya da 82.5 g glukoz monohidrat 250-300 mL su içerisinde çözülerek 5 dk içerisinde hastaya içirilmelidir. Çocuklarda bu miktar 1.75 mg/kg olup en fazla 75 g verilmelidir (12).

OGTT' nin avantajları, DM gelişme riskini belirlemede sensitif bir belirteç ve bozulmuş glukoz homeostazında erken belirteç olmasıdır. Bunun yanında, tekrarlanabilirliğinin az olması, hasta hazırlığının uzun olması, zaman gerektiren ve hasta için zahmetli bir test olması, pahalı ve ilaç kullanımından etkileniyor olması, örneğin stabil olmaması ve sabah saatlerinde uygulanması ise dezavantajları arasındadır (28).

2.1.5.2. Diyabetes Mellitus Taraması Yapılması Gereken Durumlar (21)

1- Vücut kitle indeksi $>25 \text{ kg/m}^2$ olup aşağıdaki risk faktörlerini içeren durumlar:

- Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü
- Fiziksel inaktivite
- Irk/etnik yapı (Pima, Arizona yerlileri, Afrika ve Meksika kökenli Amerikalılar)
- Daha önceden BAG veya BGT tesbit edilenler, HbA1c >5.7 olanlar
- Gestasyonel diyabet veya iri bebek doğurma öyküsü
- Hipertansiyon ($>140/90 \text{ mmHg}$) veya hipertansiyon tedavisi alanlar
- HDL kolesterol $\leq 35 \text{ mg/dL}$ (0.90 mmol/L) ve/veya trigliserid seviyesi $>250 \text{ mg/dL}$ (2.82 mmol/L) olanlar

- Polikistik over sendromlular
- Kardiyosküler hastalık öyküsü olanlar
- İnsülin rezistansı ile ilişkili kliniği olanlar (obezite, akantozis nigrikans)

2- ≥ 45 yaştaki tüm bireylerde

3-Test normal ise 3 yıllık aralıklarla tekrar edilmelidir.

2.2. Prediyabet

2.2.1. Prediyabet Tanımı

Prediyabet, normalden daha yüksek fakat DM tanısı için yeterli yükseklikte olmayan kan glukoz seviyelerindeki bir durumdur (29).

2005 yılında ADA prediyabet için, DM' nin diğer risk faktörleri olmadan BAG ve BGT' yi kapsayan bir tanımlama yapmıştır. 2008 yılında WHO, BGT ve BAG anlamına gelen intermediate hiperglisemi tanımını desteklemiştir. ADA bu tanıma HbA1c değerini %5.7-6.4 olarak eklemiştir (30).

BAG ve BGT terimleri normal glukoz dengesi ile DM arasındaki disglisemik evreleri açıklamaktadır (31). BAG ve BGT ayrı ayrı durumlar olarak bulunabildiği gibi BAG ve BGT kombinasyonu olarak da görülebilir (1, 29).

BAG' li ve/veya BGT' li hastalar DM gelişmesinde göreceli olarak yüksek riske sahip olduklarından prediyabet adı altında değerlendirilmektedirler (21).

Obezite, fiziksel inaktivite, ailede DM hikayesi, gestasyonel diyabet ve BGT öyküsü, yağlı diyet, lipid bozuklukları ve insülin direnci BGT' nin T2DM' ye dönüşüm riskini arttırmaktadır (31). DM için artmış risk değerleri tablo 4' de gösterilmiştir (21).

Erken metabolik değişiklikleri oluşturan BAG ve BGT' den T2DM' ye geçiş çoğu kez yıllar sürebilir. Çalışmalar, prediyabetik kişide izole BAG bulunması halinde takip eden 10 yıl içinde T2DM gelişme riskinin %10-15, izole BGT bulunması halinde ise riskin %35 olduğunu göstermektedir. Prediyabetik kişide kombine glukoz tolerans bozukluğu (BAG+BGT) bulunması halinde 10 yıllık diyabet riski %50' ye ulaşmaktadır (23).

Prediyabet; APG ve OGTT değerleri, venöz plazma glukoz düzeylerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (32).

- APG < 100 mg/dL (< 5.6 mmol/L) = normal açlık glukozu
- APG 100 – 125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) = BAG
- Yükleme sonrası 2. saat glukoz < 140 mg/dL (< 7.8 mmol/L) = Normal Glukoz Toleransı (NGT)
- Yükleme sonrası 2. saat glukoz 140–199 mg/dL (7.8 –11.1 mmol/L) = BGT.

2.2.2. Prediyabet Epidemiyolojisi

Prediyabetik hastaların sayısı dünya genelinde giderek artmaktadır. IDF' nin 2013 yılında yayınladığı verilere göre BGT prevalansının yaklaşık olarak %6.9 olduğu ve bunun 316 milyon kişiye karşılık geldiği belirtilmiştir. Bu rakamın 2035 yılında 472 milyona ulaşması beklenmektedir (22). Bu durum DM epidemisinin ilerideki yıllarda da devam edeceğinin kanıtı olarak görülmektedir (23).

Ülkemizde 1997-1998 yıllarında gerçekleştirilen ve random olarak seçilmiş 20 yaş üzerinde 24788 kişiyi kapsayan TURDEP-I çalışmasının sonuçlarına göre BGT prevalansı %6.7'dir. Bu oranlara dayanarak 2000 yılı nüfus sayımına göre ülkemizde 2,4 milyon civarında BGT' li kişinin yaşadığı hesaplanmaktadır. 2010 yılında bu rakamın %7.9' a çıktığı görülmüştür (25).

BGT ve BAG yaş ve cinsiyete göre dağılımı farklılık göstermektedir. Hem BAG hem de BGT prevalansı yaş ile doğru orantılı olarak artar. BAG' nin prevalansı erkeklerde ve kadınlarda benzerdir, fakat BGT' nin prevalansı kadınlarda daha sıktır (33).

2.2.3. Prediyabet Patofizyolojisi

T2DM' de olduğu gibi, prediyabetin patogenezi de hiperinsülinemiye rağmen anormal kan glukoz düzeylerine neden olan göreceli insülin yetersizliği ve doku insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir (1).

Hem BAG hem de BGT insülin direnciyle ve insülin sekresyonunda bozukluklarla karakterize edilmektedir. Ancak iki durum arasında bazı farklılıklar vardır (33).

BAG' li bireylerde hepatik insülin direnci ve erken faz insülin (birinci faz) sekresyon bozukluğu görülmektedir. Bunun yanında göreceli olarak normal iskelet kası insülin duyarlılığına sahiptirler (1, 33).

BGT' li bireylerde ise kas insülin direnci ile birlikte hafif derecede hepatik insülin direnci ve geç faz insülin (ikinci faz) sekresyon bozukluğu görülmektedir (1, 33).

2.3. İnsülin

2.3.1. İnsülin Sentez ve Salınımı

İnsülin pankreasın langerhans adacıklarının β hücrelerinden salınan polipeptit yapılı bir hormondur. Anabolik bir hormon olup kas ve yağ dokusuna glukoz alınmasını uyarırken, karaciğerde glukoz üretimini baskılar. Protein, lipid ve glukojen sentezini artırır (26).

İnsan insülini, 51 aminoasitten ve A (21 aa) ve B (30 aa) olmak üzere iki zincirden oluşmaktadır. Üç tane disülfid bağı ile zincirler birbirine bağlanırlar. Bunların iki tanesi zincirler arası, bir tanesi A zincirinde bulunur. B zincirinin (23-26 aa) karboksiterminal bölgesi biyolojik aktivite için kritik öneme sahiptir (26).

Sağlıklı bireylerde insülin pulsatil olarak sekrete edilir (26).

1. Faz: Depo insülini hızlıca salınır. Keskin bir insülin piki görülür. 1-2 dakika içinde başlar ve 10 dakikada biter.
2. Faz: Yeni sentezlenen insülin salınır. 60-120 dakika sürer.

T2DM' li hastalarda 1. Faz cevabı bozulmuşken, 2. Faz cevabı korunmuştur. T1DM' li hastalarda ise her iki fazdaki cevap bozulmuştur.

İnsülin plazma membranında spesifik reseptörüne bağlanarak etki gösterir. İnsülin reseptörü 2 alfa ve 2 beta alt ünitesine sahip, β alt ünitesinde tirozin kinaz aktivitesi bulunan heterotetramerik glikoprotein yapısındadır. Alfa alt ünitesi plazma membranının dış yüzünde insülin bağlayan kısımdır. β alt ünitesinin ise hem transmembran hem de intrasellüler domaini bulunmaktadır. İnsülin reseptörüne bağlandığında reseptördeki konformasyonel değişikliği takiben β alt ünitesinin intrasellüler kısmında tirozin kinaz aktivasyonu olur. Başta reseptörün kendisi olmak üzere birçok proteinin (insülin reseptör substrat proteinleri-IRS) tirozin rezidüleri fosforillenir. Bu fosforilasyon kaskadını takiben fosfotidilinositol-3 kinaz (PIK-3) ve büyüme faktör reseptör bağlayıcı protein (grb2) aktivasyonu gerçekleşir. Diğer büyüme faktörlerinden Ras aracılığıyla MAP kinaz aktivasyonu insülin tarafından oluşur. PIK-3 Akt üzerinden protein kinaz C'yi (aPKC)

aktive eder. Son olarak GLUT-4 plazma membranına yerleşerek hücre içine glukoz alınması gerçekleşir (26).

2.3.2. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması, glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır (26).

β hücre fonksiyonları normal olduğu sürece hipergliseminin önlenmesi için β hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırır ve metabolik durum kompanse edilmeye çalışılır (2). Sonuç olarak normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normale oranla 1.5-2 kat yüksek bir seviye oluşur. Hiperinsülinemik kompensasyon sürecinde β hücrelerinde başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur ancak β hücresinde fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısı da giderek azalmakta ve DM ortaya çıkmaktadır (34).

2.3.2.1. İnsülin Direncinin Dokulara Etkisi

İnsülin direnci, glukoz intoleransı ve T2DM gelişiminde önemli bir etkidir. Birçok hastada DM tanısı konulmadan önce insülin aktivitesinde bozulmalar mevcuttur. Genetik etkinin yanı sıra insülin direnci obezite, ektopik yağ birikimi ve artmış serbest yağ asidi (FFA) konsantrasyonu ile ilişkilidir (35).

Kas dokusu; insülin direnci, intrasellüler insülin sinyal defektinden dolayı kas dokusunda glukoz alımını azaltmaktadır (35). T2DM' li kişilerde insülin ile uyarılmış glukoz kullanımında defektin en fazla iskelet kasında olduğu gösterilmiştir (34). GLUT-4 translokasyonunun azalması ile glukoz transportu baskılanmakta ve glikojen sentezi ve glikoliz azalmaktadır (35).

Karaciğer; hepatik glukoz üretimi ya insülin tarafından direkt olarak ya da ekstrahepatik metabolik olaylara bağlı olarak düzenlenmektedir (2). Karaciğer açlık durumunda insülin direncinin primer bölgesi olup hepatik glukoz üretimindeki artış açlık kan şekerinin artmasına neden olmaktadır (34).

Yağ dokusu; insülin, adipositlerde glukoz alınımını desteklemenin yanı sıra yağ asitlerinin trigliseridlere dönüşümüne katkıda bulunmaktadır (35). Bozulmuş insülin aktivitesi ile insülin tarafından baskılanan hormon sensitif lipaz aktivitesi artarak dolaşıma

salınan FFA artmaktadır. Artan FFA hipergliseminin daha da artmasına neden olmaktadır (34). Yapılan çalışmalar artan FFA konsantrasyonunun periferik ve hepatik insülin direncinin başlamasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (35).

2.4. HbA1c

Glikohemoglobin eritrositlerde glukoz ve hemoglobinin enzimatik olmayan reaksiyonu ile oluşur. Önce labil Schiff bazı ya da pre-A1c, sonra stabil Amadori ürünleri oluşur. HbA1c, HbA' nın β zincirinin N-terminalindeki valin aminoasitinin glukoz ile birleşmesi ile oluşan Amadori ürünüdür. Oluşumu geri dönüşümsüzdür ve kan konsantrasyonu eritrosit yaşam süresine bağlıdır (26).

Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle HbA1c' nin DM tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Özellikle APG ile DM tanısı almayan bazı kişilerde, OGTT ile DM tanısı konulduğu halde, standardizasyon sorunları sebebi ile HbA1c normal (<%6) bulunabilmekteydi. Ancak son yıllarda HbA1c' nin tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda HbA1c' nin de DM tanı testi olarak kullanılabilceği gündeme gelmiştir (13).

HbA1c değeri %5.5-6.0 arasında olan kişilerin 5 yıllık takip sonucu %12-25' inde DM geliştiği yapılan prospektif çalışmalarla gösterilmiştir (21).

HbA1c, açlık plazma glukozuna ve 2. saat plazma (OGTT) glukozuna üstünlükleri vardır. Bunlar; daha kolay olması, açlık gerektirmemesi, preanalitik stabilitesinin daha fazla olması, stres ve hastalık süresince ve günden güne değişikliği daha az olması, uzun dönem kan glukoz konsantrasyonunu yansıtmaması, tek örnek kullanılması ve örneğin stabil olmasıdır. Ancak maliyetinin daha fazla olması, sınırlı sayıda merkezde uygulanması, eritrosit yaşam süresi ve etnik köken gibi faktörlerden etkilenmesi ve belli kişilerde HbA1c ve ortalama glukoz değeri arasında tam olmayan korelasyon dezavantajları arasındadır. Ek olarak anemisi ve hemoglobinopatisi olan kişilerde değişiklik gösterebilmektedir (28).

2.5. Magnezyum

Mg, 1808 yılında Sir Humphrey Davy tarafından bulunmuş, atom numarası 12, atom yığını 24.305 amu (atomik kütle birimi) , kaynama noktası 1107 °C (1380.15 °K,

2024.6 °F), erime noktası 650 °C (923.15 °K, 1202 °F), proton ve elektron sayısı 12, nötron sayısı 12, dansitesi 1.738 g/cm³, ısı iletkenliği 38 kalori/cm/cm/sn/°C, spesifik ısı kapasitesi 25 kalori/g/°C, toprak alkali metallere sınıfında, kristal yapısı hekzagonal olan, hayati önem taşıyan 11 mineralden (kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, demir, çinko, bakır, krom, iyot, selenyum, magnezyum) birisidir (36).

Mg kelimesi Yunancadan gelmektedir. Mg karbonat ve Mg sülfat tuzları ilk olarak laksatif olarak kullanılmıştır ve günümüzde hala kullanılmaktadır (8).

2.5.1. Magnezyumun Organizmadaki Dağılımı

Mg hücre içi sıvıda potasyumdan sonra en sık bulunan ikinci, vücutta en sık bulunan dördüncü katyondur (4, 8). Vücut kendi başına bu minerali üretilmediği için besinler yoluyla alınması gerekir. Mg, bitki dünyasının demiridir. İnsanlardaki demir-hemoglobin ilişkisine benzer şekilde bitkilerde Mg klorofilin yapısına girer. Klorofilin temel maddesi olduğu için rengi koyu yeşil sebzeler, tahıl ürünleri, deniz ürünleri, badem, fındık, fıstık, ceviz, soya fasülyesi, soğan, domates, kakao, havuç ve sert sular Mg' den zengindir (36).

Vücutta toplam 25 g (1 mol) Mg bulunmaktadır. Bunun %55' i iskelet yapısında, %45' i yumuşak dokularda ve %1' i ekstrasellüler sıvıda bulunmaktadır. Serumda bulunan Mg miktarı 1.7-2.4 mg/dL (0.7-0.99 mmol/L) olup, bunun %55' i serbest (iyonize), %30' u proteine (özellikle albumin, geri kalanı globulin) bağlı ve %15' i fosfat ve sitrat gibi anyonlarla kompleks halde bulunur (8, 26).

Hücre içi Mg büyük bir kısmı nükleus, mitokondri ve endoplazmik retikulumda bulunmaktadır (26). Mg içeriği yüksek olan hücreler metabolik olarak aktif hücreler olarak saptanmıştır (4).

Total serum ya da plazma Mg' si total vücut Mg içeriğini yansıtmamaktadır. İntrasellüler ya da serum iyonize Mg eksikliğinde total serum Mg konsantrasyonu normal olabilir. Hücre içi Mg ölçümü rutin uygulamada yoktur.

NMR spektroskopik teknikler altın standart olarak belirlenmiştir ve araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Rutin klinik uygulamada ise Mg-spesifik iyon selektif elektrotlar (ISE) ekstrasellüler serbest Mg ölçümü için kullanılmaktadır (5).

2.5.2. Magnezyumun Özellikleri

1. Enerji metabolizmasındaki ve nükleik asit sentezindeki 300' den fazla enzimin kofaktörüdür (3, 4, 8, 26, 37). Hekzoinaz, protein kinaz, kreatin kinaz, fosfofruktokinaz enzimleri örnek verilebilir (26, 38).
2. Oksidatif fosforilasyon, glikoliz, hücre replikasyonu, nükleotid metabolizması, ve protein sentezi gibi birçok metabolik olayda önemlidir (26).
3. Na-K ATPaz ve Ca-ATPaz aktivasyonunda rol oynar. Her iki pompa için ATP' ye ihtiyaç vardır. ATP, Mg varlığında hidrolize olarak pompa için gerekli enerjiyi sağlar (39).
4. Kalsiyum antagonisti gibi davranarak nöromuskuler uyarılabilirliği artırır (8). Kas kontraksiyonu, nöronal aktivite, vasküler tonus ve kardiyak uyarılabilirlikte rol oynar (4).
5. Astımda hücre içi kalsiyum artışı ile oluşan bronkospazmı antagonize ederek tedavide kullanılmaktadır (40).
6. İyon kanallarının düzenlenmesi, mitokondriyal fonksiyonlar, hücre permeabilitesi, hücre proliferasyonu ve apoptoz, hücrel ve humoral immun reaksiyonlarda önemlidir (41).
7. Siklik Adenozin Monofosfat (cAMP) sentezinde görev yapan adenilat siklazın aktivasyonunda önemlidir. Mg' nin hücre içine giriş ve çıkışı hücre içi cAMP aracılığı ile olmaktadır. Hücre içi cAMP artınca Mg hücre dışına çıkarken hücre içi cAMP azaldığında Mg hücre içine girer (39). Ayrıca adenilat siklaz aktivasyonu anaflaktik reaksiyonlarda önemlidir çünkü artmış hücre içi cAMP mast hücrelerinin degranülasyonunu durdurmaktadır. Mg eksikliğinde ise cAMP üretiminin inhibisyonu ile mast hücrelerinden histamin salınımı uyarılmaktadır (42).
8. Mg hormonların, nörotransmitterlerin, mineral ve elektrolitlerin iletilmesinde rol oynar (36).
9. Mg lipid metabolizmasında önemli bir kofaktördür. Trigliserid seviyelerini azaltan ve HDL-K seviyelerini arttıran Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz (LCAT) ve lipoprotein lipaz (LPL) enzim aktivitelerini düzenlemektedir. Ayrıca kolesterol biosentezinde hız kısıtlayıcı enzimin düzenleyicisidir (43).

10. Egzersize bağlı hasarda, hücre ve organel membranlarındaki fosfolipitlerin fosfat grubuna bağlanarak membran stabilizasyonu sağlar (40).

2.5.3. Magnezyumun Emilimi ve Düzenlenmesi

Günlük alınan Mg miktarı 300 mg' dir. Stres, gebelik ve emzirme döneminde vücudun ihtiyacı artar ve 450-700 mg' ye kadar çıkabilir. Alınan Mg' nin yaklaşık üçte bir kadarı gastrointestinal sistemden emilir. Yaklaşık 120 mg absorbe olur, ancak bunun 20 mg' si gastrointestinal sekresyonlarla kaybedilir ve net olarak 100 mg emilir (36, 44).

Gastrointestinal emilim esas olarak ince barsaktan parasellüler basit difüzyon ve Mg-spesifik taşıyıcılar ile aktif transsellüler uptake şeklinde olmaktadır. Aktif intestinal emilim ince barsağın fırçamsı kenarı boyunca eksprese edilen transient receptor potential channel melastin 6 (TRPM6) ile olur. TRPM6 mutasyonu hipomagnezemi ile ilişkilidir (41).

Böbrekler vücuttaki Mg dengesini ayarlama da primer düzenleyici organlardır (4). Serumdaki iyonize ve kompleks haldeki Mg glomerüllerden serbestçe filtre olur. Glomerüllerden filtre olan Mg yaklaşık %15-25 kadarı proksimal tubulden pasif olarak geri emilir (41). Bu oran proksimal tubulden geri emilen sodyum, potasyum, kalsiyum ve su için %60' dır. Emilim oranlarındaki eşitsizliğin nedeni proksimal tubul epitelinin Mg' ye geçirgenliğindeki farklılıktan kaynaklanmaktadır (44).

Henle' nin çıkan kalın kolunda Mg' nin %65-75 kadarı emilir. Bu emilim paracellin-1 (CLD16) tarafından kolaylaştırılmaktadır. Distal toplayıcı tubullerde %5-10 oranında Mg TRPM6 ile aktif olarak emilmektedir. Sonuç olarak %1-3 kadar Mg idrar ile atılmaktadır (41).

2.5.4. Magnezyumun Hormonal Düzenlenmesi

Parathormon, D vitamini, kalsitonin, insülin, glukagon, ADH, aldosteron ve seks steroidleri Mg dengesini etkilemektedir. Buna rağmen Mg homeostazında primer düzenleyici değildirler (4).

Kalsitiotropik hormonlar olarak adlandırılan parathormon, kalsitonin ve D vitamini, kalsiyum, Mg ve fosfat miktarını düzenlerler. Bu hormonlar Mg' nin böbrekte

henlenin çıkan kalın kolundan ve distal toplayıcı tubullerden reabsorbsiyonunu farklı hücrel mekanizmalar ile etkiler (45).

Parathormon, henlenin çıkan kalın kolundan ve distal toplayıcı tubullerden Mg reabsorbsiyonunu artırır. Ayrıca Mg kemikten salınımını ve barsaktan emilimini artırır. Bununla birlikte Mg seviyeleri feedback sistem ile parathormon sekresyonunu etkiler (45).

D vitamini, intestinal Mg absorpsiyonunu artırır. Mg, 25-OH VitD₃' ün sentezinde önemlidir (46).

Kalsitonin hakkında çok fazla bilgi olmamakla birlikte ratlarda renal Mg reabsorbsiyonunu arttırdığı ve nefronun farklı bölümlerinde adenilat siklaz aktivasyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Aldosteronun renal Mg sekresyonuna küçük bir etkisi bulunmaktadır. Volüm genişlemesine ve/veya potasyum eksikliğine bağlı olarak renal Mg atılımına neden olur (45).

İnsülin intrasellüler Mg girişini artırır. Bu etkisini tirozin kinaz üzerinden gerçekleştirir. Ayrıca insülin cAMP üretimini uyararak parathormonu içeren cAMP bağımlı hormonlar tarafından Mg alımını sağlar. İnsülinin antimagneziürik etkisi de gösterilmiştir (41).

2.5.5. Magnezyum Eksikliği

Serum Mg konsantrasyonunun 1.9 mg/dL' nin altında olduğu durumlar hipomagnezemi olarak tanımlanmaktadır. Hastanede yatan hastaların %7-12' sinde, yoğun bakım hastalarının ise %20-65' inde Mg eksikliğine rastlanmaktadır. Bunun yanında çeşitli elektrolit bozukluklarına da eşlik etmektedir. Potasyum eksikliği olanların %40' ı, fosfat eksikliği olanların %30' u, sodyum eksikliği olanların %23' ü ve kalsiyum eksikliği olanların %22-32' sinde Mg eksikliği görülür (8, 38). Hipomagnezemi genel ve multifaktöriyeldir. Primer Mg eksikliği etiyolojik olarak iki şekilde görülmektedir.

Birinci neden, eksiklik yetersiz alımdan kaynaklanırken, ikinci neden, tüketimin artmasıdır ki bunun nedeni intestinal absorpsiyonun azalması, üriner atılımın artması, kemikten mobilizasyonun azalması, insülin rezistansıdır. Sekonder Mg eksikliği ise çeşitli hastalıklara ve ilaç kullanımına bağlıdır. Buna örnek DM, alkolizm ve hipermagneziürik diüretikler verilebilir (47).

Tablo 4. Hipomagnezeminin Nedenleri (26)

1. Gastrointestinal hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Uzamış nazogastrik uygulama • Malabsorbsiyon sendromları • Geniş barsak rezeksiyonu • Akut ve kronik diyare • İntestinal ve biliyer fistüller • Protein-kalori malnütrisyonu • Akut hemorajik pankreatit • Primer hipomagnezemi(neonatal)
2. Renal kayıp	
3. Kronik parenteral sıvı tedavisi	
4. Osmotik diürez	<ul style="list-style-type: none"> • Glukoz (DM) • Mannitol • Üre
5. Hiperkalsemi	
6. Alkol	
7. İlaçlar	<ul style="list-style-type: none"> • Diüretikler (furosemid, etakrinik asid) • Aminoglikozidler • Sisplatin • Siklosporin • Amfoterisin B • Kardiyak glikozidler • Pentamidin
8. Metabolik asidoz (ketoasidoz, alkolizim, aşırı açlık)	
9. Renal hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Kronik pyelonefrit, intertisyel nefrit, glomerulonefrit • Akut tubuler nekrozun diüretik fazı • Postobstrüktif nefropati • Renal tübüler asidoz • Renal transplantasyon sonrası
10. Primer hipomagnezemi	
11. Fosfat eksikliği	

2.5.5.1. Magnezyum Eksikliği ve T2DM

Mg, karbohidrat metabolizmasında birçok enzimin kofaktörü olup glukoz homeostazında, insülin aktivitesinde ve T2DM gelişiminde önemli rol oynamaktadır (48, 49). Mg eksikliği ile ilişkili en sık metabolik hastalık DM olarak desteklenmekte olup % 25-39 prevelansa sahiptir (4, 8, 38). Bunun yanında iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp

yetmezliği, ani kardiyak ölüm, kardiyak aritmiler, preeklampsi/eklampsi ve hipertansiyon gibi birçok hastalığın patogenezinde de Mg eksikliğinin rol oynadığı düşünölmektedir (39).

DM olan bireylerde Mg eksikliğinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Osmotik diürez idrar ile Mg kaybına sebep olmaktadır. Diyabetik evredeki glukozüri glomeruler filtrattan Mg reabsorbsiyonunu bozmaktadır. Ayrıca glukozun kendisi de hücreyel iyon homeostazında önemli olup hücre içi kalsiyumu arttırıp Mg miktarını azaltmaktadır (4, 7).

Mg, hormonların salınımını ve aktivitesini etkileyerek kan glukoz seviyesinin düzenlenmesine yardım eder (8). DM hem intrasellöler hem de ekstrasellöler Mg eksikliği ile ilişkilidir. Özellikle kötü glisemik kontrolü olan T2DM' li bireylerde hipomagnezemi sıklığının yüksek olduğu epidemiyolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır. DM' li kişilerde plazma Mg seviyesi metabolik kontrolle ters ilişkilidir (5, 41).

Mevcut veriler altında Mg eksikliği, proinflamatuvar ve profibrojenik cevabın artmasına, oksidatif strese karşı koruyucu enzimlerin azalmasına, vazokonstriksiyonun artmasına ve hipertansiyona öncülük etmektedir (41).

2.5.5.1.1. T2DM' li Hastalarda Hipomagnezemi Nedenleri (41)

1. Azalmış alım (azalmış oral alım, özofageal disfonksiyon, diyabetik gastroparezis)
2. Artmış gastrointestinal kayıp (otonomik disfonksiyon sonucu diyare)
3. Artmış renal Mg kaybı
 - Filtrasyonun artması (glomeruler hiperfiltrasyon, glukozüriye bağlı ozmotik diürez, sıvı tedavisine bağlı volüm genişlemesi, metabolik asidoz, hipoalbünemi, mikroalbüminüri ve aşikar proteinüri)
 - Azalmış renal reabsorbsiyon [insölin eksikliği veya direnci, metabolik asidoz, elektrolit dengesizlikleri (fosfat ve potasyum eksikliği), diüretikler, diğer]

Klinik olarak, DM' nin mikrovasköler ve makrovasköler komplikasyonları ile hipomagnezemi arasında ilişki gösteren birçok veri bulunmaktadır (41, 46). 13922 kişi ile yapılmış Ateroskleroz Risk Topluluğu (ARIC) çalışmasında DM' si olan erkeklerde koroner kalp hastalığı gelişme riski ile serum Mg'si arasında ters ilişki gösterilmiştir (50).

Corsonello ve ark. yaptığı çalışmada mikroalbuminürisi olan ve aşikar proteinürisi olan DM' li hastalarda serum iyonize Mg seviyelerinde mikroalbuminürisi olmayan DM' li hastalara göre belirgin azalma görülmüştür (7). Zayıf diyabetik kontrolü ve ileri retinopatisi olan diyabetik bireylerde düşük plazma ve eritrosit Mg seviyeleri Fujii ve ark. tarafından gözlemlenmiştir (51).

Mg eksikliği ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki için birçok deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar vardır. Hipomagnezeminin lipid metabolizmasına, trombosit agregasyonuna ve kan basıncına etkileri ile aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Artmış trigliserid, total kolesterol (TK), VLDL-K, LDL-K, apolipoprotein B ve trigliseridden (TG) zengin lipoproteinler Mg eksikliği ile karakterize olup lipoproteinlerin peroksidasyonu ile oluşan serbest radikaller ateroskleroz gelişimini desteklemektedir (8).

He ve ark. yaptığı çalışma, oral Mg tedavisi, T2DM' li hastalarda TK ve LDL-K' de belirgin azalma, HDL-K' de ise artış ile sonuçlanmıştır (5).

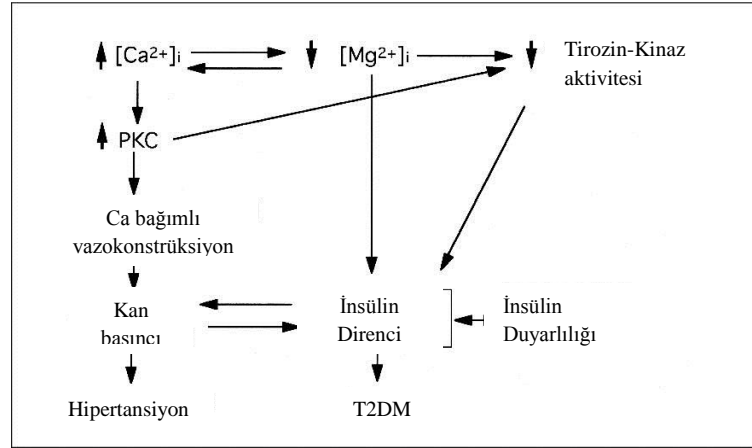
39.345 kişiyle yapılan ve 6 yıl devam eden Women' s Health Study çalışmasında diyetdeki Mg alımı ile diyabet gelişimi arasında ters ilişki bulunmuştur. 127.932 kişi ile yapılan 12 yıl devam eden Nurse' s Health Study çalışmasında Mg' den zengin diyetin oksidatif riske bağlı diyabet gelişimini azalttığı gösterilmiştir (8).

2.5.5.2. Magnezyum Eksikliği ve İnsülin Direnci

İnsülin Mg homeostazını düzenlediği gibi, Mg' nin kendisi de insülin ve glukoz metabolizmasında önemli bir belirteçdir (5). Düşük serum ve hücre içi Mg konsantrasyonu insülin direnci, BGT ve azalmış insülin sekresyonu ile ilişkilidir (52, 53). Bozulmuş Mg metabolizmasının periferik insülin direncini arttırdığı ve bunun yanında insülinin de hücre içine Mg girişini arttırması çalışmalarıyla desteklenmiştir. İnsülin direnci durumunda insülinin indüklediği Mg girişi bozulmaktadır (4, 5).

Mg, insülin reseptöründeki tirozin kinaz ve diğer protein kinazların fosforilasyonunda kritik öneme sahiptir. Hipomagnezemi, insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktivitesinde bozulma ile sonuçlanır. Bu durum postreseptör insülin direncinin gelişmesine ve hücrel glukoz kullanımının azalmasına neden olur. Düşük Mg seviyesinde benzer miktardaki glukozu metabolize etmek için gereken insülin miktarı artar

ve insülin duyarlılığında azalma meydana gelir (şekil 2) (5). Ayrıca Mg doğal kalsiyum antagonisti olarak da fonksiyon görmektedir. Bu nedenle Mg eksikliğinde hücre içi kalsiyum artmaktadır. Artan kalsiyum adipoz dokuda ve kas dokusunda insülin cevabının bozulmasına neden olarak insülin direncinin gelişmesine neden olmaktadır (37).

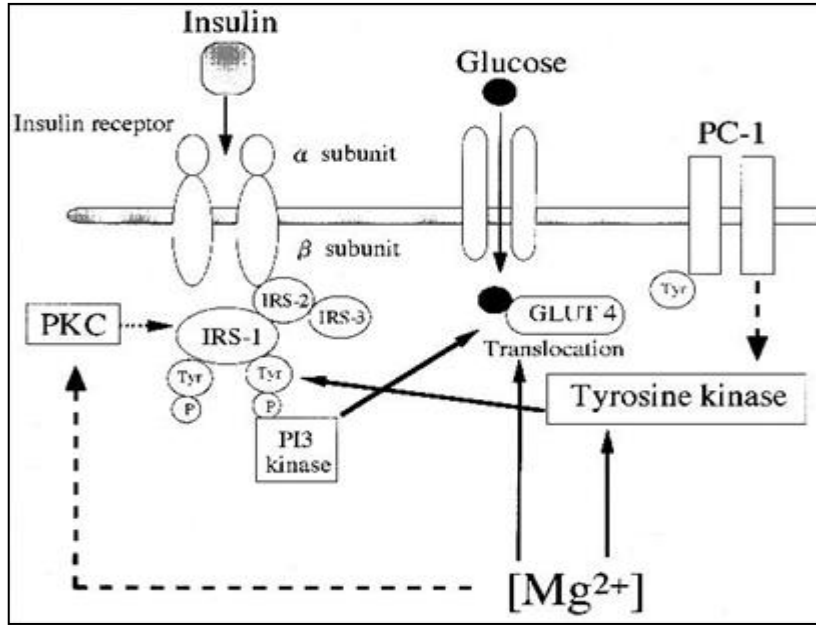


Şekil 2. Mg eksikliğinin hipertansiyon, T2DM ve insülin direnci ile ilişkisi (3, 5, 54).

Azalmış hücre içi Mg seviyesi insülin duyarlı dokularda (yağ ve kas dokusu) glukoz girişini uyaran insülinin kullanımını azaltmakta ve glukoz transportunu içeren insülin sinyal mekanizmasını interfere etmektedir (şekil 3) (54).

2.5.5.3. Magnezyum Eksikliği ve Prediyabet

Mg eksikliği, tirozin kinaz aktivitesini bozmakta ve insülin reseptörünün β alt ünitesinin otofosforilasyonunu azaltarak insülin duyarlılığını ve glukoz kullanımını engellemekte ve metabolik glukoz bozukluklarının gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Guerrero-Romero ve ark. yaptığı çalışmada hipomagnezemi olan bireylerde BGT, BGT+BAG ve T2DM gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (6).



Şekil 3. Hipomagnezeminin insülin sinyal yolu ve glukoz transportuna etkisi (54)

2.6. Oksidatif Stres

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun, birçok hastalığın patogeneğinde rol aldığını göstermektedir. Miyokard infarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, DM, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (9, 55, 56).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında azalma bu dengenin bozulmasına neden olur. Oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum özetle, serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (9).

2.6.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, atomik yörüngesinde çift oluşturmamış elektron içeren oldukça reaktif bileşiklerdir (9).

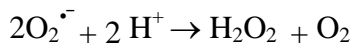
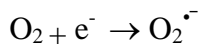
Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarının bozulmalarına, hücre ölümüne neden olurlar (9, 55, 56, 57).

Hatta solunumla alınan oksijenin %2- 4 kadarı serbest oksijen radikallerine (özellikle süperoksit anyonuna) dönüşmekte takibinde süperoksit dismutaz (SOD) aracılığıyla ilk olarak hidrojen peroksit ve daha sonra mitokondride glutatyon peroksidaz veya peroksizomlarda katalaz ile suya dönüşerek antioksidan savunma sistemi ile hızlıca nötralize edilmektedir (58).

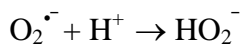
Biyolojik sistemlerdeki reaktif oksijen türleri (ROS);

- Süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$)
- Hidroksil radikali (OH^{\cdot})
- Nitrik oksit (NO.)
- Peroksil radikali (ROO^{\cdot})
- Radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2)

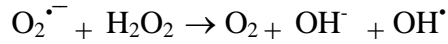
Yukarıda belirtilen serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerindedir (9). Primer ROS üretimi oksijen metabolizması sonucu oluşan, aerobik biyolojik sistemlerde üretilen oldukça reaktif ve sitotoksik olan süperoksit radikalidir (56). Süperoksit, moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesiyle meydana gelir. Metalloenzim ailesinden olan SOD tarafından daha az reaktif ürün olan hidrojen peroksit dönüşür (56, 59).



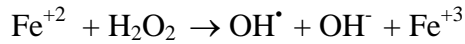
Süperoksit radikali, diğer radikallere nazaran daha az toksik etkiye sahiptir. Çünkü bu radikal, yüklü olduğu için hücre membranından doğrudan geçemez. Süperoksit radikalinin esas zararlı etkisi onun protonlanmasıyla oluşmaktadır. Protonlanma ile çok daha aktif bir radikal olan perhidroksil radikali ($HO_2^{\cdot-}$) meydana gelir (60).



Hidrojen peroksit, süperoksit ile reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalini oluşturur. Bu reaksiyon Haber-Weiss reaksiyonu olarak adlandırılır (61).



Aslında bir radikal olmayan hidrojen peroksit, hidroksil radikali üretebilmesi nedeniyle ROS olarak sınıflandırılan zayıf bir okside edici ajandır. Fe ve Cu gibi geçiş metalleri hidrojen peroksitten, enzimatik olmayan Fenton tepkimesi ile hidroksil radikalini oluşturmasını katalize eder (61).



Plazma ve subsellüler membran ile ilişkili NADPH oksidazlar (NOXs) diğer bir hücre içi ROS üretim kaynağıdır. Bu ailenin birçok üyesi pankreas adacık β hücrelerinde tanımlanmıştır. Bu enzimler moleküler oksijenin süperoksit dönüşümünü katalizleyen sitozolik NADPH bağımlı enzimlerdir (59).

2.6.2. Antioksidan Sistem

ROS' ların oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar antioksidan savunma sistemleri olarak bilinirler (9) (şekil 4).

Süpürücü Antioksidanlar	Enzimatik Antioksidanlar	Sentetik Antioksidanlar	Preventif Antioksidanlar
Askorbik asit Alfa-tokoferol Tiyoller Beta-karoten Ürik asit Flavanoidler Ko-enzim Q	Katalaz Paraoksonaz Süperoksit dismutaz Glutasyon peroksidaz Glutasyon redüktaz Glutasyon-S-transferaz	N Asetilsistein Allopürinol Probakol Penisilamin Desferoksamin Butil-hidroksitoluen	Transferrin Albümin Serüloplazmin Ferritin

Şekil 4. Antioksidan Savunma Sistemler (9)

Redükte glutatyon (GSH) en önemli antioksidandır. Tiyol grubu içeren kısım esas indirgeyici bölümdür. Hücre içi GSH, selenyum içeren glutatyon peroksidaz ile yükseltgenirken hidrojen peroksit suya dönüştürülür. Okside glutatyon pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH' yı elektron vericisi olarak kullanan glutatyon redüktaz ile tekrar redükte forma dönüşür (56, 57).

2.6.3. Oksidatif Stres ve Diyabetes Mellitus

DM, günümüz insanının yaşam şartlarından dolayı tüm dünyada hızla yayılan, yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda deneysel olarak DM oluşturulan ratlarda ve DM olan hastalarda serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun önemli derecede arttığı ve oksidatif stresin DM etiyolojisinde ve ilerlemesinde rolü olduğu bildirilmiştir. Bunlara ilave olarak, uzamış oksidatif stresin ve antioksidan kapasitede görülen değişikliklerin, DM' nin kronik komplikasyonlarının ortaya çıkışı ile de ilişkili olabileceği araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır (9, 57). Artmış mitokondriyal süperoksit anyonunun üretimi, T2DM' li hastalarda hipergliseminin uyardığı hasarın başlangıcını oluşturmaktadır. Bunun yanında protein glikasyonunun artması, sorbitol üretiminin artması, heksozamin üretiminin artması, α - ketogliserat oto oksidasyonu, PKC aktivasyonu, NADPH oksidaz aktivasyonu ve nitrik oksit sentaz aktivasyonu diğer ROS üretim kaynaklarıdır (58).

β hücre mitokondirisindeki artmış ROS konsantrasyonu hasara neden olarak insülin salınımının bozulmasına neden olur. T2DM' de, periferel hücrelerin hidrojen peroksit maruz kalması stres kinaz aktivasyonuna öncülük eder. Bu aktivasyon insülinin hücrel cevabını azaltır. T2DM' li hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda artmış oksidatif stresin adacık β hücrelerinin progresif azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (58).

Hücre ve dokulardaki antioksidan defans mekanizması ROS üretimini engellemektedir. Glutatyon, vitamin C ve vitamin E gibi antioksidanların azalmış seviyeleri DM ile ilişkilidir. Hiperglisemi süresince antioksidan enzimlerin glikasyonu hücrel defans mekanizmasını bozmakta, oksidatif stresin gelişmesine öncülük etmekte ve diyabet komplikasyonlarının oluşumuna ve ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (62).

Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonlarının ve antioksidan kapasitenin pankreas adacık hücrelerinde, karaciğer,

böbrek, iskelet kası ve adipoz doku gibi diğer dokularla kıyaslandığında en düşük düzeyde olduğu bilinmektedir. Oksidatif strese en duyarlı yapılardan biri olduğu da bilinen β hücrelerinde gözlenen hasarın, hipergliseminin toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (11, 9, 63).

Hiperglisemik şartlar NO üretiminde artışa ancak kullanılabilirliğinde azalmaya sebep olmaktadır. Diyabetik anjiyopati ve endotel disfonksiyonu için NO kullanılabilirliğinin azalması primer patojenik faktördür. Bu durumun arkasındaki moleküler mekanizma, hipergliseminin sonucunda artan süperoksit anyonu, NF- κ B aktivasyonuna ve takiben iNOS ekspresyonunun ve NO sentezinin artmasına sebep olmaktadır. Yüksek süperoksit anyonunun varlığında NO süperoksit ile reaksiyona girerek güçlü oksidan olan peroksinitrite dönüşmektedir. Hipergliseminin uyardığı süperoksit üretiminin diğer bir sonucu eNOS aktivitesinde azalma ve NO sentezinde azalmadır. Bunların sonucunda NO biyoyararlanımının azalması, defektif vazodilatasyon ve mikro-makrovasküler komplikasyonlarda artış görülmektedir (64).

2.6.3.1. Hiperglisemi ile ROS Oluşum Mekanizmaları (9)

1. Glukozun Oto-oksidasyonu ve Süperoksit Üretimi

Hücre içi glukoz oksidasyonu NADH' nin açığa çıkmasına yol açar. NADH solunum zincirinde oksidatif fosforilasyon yolu ile ATP üretimi için gerekli enerjiyi sağlamak üzere kullanılır. Solunum zincirindeki bu reaksiyon sırasında ise süperoksit radikali açığa çıkar. Yani yüksek glukoz konsantrasyonu varlığında bu yolla süperoksit radikali üretimi artar. Hücre içindeki başlıca ROS üretim kaynağı, mitokondri solunum zinciridir.

2. Proteinlerin Glikasyonu ve İlerlemiş Glikasyon Son Ürünleri Oluşumu

Proteinler yüksek glukoz konsantrasyonlarıyla karşılaştıklarında glukoz herhangi bir enzimin aracılığına ihtiyaç duymaksızın proteinlere bağlanır ve böylece kontrolsüz glikasyon reaksiyonlarına neden olur. Bunun sonucunda glikasyona uğramış olan protein, moleküler oksijene bir elektron vererek serbest oksijen radikali oluşumuna neden olur.

Glukoz ve proteinlerin amino grupları arasındaki kendiliğinden gelişen ve enzimatik olmayan glikasyon reaksiyonları ile önce Schiff bazları sonrasında ise daha stabil olan Amadori ürünleri oluşur (9, 62). Amadori ürünleri oluşuktan sonra ya ileri glikasyon

ürünleri (AGE) oluşur ya da otooksidasyona uğrayarak reaktif karbonil ara ürünlerini oluşturur (62).

Araştırmalar AGE'lerin reseptör aracılı mekanizma ile serbest radikal üretimini arttırmasının yanı sıra, artmış olan serbest radikallerin de hücre içi AGE oluşumunu arttırdığını göstermektedir (9). AGE'lerin dokularda birikmesiyle nefropati, retinopati, nöropati ve anjiopati gibi diyabetik komplikasyonlar gelişir. Biyolojik membranlarda ve endotelde hasara neden olur (65).

Alena Victorinova ve ark. diyabetik hastalarda yaptığı çalışmada AGE ürünü olan HbA1c ile Mg arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir (53).

Hiperglisemi DAG-PKC yolunu aktive ederek ROS üretimine katkıda bulunmaktadır. Protein kinaz C izoformları ikincil haberci olan DAG tarafından aktive olmaktadır. Hiperglisemik şartlarda, artan glikoliz ile dihidroksiaseton fosfat miktarı yükselir ve gliserol-3-fosfata indirgenir, sonuç olarak DAG' nin denova sentezi artar. Ayrıca hiperglisemi AGE reseptör ligand etkileşimi ve poliol yolu aracılığıyla PKC' yi indirekt olarak aktive etmektedir. PKC-a NADPH oksidazı aktive ederek ROS üretimine ve oksidatif stres oluşumuna katkıda bulunmaktadır (62).

3. Poliol Yolu

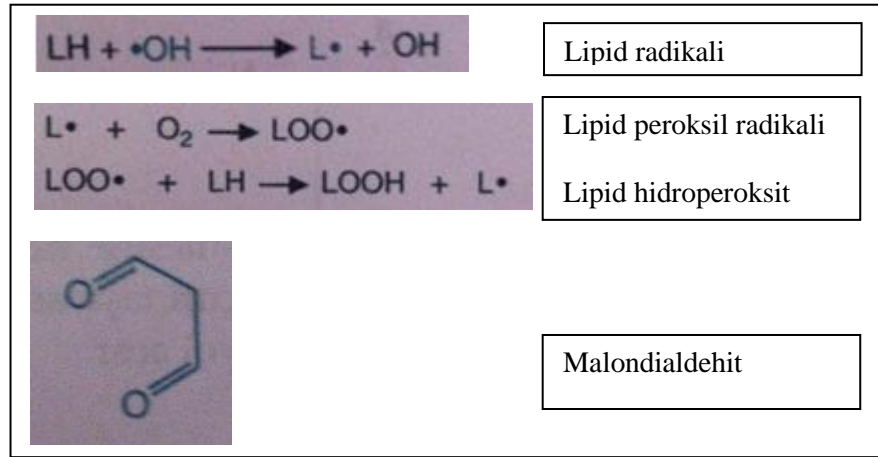
Yüksek glukoz konsantrasyonu poliol yolu ile sorbitol üretimine neden olmaktadır. Bu yolda bulunan aldoz redüktaz enziminin aktivasyonu için NADPH kullanılır ve bunun sonucunda hücre içi NADPH tüketilir. Normal şartlar altında aldoz redüktaz glukoz için düşük afiniteye sahipken hiperglisemik şartlarda enzimatik aktivite artmaktadır. NADPH ise okside glutatyonun redükte forma çevrilebilmesi ve nitrik oksit sentezi için gereklidir. Redükte glutatyon antioksidan sistem için kritik öneme sahiptir. Bu durum ise antioksidan kapasitenin sınırlanması anlamına gelmektedir (9, 62).

2.6.4. Malondialdehit (MDA)

Lipidler serbest radikal hasarına en hassas olan biyomoleküllerdir. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Lipid peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerlediği için, lipid peroksidasyonuyla meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (66).

Serbest radikal etkisi ile yağ asidi zincirinden hidrojen atomunun uzaklaşması, bu yağ asidi zincirinin radikal niteliği kazanmasına neden olmaktadır. Oluşan lipid radikali (L[•]) dayanıksız bir bileşik olup, bir dizi değişikliğe uğramaktadır. Daha sonra, lipid radikalinin moleküler oksijen ile reaksiyona girmesi ile lipid peroksil radikali (LOO[•]) meydana gelmektedir. Bu lipid peroksil radikalleri de zar yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşmasını sağlamakta, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlere (LOOH) dönüşmektedir (şekil 5). Bu dönüşümler sonucunda malondialdehit (MDA), 4-hidroksinonenal (HNE) gibi toksik moleküller meydana gelir (60).

MDA poliansature yağ asid peroksidasyonunun ana ürünü olup, yüksek toksisiteye sahip aldehit olarak bilinmektedir ve lipid peroksidasyonu için kabul edilmiş genel bir biyobelirteçtir (67).



Şekil 5. Lipid Peroksidasyon Ürünleri(61)

DM lipid profilinde bozulmaya ve bu hastalığın major komplikasyonu olan ateroskleroz insidansında artış ile sonuçlanan lipid peroksidasyonunda artışa neden olmaktadır (11).

2.6.5. Protein Oksidasyonu

Protein oksidasyonu, proteinlerin reaktif oksijen türleri veya oksidatif stres ürünleri ile kovalent modifikasyonu sonucu oluşur. Proteinler lipidlere kıyasla daha az hassastırlar ve içerdikleri aminoasitlere göre etkilenirler. Protein oksidasyonunun biyokimyasal

sonuçları; protein fonksiyonlarının kaybı, enzim aktivitesindeki azalma, protein agregasyonu, gen transkripsiyonundaki değişimler, immünojen aktivitedeki artış olarak belirtilebilir (67).

Proteinlerde yapısal değişikliğe yol açan başlıca moleküler mekanizmalar, protein karbonil (PCO) oluşumu ile karakterize edilen metal katalizli protein oksidasyonu, protein tiyol (P-SH) gruplarının kaybı, 3- nitrotirozin (3-NT), ditirozin oluşumu olarak sıralanabilir (10). İleri oksidasyon protein ürünleri, ditirozin içeren çapraz bağlı protein ürünleri olarak tanımlanmaktadır (60).

2.6.5.1. İleri Okside Protein Ürünleri (AOPP)

İleri okside protein ürünleri ilk kez Witko-Sarsat ve ark. tarafından 1996 yılında tanımlanmıştır (68). Yapısal ve biyolojik aktivite olarak AGE proteinleri ile benzerlik gösterirler. Proinflamatuvar sitokinleri ve adezyon moleküllerini indüklemektedir. Ek olarak biyolojik sistemlerde AGE ve AOPP birikimi membran ve endotel hasarına sebep olup, diyabetin uzun dönem komplikasyonlarının gelişiminde önemli rol oynamaktadır (11, 65, 69).

DM' de oksidan-antioksidan oranındaki dengesizliğe bağlı olarak görülen sistemik oksidatif stres PCO düzeylerinde artışa yol açmaktadır. Hiperglisemi, hiperlipidemi, oksidatif stres ve/veya reaktif karbonil türevlerinin detoksifikasyonundaki azalma karbonil stresin artışında etkili olabileceği bildirilmektedir (10).

Oksidatif hasarın derecelendirilmesinde AOPP önemli bir belirleyicidir. Çünkü albümin en güçlü antioksidan plazma proteini, AOPP ise son üründür (69).

2.6.6. Oksidatif Stres ve İnsülin Sinyali

Oksidatif stres sadece DM komplikasyonları ile değil, insülin direnci ile de ilişkilidir. Diyabetik hayvan modelleri ile yapılan in vivo çalışmalarda, antioksidanların insülin duyarlılığını arttırdığı belirtilmiştir (70).

Reaktif oksijen türleri, insülin sinyal yolunu etkilemektedir. Birçok hücrel çalışmalar göstermiştir ki, oksidatif stres şartları altında insülin sinyali bozulmakta ve hücrede insülin direnci ile sonuçlanmaktadır (62).

Esas olarak, oksidatif stres ve bozulmuş insülin sinyali arasındaki bağlantı tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak birçok kabul edilmiş mekanizma öne sürülmektedir. Bu mekanizmalar, ROS' un insülin reseptör substrat (IRS) proteinlerinin serin/treonin fosforilasyonunu tetiklemesi, hücrel insülin sinyal komponentlerinde bozulma, GLUT-4 gen ekspresyonunun azalması ve mitokondrial aktivitede bozulmayı içermektedir (62).

Oksidatif stres serin kinaz kaskadının aktivasyonuna öncülük etmektedir. İnsülin sinyal yolunda bulunan insülin reseptörü (IR) ve IRS proteinleri bu kinazların potansiyel hedefidir. IR ve IRS komponentlerindeki serin/treonin fosforilasyonunun artması ve tirozin fosforilasyonunun azalması bozulmuş insülin aktivitesi ile ilişkilidir (62, 70)

Mitokondriyal disfonksiyon insülin direnci ve T2DM ile ilişkilidir. Genetik faktörler, oksidatif stres ve yaşlanma mitokondriyal fonksiyonları etkilemekte ve insülin direncine öncülük etmektedir. Oksidatif stresin oluşturduğu mitokondriyal bozukluk sonucu yağ asitlerinin β oksidasyonu azalır. FFA ve DAG miktarı artar ve serin/treonin kinaz aktivasyonu gerçekleşir. Sonuç olarak insülin direnci ve DM gelişir (62).

2.6.7. Magnezyum ve Oksidatif Stres

Yapılan çalışmalarda, Mg eksikliği artmış oksidatif stresi desteklemektedir. Mg' nin kendisinin de antioksidan özellikler gösterdiği belirtilmiştir. T2DM' li hastalarda Mg eksikliği ile antioksidan potansiyeldeki bozukluklar arasında ilişki görülmüştür (71). Ayrıca Mg glutatyon sentezinde önemli bir kofaktördür ve hipomagnezemi durumunda glutatyon biyosentezi baskılanır (4).

Mossad A. ve ark. yaptığı çalışmada, T2DM' li hastalarda düşük Mg konsantrasyonu ve azalmış antioksidan üretimi gözlemlenmiştir (72).

CP Hans ve ark. yaptığı çalışmada Mg eksikliğinin artmış oksidatif stres ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Mg seviyeleri; glutatyon, C ve E vitamini ile pozitif korelasyon gösterirken, glukoz, insülin ve MDA düzeyleri ile negatif korelasyon göstermektedir (71).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Otoanalizör	(BECKMAN COULTER, 5800)
Santrifüj	(EPPENDORF 5810)
Spektrofotometre	(SHIMADZU, UV-1601 UV/VİSİBLE SPECTROPHOTOMETER)
Etüv	(GALLENKAMP)
pH-metre	(HANNA INSTRUMENTS, HI 9321)
Vorteks	(NUVE, NM 110)
Manyetik Karıştırıcı	(IKAMAG RH)
Mikroplate okuyucusu	(VERSA max)
Hassas Terazı	(OERTLING NA164)
	Derin Dondurucu (THERMA ELECTRON CORPORATION FORMA – 86 CULT FREEZER, VESTEL -20C FT280)
Soğutucu	(VESTEL RT 140B, ARÇELİK)
Mikroplate	(BIOSCIENCE)
Yarı Otomatik Pipet	(SOCOREX)

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sülfürik Asit	(CARLO ERBA)
Fosfotungustik Asit	(SİGMA)
Tiyobarbitürik Asit	(SIGMA)

TMP standardı	(SIGMA)
Kloramin T standardı	(SIGMA-ALDRICH)
Sodyum Klorür	(MERCK)
Potasyum Klorür	(MERCK)
Potasyum Dihidrojen Fosfat	(MERCK)
Potasyum İyodür	(TEKNİK KİMYA)
Asetik Asit	(MERCK)
Glukoz Kiti	(BECKMAN COULTER, OSR6221)
Magnezyum Kiti	(BECKMAN COULTER, OSR6189)
Total Kolesterol Kiti	(BECKMAN COULTER, OSR6216)
Trigliserid Kiti	(BECKMAN COULTER, OSR61118)
LDL-Kolesterol Kiti	(BECKMAN COULTER, OSR6283)
HDL-Kolesterol Kiti	(BECKMAN COULTER, OSR6287)
Kontrol Örnekleri	(BECKMAN COULTER Kontrol serum 1-2, HDL/LDL/Kolesterol Kontrol Serum 1-2)

3.2. Metod

3.2.1. Deneyin Planlanması ve Numunelerin Toplanması

Bu çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan onay alınarak başlandı. Ocak 2013- Aralık 2013 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi polikliniklerinden OGTT yapılması için Tıbbi Biyokimya Laboratuvar'ına yönlendirilen yaklaşık 720 hastadan yapılan anket çalışması ve elde edilen laboratuvar test sonuçlarına göre 181 kadın, 99 erkek olmak üzere üç grup (1. Grup: Normal glukoz toleransı, 2. Grup: Bozulmuş glukoz toleransı, 3. Grup: Diyabetes Mellitus) oluşturularak toplamda 280 kişi çalışmaya alınmıştır.

Araştırma için gerekli kan örnekleri hastalardan rutin tetkik ve tedavi işlemleri için istenen kan alımı sırasında gerçekleştirilmiştir. Hastaların seçimi KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvar'ında, OGTT uygulanarak elde edilen sonuçlara bakılarak ADA tanı kriterlerinin belirlediği sınıflamaya göre, 2. saat plazma glukoz konsantrasyonu 140-199 mg/dL olanlar BGT grubuna, ≥ 200 mg/dL olanlar T2DM

grubuna, açlık plazma glukoz konsantrasyonu <100 mg/dL ve OGTT sonucu 2. saat plazma glukoz konsantrasyonu <140 mg/dL olanlar NGT grubuna alınmıştır.

Çalışmaya katılan hastalara, 8-12 saatlik açlık durumu sorgulanarak OGTT uygulandı. Hastalardan açlık kanı (0. Saat) alındıktan sonra, 82.5 g glukoz monohidrat 300 mL su içerisinde çözülerek oturur pozisyonda içirildi. İki saat boyunca herhangi bir şey yiyip içmemesi, sigara ve ilaç kullanmaması gerektiği söylendi. 2 saat sonra tokluk kanı alındı.

Bir gecelik açlık dönemini takiben bireylerden BD, steril lityum heparinli tüplere venöz kan örneği alındı. Tüpler 3200 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek plazma elde edildi ve gerekli tayinler bekletilmeden yapıldıktan sonra, iki aligot yapılarak -80°C' de saklandı.

Hastalara ait yaş, kilo, kullandığı ilaçlar, geçirdiği hastalıklar, aile öyküsü anket çalışması yapılarak sorgulandı. Mg seviyesini düşüren ilaç kullananlar (diüretikler, aminoglikozidler, sisplatin, siklosporin, amfoterisin B, Kardiyak glikozidler), alkol kullananlar, gastrointestinal hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara ait 0. saat (açlık kanı), 2. saat OGTT glukoz sonuçları Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden (LBYS) temin edildi.

OGTT FORMU

TARİH :

SAAT :

DOSYA NO:

ADI-SOYADI:

YAŞ:

KİLO:

BOY:

BMI:

KULLANDIĞI İLAÇLAR: var yok
FUROSEMİD **KORTİZOL TÜREVİ İLAÇLAR**
TİAZİD
ANTİKONVULZANLAR(FENİTOİN)
OKS **LAKSATİF**
GONADOTROPİNLER **SULFONAMİD**

GEÇİRDİĞİ HASTALIKLAR: var yok
KAH **MALABSORBSİYON**
KBY **ÜLSERATİF KOLİT**
TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU **DUODENAL ÜLSER**
AKUT ENTERİT **İBS**
GLUKOZ-GALAKTOZ İNTOLERANSI

AİLE ÖYKÜSÜ:

DM: KAH: KBY:

Açlık Plazma Glukozu	2. Saat Plazma Glukozu

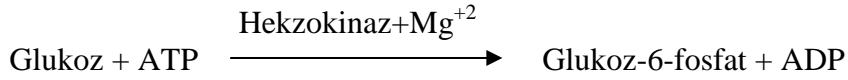
3.2.2. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini

Serum TK, TG, LDL-K, HDL-K ölçümü Beckman Coulter 5800 otoanalizöründe orjinal reaktifler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Otoanalizörlerde tayin edilen tüm parametreler günlük kalite kontrol uygulamalarının ardından yapılmıştır

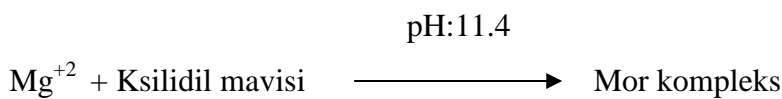
3.2.2.1. Glukoz Tayini

Enzimatik UV metod ile tayin yapıldı. Bu metoda göre, glukoz, adenosin trifosfat (ATP) ve Mg^{+2} iyonlarının mevcudiyetinde hegzokinaz (HK) tarafından adenosin difosfat (ADP) açığa çıkararak glukoz-6-fosfata dönüştürülür. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6P-DH), glukoz-6-fosfatı spesifik olarak glukonat-6-fosfata okside eder ve NAD^+ eşzamanlı olarak $NADH$ ' ye indirgenir. 340 nm' de ölçülen $NADH$ absorbansındaki artış glukoz konsantrasyonu ile orantılıdır.



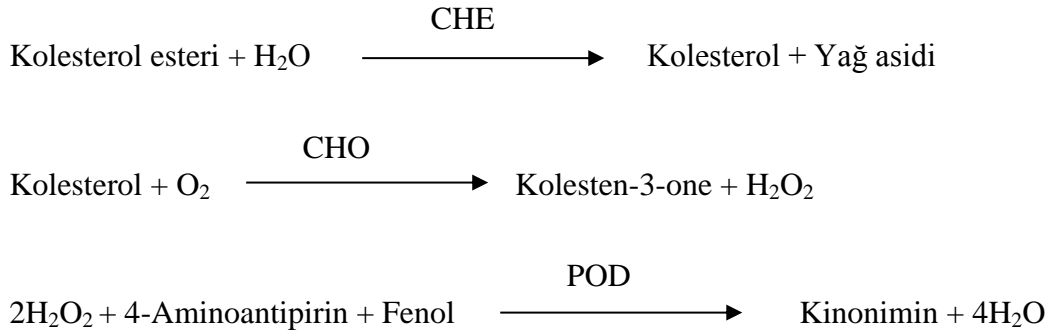
3.2.2.2. Magnezyum Tayini

Kolorimetrik metod ile tayin yapıldı. Bu ölçümünde, Mg^{+2} iyonlarının güçlü bir bazik çözelti içinde ksilidil mavisi ile renkli bir kompleks oluşturduğu direkt bir yöntemden faydalanılır. Oluşan renk 520/800 nm' de bikromatik olarak ölçülür ve numunedeki Mg^{+2} konsantrasyonu ile orantılıdır. Kalsiyum girişimi, glikoleterdiamin- N,N,N',N' -tetraasetikasit (GEDTA) ile elimine edilir.



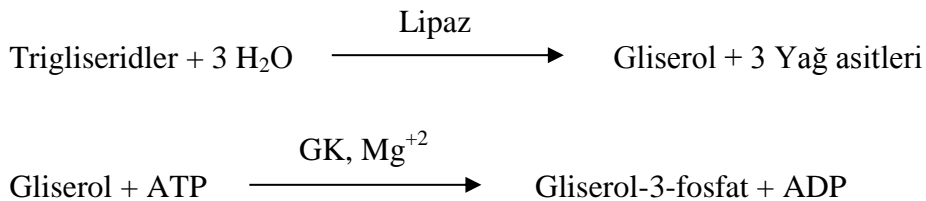
3.2.2.3. Total Kolesterol Tayini

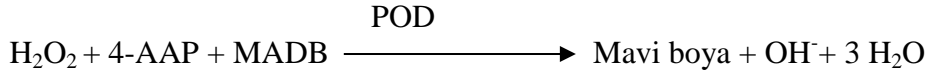
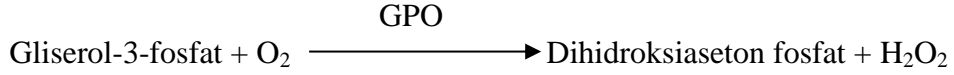
Enzimatik kolorimetrik metod ile tayin yapıldı. Bu ölçümde, numunedeki kolesterol esterleri kolesterol esteraz (CHE) tarafından hidrolize edilir. Açığa çıkan serbest kolesterol, kolesterol oksidaz (CHO) tarafından kolesten-3-one'ye okside edilir ve açığa çıkan hidrojen peroksit, peroksidaz (POD) mevcudiyetinde kromofor üretecek şekilde 4-aminoantipirin ve fenol ile reaksiyona girerek oluşur. Oluşan kırmızı kinonimin boyası, absorbanstaki artışla birlikte 540/600 nm' de spektrofotometrik olarak ölçülebilir.



3.2.2.4. Trigliserid Tayini

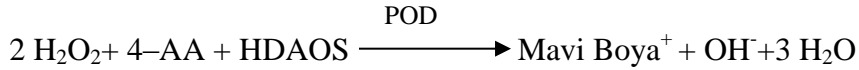
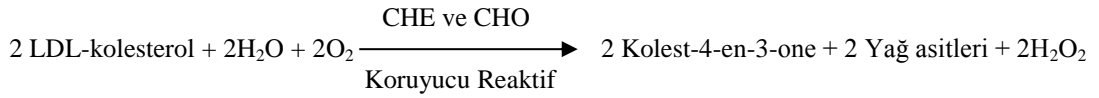
Enzimatik kolorimetrik metod ile tayin yapıldı. Bu ölçümde trigliseridler, gliserol ve yağ asitleri vermek üzere mikrobiyal lipaz bileşimiyle hidrolize edilir. Gliserol, gliserol-3-fosfat üretmek için gliserol kinaz (GK) varlığında adenozin trifosfat (ATP) tarafından fosforile haline getirilir. Gliserol-3-fosfat, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve dihidroksiasetonfosfat üretmek için, GPO (gliserol fosfat oksidaz) varlığında moleküler oksijen tarafından okside edilir. Oluşan H_2O_2 , kromofor üretmek için peroksidaz (POD) varlığında 4-aminofenazon N,N-bis (4-sulfobutil)-3,5-dimetilanilin, disodyum tuzu (MADB) ile reaksiyona girer. 660/800 nm' de absorbanstaki artış, numunenin trigliserid içeriğiyle orantılıdır.





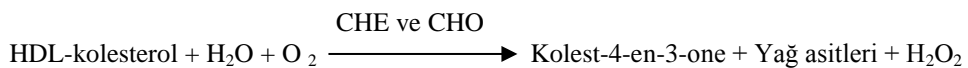
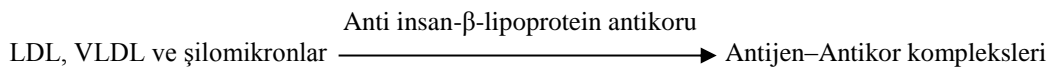
3.2.2.5. LDL-Kolesterol Tayini

Enzimatik kolorimetrik metod ile tayin yapıldı. Bu ölçümde, reaktif 1'deki koruyucu bir ajan, LDL'yi enzimatik reaksiyonlardan korur. LDL olmayan tüm lipoproteinler (HDL, VLDL ve şilomikronlar) kolesterol esteraz (CHE) ve kolesterol oksidazla (CHO) parçalanır. Bu reaksiyon ile açığa çıkan hidrojen peroksit R1' deki katalaz tarafından parçalanır. Reaktif 2 eklendiğinde, koruyucu reaktif sodyum azid tarafından inaktive edilen LDL aktive edilir. Artık, CHO sistemi vasıtasıyla LDL miktarı belirlenebilir.



3.2.2.6. HDL- Kolesterol Tayini

Enzimatik kolorimetrik metod ile tayin yapıldı. Bu ölçümde, reaktif 1'deki anti insan- β -lipoprotein antikoru HDL dışındaki lipoproteinlere (LDL, VLDL ve şilomikronlar) bağlanır. Oluşan antijen-antikor kompleksleri reaktif 2 eklendiğinde enzim reaksiyonlarını bloke eder. HDL-kolesterol miktarı, bir enzim kromojen sisteminin mevcudiyetinde belirlenir.





3.2.3. Serum Lipid Peroksit (MDA) Seviyesi Tayini

Serum lipid peroksit (MDA) seviyesi tayini Yagi K. ve Satoh K.' in metodlarına göre yapıldı (73, 74). Bu metodların prensibi MDA ile tiyobarbitürik asit arasındaki reaksiyon sonucu oluşan kırmızı rengin 532 nm' de spektrofotometrik olarak ölçümü esasına dayanır.

Kullanılan Çözeltiler

1. 0.084 N Sülfürik Asit(H₂SO₄)

577 µL %97' lik H₂SO₄' den alınıp, hacim deiyonize su ile 250 µL' ye tamamlandı.

2. %10' luk Fosfotungstik Asit (H₃(W₃O₁₀) 4H₂O)

5.55 g fosfotungstik asit 50 mL deiyonize suda çözüldü.

3. Tiyobarbitürik Asit (TBA) Reaktifi

0.67 g TBA' ya 100 mL deiyonize su ilave edildi, ısıtıcı üzerinde TBA'nın çözünmesiyle 100 mL asetik asit (%50) eklendi. TBA tamamen çözününce soğumaya bırakıldı. Reaktif ılık olarak kullanıldı.

4. Standart Çözeltileri

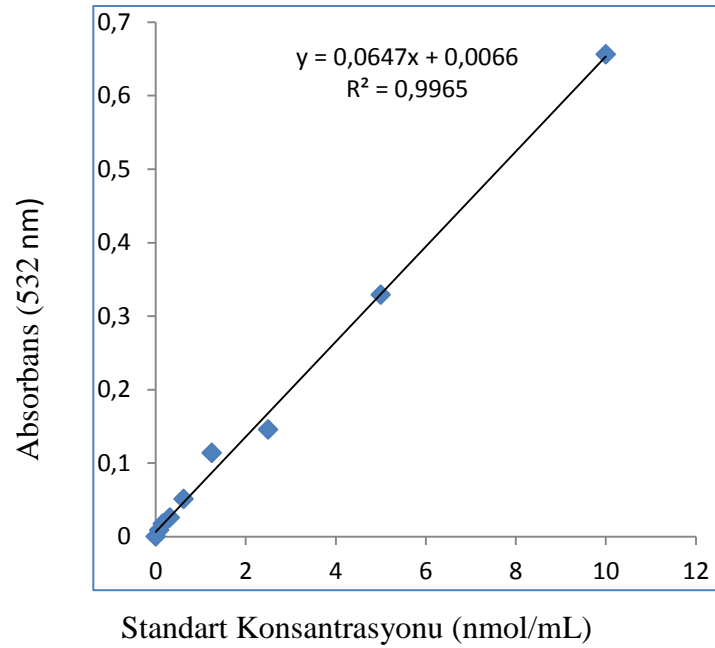
Standartlar 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.3125, 0.1562, 0.0781, 0 nmol/mL olacak şekilde hazırlandı. 164.7 µL 1,1,3,3- tetrametoksipropan (TMP) alınıp, 0.01M HCl ile çözülerek hacmi 100 mL ye tamamlandı, 50 °C de 1 saat inkübe edildi. Bu stok çözeltiden deiyonize su ile seri dilüsyonlar yapılarak standartlar hazırlandı.

Deneyin Yapılışı

Aşağıdaki tabloya göre pipetlemeler yapıp 532 nm' de absorbanları okunarak standart grafik yardımıyla sonuçlar bulundu (Şekil 6).

Tablo 5. MDA tayin aşamaları

Reaktifler	Numune (μL)	Standart (μL)
Numune	300	—
H_2SO_4	2500	—
Fosfotungustik asit	300	—
Vortekslendi, 5 dk beklendi, 4000 rpm de 10 dk santrifüjlenip üst fazı alındı.		
Deiyonize su	4000	—
Çökelek vortekslenerek çözüldü.		
Standart	—	2000
TBA	1000	500
1 saat etüvde bekletildi, etüvden çıkarılınca soğuması için beklendi, 3000 rpm' de 10 dk santrifüjlendi, üst faz alınarak 532 nm' de okuma yapıldı.		

**Şekil 6.** Serum MDA Seviyesi İçin Standart Grafiği

3.2.4. İleri Oksidasyon Protein Ürünü Ölçümü (AOPP)

İleri oksidasyon protein ürünü seviyesini belirlemek için Witko ve ark. kullandığı metod uygulandı (68). Bu metod 340 nm’ de spektrofotometrik okuma esasına dayanır.

Kullanılan Çözeltiler

1. PBS Tamponu (pH 7.4);

0.8 g NaCl, 0.02 g KCl, 0.02 g KH₂PO₄ ve 0.21 g Na₂HPO₄.7H₂O 50 mL

deiyonize suda çözüldü, pH 7.4’ e ayarlandıktan sonra hacim 100 mL ye tamamlandı.

2. **KI**; 4.81 g KI 25 mL deiyonize suda çözüldü.

3. **Asetik Asit**; Saf olarak kullanıldı.

4. Standartların çözeltileri;

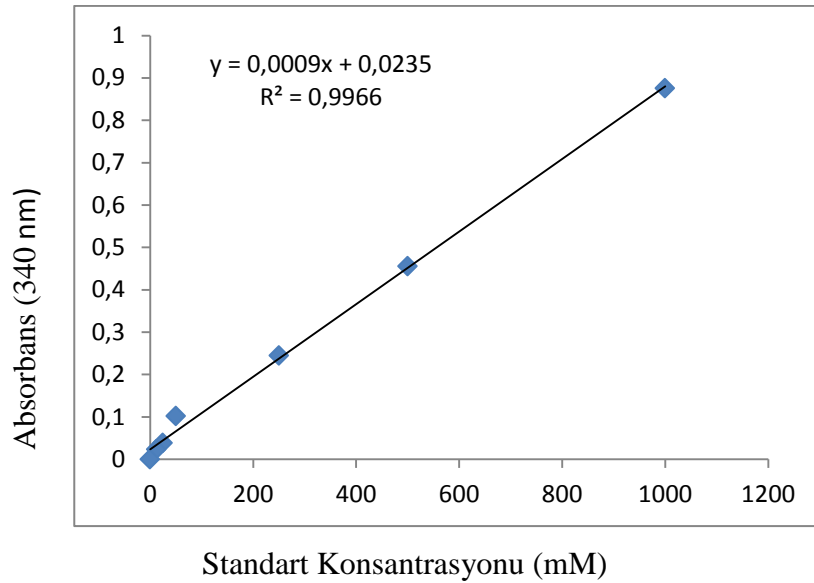
Standartlar 1000, 500, 250, 100, 50, 25, 12.5, 0 mM kloramin T olacak şekilde hazırlandı, deiyonize su ile seri dilüsyonlar yapıldı.

Deneyin yapılışı

Aşağıdaki tabloya göre pipetlemeler yapıp 340 nm’ de absorbanları okunarak standart grafik yardımıyla sonuçlar bulundu (Şekil 7). İleri oksidasyon protein ürün konsantrasyonu mM kloramin T eşdeğeri olarak belirlendi.

Tablo 6. AOPP tayin aşamaları

Reaktifler	Kör (µL)	Numune (µL)	Standart (µL)
PBS	750	600	600
Numune	—	150	—
KI	37.5	37.5	37.5
Standart	—	—	150
2 dakika bekletildi.			
Asetik asit	75	75	75
340 nm’ de absorbanları okundu .			



Şekil 7. Serum AOPP Seviyesi İçin Standart Grafiği

3.2.5. İstatistiksel Analizler

Her üç gruba ait değerler aritmetik ortalama ve standart sapma ($X \pm SD$) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Simironov testi ile bakıldı. Üç grubun karşılaştırmasında, normal dağılıma uyan parametreler için ANOVA, uymayan parametreler için Kruskal-Wallis testi ile anlamlılıklarına bakıldı. Normal dağılıma uyan parametrelerin ikili karşılaştırmalarında t-testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan parametrelerin ikili karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup içi parametreler arasındaki ilişki 'Pearson' veya 'Spearman' korelasyon testi kullanılarak incelendi. Rakamsal olmayan değerler için (cinsiyet, aile öyküsü değerlendirilmesi, kullandığı ilaç öyküsü gibi) Ki-Kare testi ile karşılaştırma yapıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Metodların deney içi analitik hassasiyeti (precision) varyasyon katsayısı (%CV) hesaplanarak ifade edildi.

$$\%CV = (SD/X) \times 100$$

Bakılan testlerden normal dağılıma uyanlar için %95 güven aralığı ve uymayanlar için Inter Quartile Range= 25-75 çeyrek hesaplandı.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Yöntemlerinin Performans Verileri

Glukoz, Mg, TK, TG, LDL-K, HDL-K ölçümü yaptığımız yöntemin analitik hassasiyet değerlendirilmesi Beckman Coulter kontrol serumu ile yapıldı (Kontrol 1: düşük seviye, Kontrol 2: yüksek seviye). Kontrol numuneleri ile yapılan çalışma içi ölçümlerde %CV değerleri tabloda verilmiştir (Tablo 7). Sonuçlar mg/dL cinsinden ifade edildi. AOPP ve MDA ölçümleri için tekrarlanabilirlik hasta numunesi ile test edildi. AOPP için çalışma içi CV %7.4 ve MDA için CV %12 olarak bulundu. Sonuçlar AOPP için mM Kloramin T, MDA için nmol/mL cinsinden ifade edildi.

Tablo 7. Biyokimya parametreleri çalışma içi performans sonuçları

Biyokimyasal Testler	Okunması gereken değer (mg/dL)	n	Ortalama	SD	%CV
Glukoz	Kontrol serum 1	5	98.0	6.70	1.10
	Kontrol serum 2	5	230	0.50	0.20
Magnezyum	Kontrol serum 1	5	1.72	0.01	0.50
	Kontrol serum 2	5	3.95	0.03	0.90
T-Kolesterol	Kontrol serum 1	5	139	1.50	1.10
	Kontrol serum 2	5	282	1.20	0.40
Trigliserid	Kontrol serum 1	5	157	2.30	1.40
	Kontrol serum 2	5	349	3.00	0.80
HDL-K	Kontrol serum 1	5	35	0.50	1.50
	Kontrol serum 2	5	64	0.70	1.10
LDL-K	Kontrol serum 1	5	91	1.10	1.20
	Kontrol serum 2	5	202	2.00	1.00

4.2. Çalışma Grubunun Demografik Verileri

Çalışmamıza dahil edilen hastalar polikliniklerden laboratuvarımıza OGTT yaptırmak için gönderilen kişilerden seçilmiştir. Çalışmamızda yer alan her üç grubun demografik verileri tablo 8’ de verilmiştir. 181 kadın, 99 erkek olmak üzere 280 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Üç grup arasında yaş ve kilo açısından anlamlı fark bulunurken, cinsiyet açısından anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.05$, $p>0.05$). Aile öyküsünde DM, KAH ve KBY açısından üç grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Lipid düşürücü ilaç kullanımı, antihipertansif ilaç kullanımı ve tiroid fonksiyon bozukluğu öyküsü açısından üç grup arasında anlamlı fark bulundu (sırasıyla, $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$).

Tablo 8. Çalışma Grubuna Ait Demografik Veriler

	NGT n=84	BGT n=97	T2DM n=99	F	p
Yaş (yıl)	35±11	47±13	50±12	32.9	<0.001**
Cinsiyet (E/K)	24/60	35/62	40/59	___	>0.05*
Kilo (kg)	75±14	81±17	83±20	4.84	<0.05**
Aile öyküsünde DM (%)	40 (47)	61(62)	62(62)	___	>0.05*
Aile öyküsünde KAH (%)	33(39)	40(41)	36(36)	___	>0.05*
Aile öyküsünde KBY(%)	4(4)	12(12)	6(6)	___	>0.05*
Lipit düşürücü ilaç kullanımı (%)	___	7(7)	12(12)	___	<0.05*
***Anti-hipertansif ilaç kullanımı (%)	___	3(3)	21(21)	___	<0.001*
Tiroid fonksiyon bozukluğu öyküsü (%)	1(1)	24(24)	20(20)	___	<0.001*
KAH: Koroner Arter Hastalığı	KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği				
***(β -Blokler/ACE inh. /Ca kanal blokleri)	** ANOVA testine göre				
* Ki-Kare testine göre					

4.3. Çalışma Grubuna Ait Parametrelerin Laboratuvar Sonuçları

NGT, BGT ve T2DM’ li gruplara ait bakılan parametreler için normal dağılıma uyanlarda ortalama, standart sapma, %95 güven aralığı (GA), uymayanlarda ortanca, standart sapma, IQR(25-75) değerleri ve gruplar arası karşılaştırmalar için F ve P değerleri tablo 9’de özetlenmiştir.

Tablo 9. Çalışma grubunun üç dönem ait bakılan parametre bulguları. ort±SD (%95 GA), ortanca±SD [IQR]

Biyokimya Parametreleri	NGT n=84	BGT n=97	T2DM n=99	F	p
Glukoz, mg/dL	90.0±6.24 [86.0-95.7]	103±14.5 ^a [95.5-112]	120±40.4 ^{a,b} [108-134]	—	<0.001**
Magnezyum, mg/dL	1.993±0.13 (1.95-2.02)	1.997±0.13 (1.97-2.02)	1.948±0.15 ^b (1.91-1.97)	3.57	0.029*
T.Kolesterol, mg/dL	179±37,1 (171-186)	202± 41.4 ^a (194-210)	198± 40.1 ^a (191-206)	8.88	<0.001*
Trigliserid, mg/dL	100±57.9 [68.2-132]	114± 101 ^a [86.5-196]	140± 71.2 ^a [107-185]	—	<0.001**
LDL-K, mg/dL	130±30.7 (124-137)	151± 34.6 ^a (144-158)	146± 33.5 ^a (140-153)	9.19	<0.001*
HDL-K, mg/dL	43.3±11.3 (40.9-45.7)	40.6± 8.23 (38.9-42.2)	39.5± 7.94 ^a (38.0-41.5)	4.01	0.019*
AOPP, mM	365±225 [309-496]	454± 223 ^a [363-622]	407± 130 ^b [333-484]	—	<0.001**
MDA, nmol/mL	0.54±0.25 [0.52-0.62]	0.59±0.32 ^a [0.55-0.66]	0.60± 0.26 ^a [0.56-0.72]	—	<0.001**

NGT: Normal Glukoz Toleransı, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, T2DM: Tip 2 Diyabetes mellitus
 Nomal dağılıma uyanlar için, ort±SD (%95 GA)
 Normal dağılıma uymayanlar için, ortanca±SD [İnter Quartile Range= 25-75 çeyrek]
 *: ANOVA testine göre
 **:Kruskal-Wallis testine göre
 a:NGT' den anlamlı fark (<0.05), b:BGT' den anlamlı fark (<0.05)

Glukoz, Mg, TK, TG, LDL-K, HDL- K, AOPP, MDA parametreleri için üç grup arasında anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla, p<0.001, p<0.05, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.05, p<0.001, p<0.001).

Mg parametresi için grupların ikili karşılaştırmasında, T2DM' li kişilerde BGT olanlara göre anlamlı düşüklük bulundu (p<0.05). Ancak NGT ile BGT ve T2DM arasında anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla, p>0.05, p>0.05).

TK için grupların ikili karşılaştırmasında, NGT olan kişilerde BGT' li ve T2DM' li gruba göre düşük TK seviyesi bulundu (sırasıyla, p<0.001, p<0.05). Ancak BGT ile T2DM arasında anlamlı fark bulunamadı(p>0.05)

TG için grupların ikili karşılaştırmasında, BGT olan kişilerde NGT olan kişilere göre yüksek seviye, T2DM' li kişilerde NGT olan kişilere göre yüksek seviye tespit edildi

(sırasıyla, $p<0.05$, $p<0.001$). Ancak BGT ve T2DM' li grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

LDL-K için grupların ikili karşılaştırmasında, NGT olan kişilerde BGT' li ve T2DM' li kişilere göre düşük LDL-K seviyesi bulundu (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.05$). Ancak BGT ile T2DM arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$)

HDL-K için grupların ikili karşılaştırmasında, T2DM' li kişilerde NGT' li kişilere göre düşük HDL-K seviyesi tespit edildi ($p<0.05$). BGT ile NGT ve T2DM arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$, $p>0.05$).

MDA için grupların ikili karşılaştırmasında, NGT olan kişilerde BGT ve T2DM olanlara göre düşük seviyeler bulundu (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$). Ancak BGT ve T2DM' li grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

AOPP için grupların ikili karşılaştırmasında, BGT olan kişilerde NGT olan kişilere göre yüksek seviye ($p<0.001$), T2DM' li kişilerde BGT olanlara göre düşük seviye bulundu ($p<0.05$). Ancak NGT ile T2DM grupları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

4.4. Çalışma Grubunda Parametreler Arası Korelasyonlar

NGT olan bireylerde, glukoz ve TG arasında pozitif yönde ilişki bulundu ($r=0.21$ $p<0.05$). HDL-K ile TG arasında negatif yönde ilişki bulundu ($r=-0.44$ $p<0.001$). LDL-K ile TG ve TK arasında pozitif yönde ilişki bulundu (sırasıyla, $r=0.35$ $p=0.001$, $r=0.97$ $p<0.001$). TG ile TK arasında pozitif yönde ilişki bulundu ($r=0.28$ $p=0.01$). AOPP ile TG ve LDL-K arasında pozitif yönde ilişki bulundu (sırasıyla, $r=0.43$ $p<0.001$, $r=0.23$ $p<0.05$).

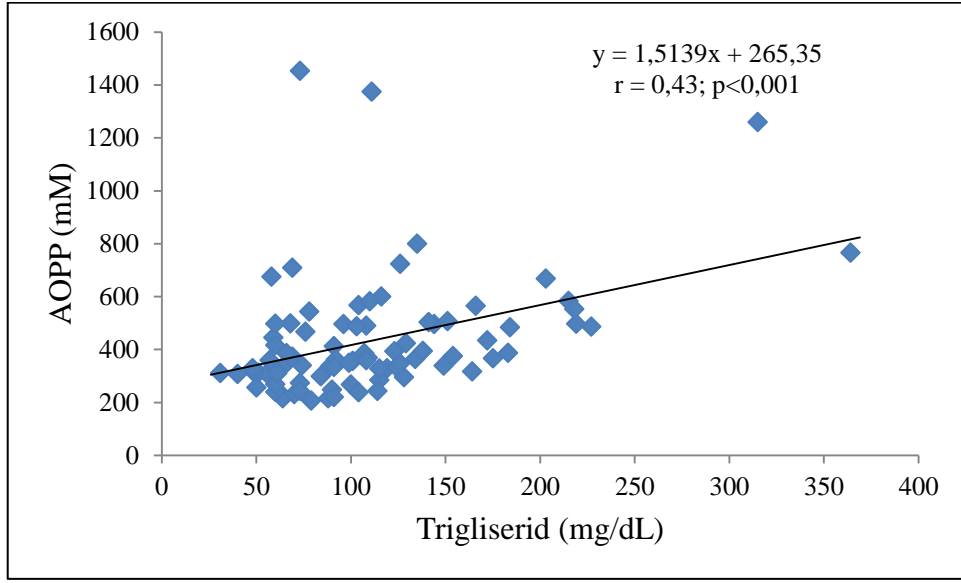
BGT olan bireylerde, glukoz ile LDL-K arasında pozitif yönde ilişki bulundu ($r=0.20$ $p<0.05$). HDL-K ile TG arasında negatif ilişki bulundu ($r=-0.37$ $p<0.001$). LDL-K ile TK arasında pozitif yönde ilişki bulundu ($r=0.97$ $p<0.001$). TG ile TK, LDL-K ve AOPP arasında pozitif yönde ilişki bulundu (sırasıyla, $r=0.32$ $p=0.001$, $r=0.30$ $p<0.05$, $r=0.65$ $p<0.001$). AOPP ile TK ve LDL-K arasında pozitif yönde ilişki bulundu (sırasıyla, $r=0.37$ $p<0.001$, $r=0.32$ $p=0.001$).

T2DM olan bireylerde, glukoz ile HDL-K arasında negatif yönde ilişki bulundu ($r=-0.20$ $p<0.05$). HDL-K ile TG arasında negatif ilişki bulundu ($r=-0.1$ $p<0.05$). LDL-K ile TG ve TK arasında pozitif yönde ilişki bulundu (sırasıyla, $r=0.41$ $p<0.001$, $r=0.98$

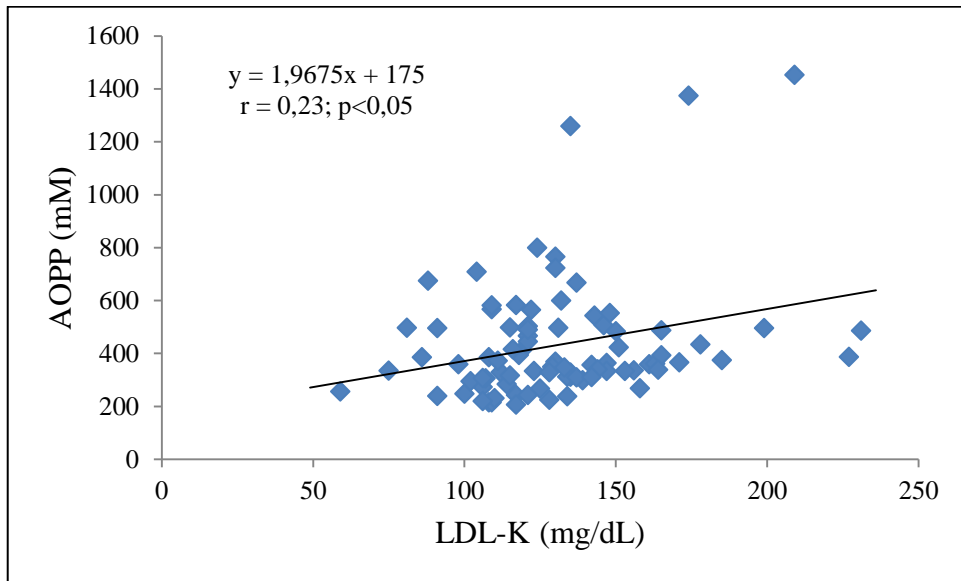
$p < 0.001$). TG ile TK arasında pozitif yönde ilişki bulundu ($r = 0.44$ $p < 0.001$). AOPP ile HDL-K arasında negatif, TK, TG ve LDL-K arasında pozitif yönde ilişki bulundu (sırasıyla, $r = -0.32$ $p = 0.001$, $r = 0.46$ $p < 0.001$, $r = 0.68$ $p < 0.001$, $r = 0.46$ $p < 0.001$).

4.4.1. Korelasyon Grafikleri

4.4.1.1. NGT Olan Gruptaki Korelasyon Grafikleri

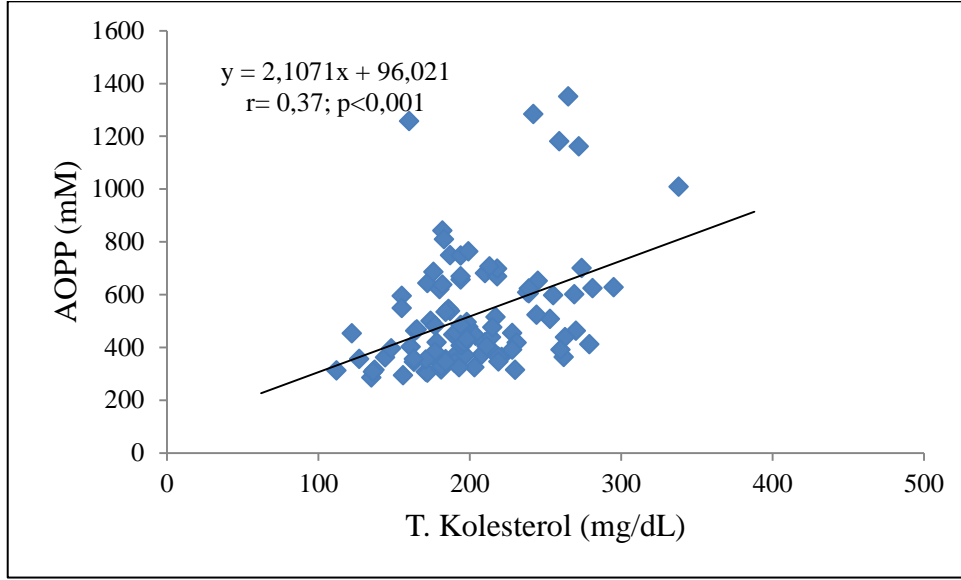


Şekil 8. AOPP ile Triglisericid arasındaki korelasyon grafiği

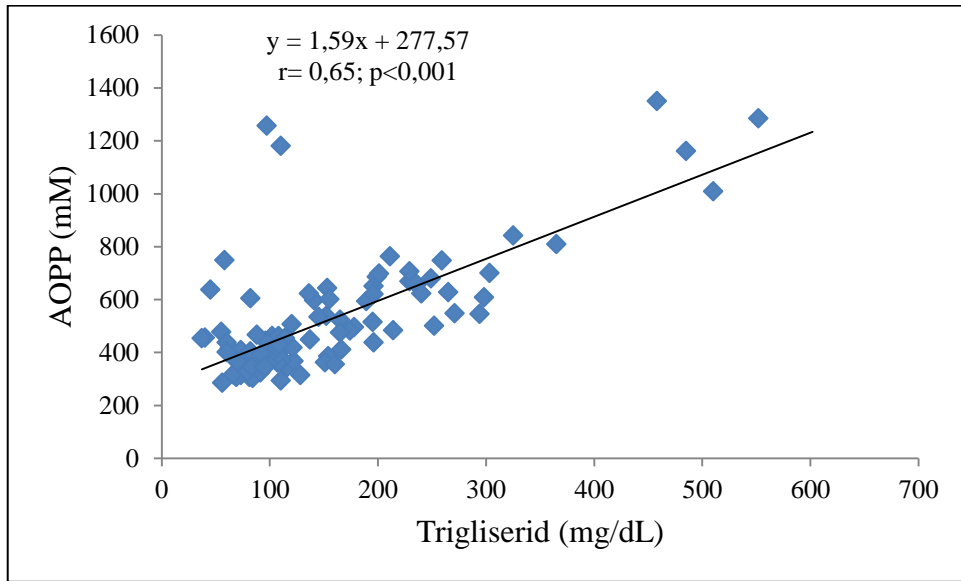


Şekil 9. AOPP ile LDL-K arasındaki korelasyon grafiği

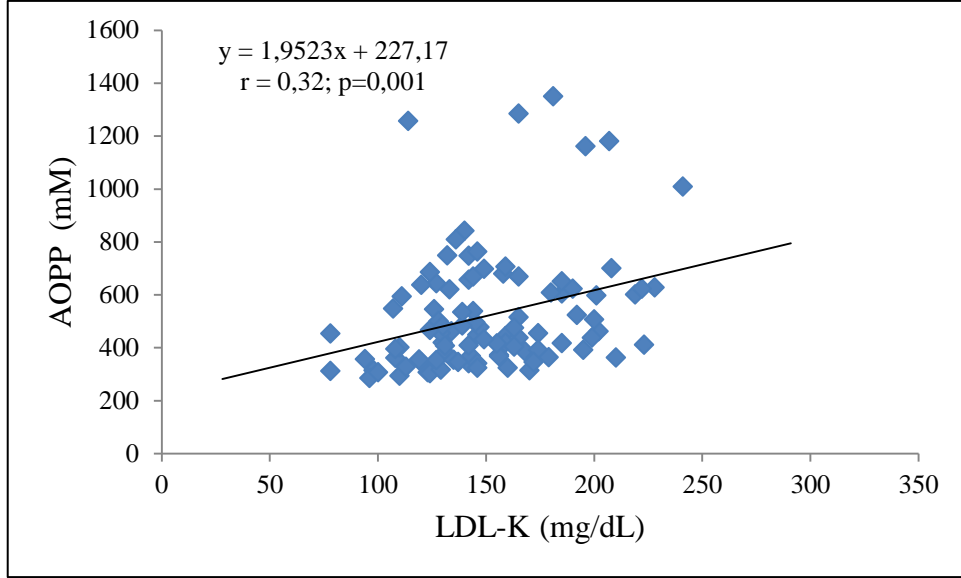
4.4.1.2. BGT Olan Gruptaki Korelasyon Grafikleri



Şekil 10. AOPP ile T.Kolesterol arasındaki korelasyon grafiği

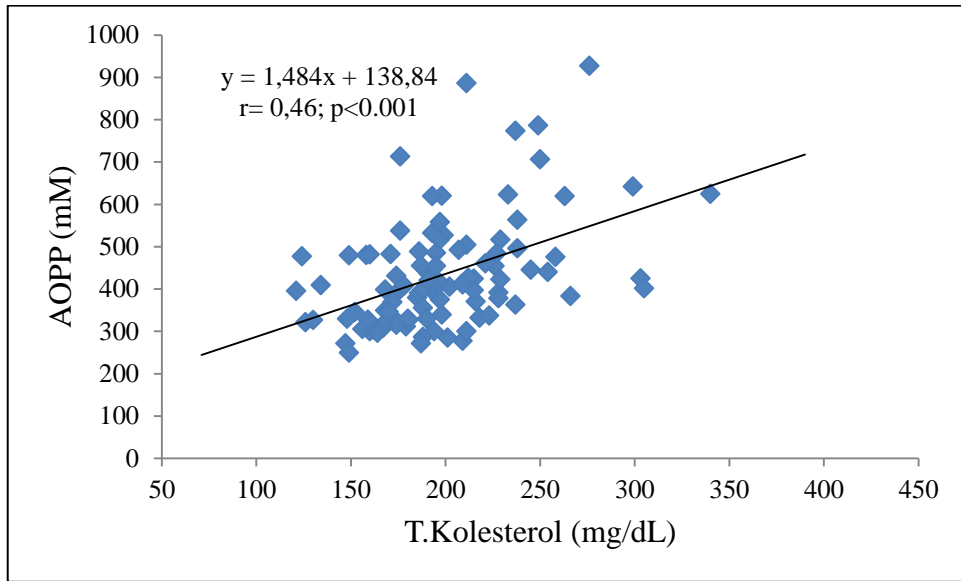


Şekil 11. AOPP ile Triglisericid arasındaki korelasyon grafiği

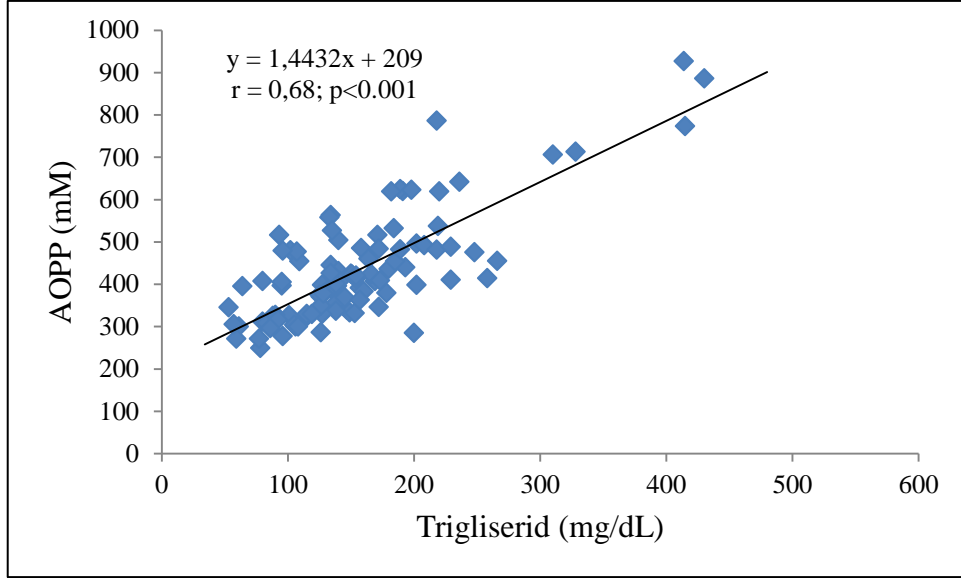


Şekil 12. AOPP ile LDL-K arasındaki korelasyon grafiği

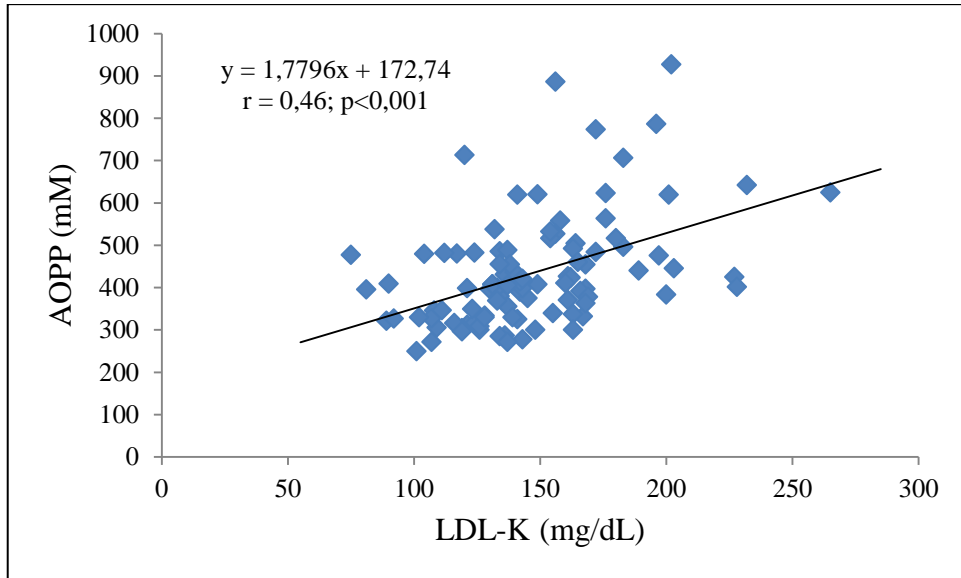
4.4.1.3. T2DM Olan Gruptaki Korelasyon Grafikleri



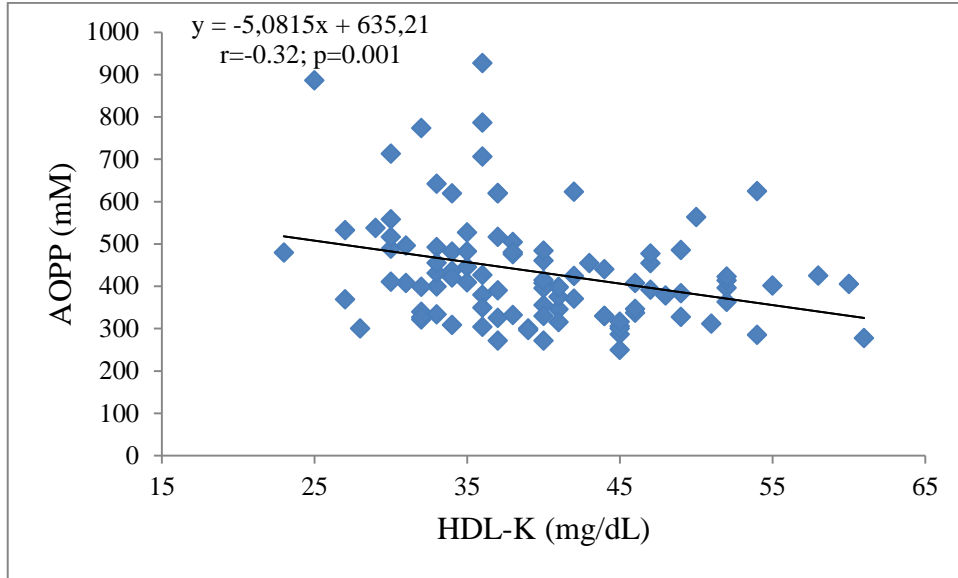
Şekil 13. AOPP ile T.Kolesterol arasındaki korelasyon grafiği



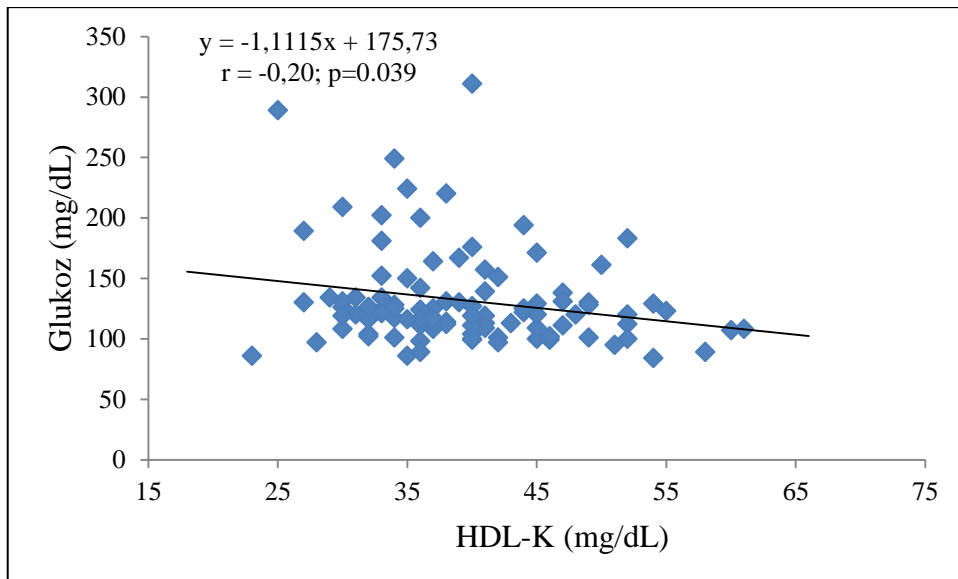
Şekil 14. AOPP ile Triglisericid arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 15. AOPP ile LDL-K arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 16. AOPP ile HDL-K arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 17. Glukoz ile HDL-K arasındaki korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

DM, insülin eksikliği ya da aktivitesinde azalma sonucu ortaya çıkan, karbohidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden hiperglisemi ile karakterize kronik bir hastalıktır (2). Prediyabet ise normalden daha yüksek ancak diyabet tanısı için yeterli olmayan kan glukoz seviyelerini ifade eden bir durumdur. Prediyabet kapsamında bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ya da her ikisi bulunmaktadır (1, 29).

Genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile insülin salınımında bozulma, erken faz insülin cevabının kaybı ve β hücre yetmezliği ile insülin direnci gelişirken normal olan glukoz toleransından bozulmuş glukoz toleransına ve DM gelişimine neden olmaktadır (2).

DM hastalığı dünya çapında önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir ve ölüm nedenleri arasında beşinci sırada yer almaktadır (23). Bunun yanında bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu DM gelişimi açısından yüksek risk içermektedir (1). Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2013 yılında yayınladığı verilere göre dünyada diyabet prevalansının %8.3 olduğu ve 382 milyon diyabetli kişinin yaşadığını göstermektedir. Dünyadaki bozulmuş glukoz toleransı prevalansı ise %6.9 olup 316 milyon kişiye karşılık gelmektedir (22). Ülkemizde ise, 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışması ile DM prevalansı %13.7, BGT prevalansının ise %7.9 olduğu bildirilmiştir (25). Yapılan çalışmalar izole BGT olan kişilerin 10 yıl içerisinde %35' inin, kombine (BGT-BAG) olan kişilerin %50 'sinin diyabete ilerlediğini göstermektedir (23).

DM tanısı, APG konsantrasyonu veya 75 g OGTT ile konulmaktadır. BGT tanısı için ise tek başına APG konsantrasyonu yeterli olmayıp, OGTT yapılması gerekmektedir (2, 21). Çalışmamızda yaptığımız grupta 2010 ADA tanı kriterleri kullanılmıştır. 75 g OGTT uyguladığımız hastalardan 2. saat plazma glukoz konsantrasyonu 140-199 mg/dL olanlar BGT grubuna dahil edilirken, açlık plazma glukoz konsantrasyonu ≥ 126 mg/dL ya da 2. saat plazma glukoz konsantrasyonu ≥ 200 mg/dL olanlar T2DM grubuna dahil

edilmiştir. Ayrıca açlık plazma glukoz konsantrasyonu ≤ 100 mg/dL olanlar ve 2. saat plazma glukoz konsantrasyonu ≤ 140 mg/dL olanlar NGT grubuna alınmıştır (32).

Mg, hücre içinde en sık ikinci, vücutta ise en sık dördüncü kation olarak bulunmaktadır. Vücuttaki Mg' nin %1' i ekstrasellüler sıvılarda yer almaktadır (8, 26). Serum ya da plazma Mg' si total vücut Mg içeriğini tam olarak yansıtmamaktadır. Hücre içi ya da serum iyonize Mg eksikliğinde total serum Mg konsantrasyonu normal olabilir (5). Ancak hücre içi Mg ölçümü rutin uygulamada kullanılmadığından dolayı biz de çalışmamızda plazma Mg düzeyini kullanarak değerlendirme yaptık.

Plazma Mg ile hücre içi serbest Mg arasındaki güçlü ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır (52, 72). Düşük serum ve intrasellüler Mg konsantrasyonu insülin sekresyonunda azalma, insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkilidir. Yapılan geniş çaptaki epidemiyolojik çalışmalar düşük diyet Mg' si ve düşük serum Mg konsantrasyonunun T2DM riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (52).

Mg birçok metabolik olayda 300' den fazla enzimin kofaktörü olarak görev yapmaktadır. Karbohidrat metabolizması için önemli olan glikoliz ve krebs siklusu Mg gerektiren reaksiyonlar içermektedir (26, 42). Bu enzim reaksiyonlarının düzenlenmesinde hücre içi serbest Mg' si etklidir (52). Mg eksikliği, T2DM' li hastalarda glukoz homeostazında ve insülin duyarlılığında negatif etki göstermektedir (7). Ayrıca Mg fosforilasyon içeren reaksiyonlarda önemli bir kofaktör olduğundan, Mg eksikliğinin insülin reseptör seviyesinde β alt ünitesinin otofosforilasyonunu ve tirozin kinaz aktivitesini azalttığı ve bunun sonucunda metabolik glukoz bozukluklarının geliştiği görülmüştür (8, 37). Buna ek olarak insülin de Mg' nin böbrekte henle kulpunun çıkan kalın kolundan absorpsiyonunda önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle DM' li hastalarda, insülin eksikliğinde ya da insülin direnci durumunda Mg' nin idrarla kaybı artarak hipomagnezemiye öncülük etmektedir (4, 8, 37, 71).

ADA kriterlerine göre belirlediğimiz 3 grupta hipergliseminin Mg ve oksidatif stres üzerine etkisini incelemeyi amaçladığımız bu çalışma gönüllü şahıslar üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya yaşları 16 ile 90 arasında değişen 181 kadın 99 erkek toplam 280 kişi katılmıştır. Anket çalışması yaptığımız bu kişilerin 8-10 saatlik açlık durumları, kullandığı ilaçlar, geçirdiği hastalıklar ve aile öyküsü sorgulanmıştır. Aile öyküsünde DM, KAH ve KBY açısından üç grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla, $p > 0.05$, $p > 0.05$, $p > 0.05$).

Bozulmuş glukoz homeostazına neden olan BGT ve T2DM olan iki grupta Mg, lipid parametreleri ile lipid peroksidasyonun göstergesi olan MDA ve protein oksidasyon göstergesi olan AOPP düzeylerinin hem grup içi hem de gruplar arası karşılaştırılması yapılmıştır.

Yaptığımız çalışmada Mg seviyeleri için üç grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Grupların ikili karşılaştırmasında T2DM' li kişilerde BGT olanlara göre anlamlı düşüklük saptanırken ($p<0.05$), BGT ile NGT ve T2DM ile NGT arasında anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla, $p>0.05$, $p>0.05$). Çalışmamızda NGT' li kişilerde anlamlı farkın bulunmaması seçilen hasta grubundan olduğu düşünülmekte, T2DM ile BGT arasında anlamlı farkın bulunması ya da BGT' li kişilerde T2DM' li gruba göre daha yüksek Mg seviyelerinin bulunması Mg homeostazının sağlanmasında gerek emilim gerekse atılım aşamasında bozulmanın oluşmadığını düşündürmektedir. Ancak T2DM' li grupta hastalığın süresi ve patogenez ile ilişkili olarak daha düşük Mg seviyeleri ölçülmüştür.

Guerro-Romero ve ark. metabolik glukoz bozuklukları ve Mg düzeyleri ile ilgili 10 yıl devam eden geniş hasta popülasyonu ile yaptığı çalışmada, hipomagnezemi ile BGT ve T2DM arasında ilişki bulmuştur (6). Mahedo ve ark. T2DM' li hastalarda kontrol grubuna göre düşük Mg seviyesi tespit etmiştir (46).

Literatüre bakıldığında, 1999 yılında yayınlanan Ateroskleroz Risk Komitesi'nin (ARIC) 6 yıl boyunca devam eden 12000 kişilik çalışmasında düşük serum Mg seviyeleri artmış DM riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 39.345 kişiyle yapılan ve 6 yıl devam eden Women's Heart Study çalışmasında diyetteki Mg alımı ile diyabet gelişimi arasında ters ilişki bulunmuştur (8)

T2DM' li hastalarda yüksek prevelansa sahip Mg eksikliğinin nedeni, osmotik diürece bağlı idrarla kayıp, diyet ile yetersiz alım ve emilimin azalması olarak gösterilen Monika K. Wölter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmasında T2DM' li hastalarda Mg seviyesinin normal referans değere göre %37 azaldığı saptanmıştır (7).

Çalışmamızda bakılan lipid parametrelerinden HDL-K seviyeleri için T2DM' li kişilerde NGT' li olanlara göre anlamlı azalma bulundu ($p<0.05$). TK ve LDL-K için T2DM ve BGT' li grupta NGT grubuna göre anlamlı yükseklik bulundu ($p<0.05$). TG için BGT ve T2DM' li kişilerde NGT' li gruba göre anlamlı artış görüldü ($p<0.05$).

Genel olarak BGT ve T2DM' li grupta kontrol grubuna göre lipid parametrelerinde artış bulunmuştur ve buna bağlı olarak her iki grubun da aterosjenik yatkınlığı olduğu düşünülmektedir.

Literatüre bakıldığında prediyabetik kişilerde TG ve LDL-K yüksekliği ile HDL-K düşüklüğü gösterilmiş ve bunun kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olduğu belirtilmiştir (75). Bu kişilerde genel topluma göre artmış lipid değerleri saptanmaktadır (76).

P. Agrawal ve ark. komplike olmayan DM hastalarında Mg seviyesinde anlamlı düşüklük, TG ve TK seviyelerinde anlamlı yükseklik bulmuştur (37). A. Viktorinova ve ark. T1DM ve T2DM' li hastalarda kontrol grubuna göre Mg seviyelerinin düşük olduğunu ve Mg ile HbA1c arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir (53).

Oksidatif stresin direkt *invivo* ölçümü oldukça karmaşık olup bunun yerine pratik ve ölçümü kolay yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu da oksidatif modifiye ürünlerin ikincil ürünlerinin tesbitiyle yapılmaya çalışılmaktadır. (77).

Reaktif oksijen türleri, lipid, protein ve nükleik asit gibi hücre bileşenlerini okside etme kapasitesine sahiptir. Özellikle hücre membran yapısında bulunan doymamış yağ asitleri oksidasyona duyarlıdır ve bunların oksidasyonu lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarının başlamasına neden olur. Oluşan yaygın peroksidasyon membran lipid tabakasının yapısal bütünlüğünde bozulma, membran geçirgenliğinde artışa neden olur (11, 55). Oksidan stresin neden olduğu lipid peroksidasyonunun değerlendirilmesinde MDA yaygın olarak kullanılmaktadır.

Hipergliseminin oksidan bir ortama neden olduğuna önceden yapılmış birçok çalışmada işaret edilmiştir (55). Weiding ve arkadaşları yaptıkları hücre kültürü çalışmasında hiperglisemiye maruz kalan koroner mikrovasküler endotel hücrelerinde prooksidan enzim aktivitelerinde ve serbest radikallerin seviyelerinde artış gözlendiğini bildirmişlerdir (78). Nishikava ve ark. hipergliseminin aktive ettiği oksidan metabolik yolların inhibisyonu ile mitokondrial süperoksit radikal üretiminin normale döndüğünü rapor etmişlerdir (79).

Her üç grupta baktığımız serum MDA değerleri ile ilgili, hem T2DM hem de BGT' li grupta, NGT' li gruba göre anlamlı artış görüldü (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$). Bu durum yüksek glukoz düzeylerinin oksidatif hasara yol açan sebeplerden biri olduğunu belirten literatür bilgileriyle doğrulanmaktadır.

Ancak BGT ve T2DM arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Bu iki grup arasında farkın bulunmasının MDA metodundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Gopaul ve ark. yaptıkları çalışmada BGT olan kişilerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lipid peroksidasyonunda artış olduğunu bildirilmiştir (80).

M. Ünalacak ve ark. yaptığı çalışmada MDA seviyelerini T2DM' li hastalarda kontrol grubuna ve BGT' li gruba göre ve BGT' li grupta kontrol grubuna göre yüksek bularak hiperglisemi ile seyreden hastalıklarda lipid peroksidasyonunun arttığını desteklemektedir (55).

S.A. Moussa ve ark. yaptığı çalışmada MDA seviyelerinde T2DM' li hastalarda kontrol grubuna göre belirgin artış tespit etmiş ve oksidatif stres ile artan lipid peroksidasyon ürünlerinin β hücre fonksiyonlarını bozarak T2DM gelişimine katkıda bulunduğunu belirtmiştir (11).

Proteinlerin oksidasyonu sonucu oluşan AOPP, proteinlerin oksidatif stres göstergesi olarak kullanılır. Aktive nötrofillerdeki myeloperoksidaz tarafından hipokloröz asit ve kloraminlerin etkileşimi yoluyla AOPP üretimi gerçekleşir (65). Ditrozin içeren çapraz bağlı proteinler olarak tanımlanır ve proteinlerin oksidatif modifikasyonun ölçmek için güvenli bir belirteç olarak tanımlanabilir (77).

Hiperglisemiye bağlı, reaktif oksijen türlerindeki ve protein oksidasyonundaki artışa bağlı olarak T2DM ve BGT' li hastalarda AOPP miktarında artış beklenmektedir. Çalışmamızın sonucunda BGT grubunda NGT' li hastalara göre anlamlı artış bulundu ($p<0.001$). Ancak T2DM grubunda NGT grubuna göre anlamlı artış bulunamadı ($p>0.05$). Ayrıca hem T2DM, hem de BGT' li hastalarda AOPP ile TK, TG ve LDL-K arasında pozitif yönde ilişki bulundu (sırasıyla, $r=0.46$ $p<0.001$, $r=0.68$ $p<0.001$, $r=0.46$ $p<0.002$ ve $r=0.37$ $p<0.001$, $r=0.65$ $p<0.001$, $r=0.32$ $p=0.001$). Bu durum hipergliseminin ve hiperkolesteroleminin protein oksidasyonunu arttırdığını göstermektedir.

Bununla ilişkili olarak Kalousova ve ark. DM' li hastalardaki AOPP değerlerini kontrol grubuna göre yüksek bulurken, kolesterol ile AOPP arasında anlamlı korelasyon tesbit etmemiştir (65). Ayrıca Sahng Xi Liu ve ark. çalışmasında AOPP' nin hiperkolesterolemide spontan olarak üretildiği sonucuna varılmıştır (81).

Armin Rashidi ve ark. proteinürisi olan DM' li hastalardaki MDA, lipit profili, HbA1c ve okside-LDL düzeylerini komplikasyonu olmayan hastalara göre yüksek olarak tespit etmişlerdir (67).

Piwovar ve ark. çalışmasında AOPP düzeyi T2DM' li kişilerde anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (77).

A.Kural ve ark. T1DM' li hastalarda TG ile AOPP' li hastalar arasında pozitif yönde ilişki olduğunu göstermiştir (69).

T2DM' li kişilerde Mg, lipid profili ve oksidatif stresi değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır. Bunlar arasında; Mossad A. ve ark. T2DM' li hastalarda düşük Mg ve HDL-K, yüksek AOPP, TG, TK, LDL-K ve MDA seviyelerini göstermiştir (71). C.P. Hans ve ark. T2DM' li hastalarda sağlıklı kişilere göre magnezyum ve HDL-K seviyelerinde anlamlı düşüklük, TG, TK, LDL-K ve MDA seviyelerinde anlamlı yükseklik bulmuştur. Ayrıca glukoz ve magnezyum ile MDA ve magnezyum arasında negatif korelasyon bulmuştur (72).

Bu çalışmalar ve bizim çalışmamız ışığında, hipergliseminin öncülük ettiği glukoz metabolizma bozukluklarıyla oksidatif stresin arttığı ve bu artışın gerek lipid gerekse protein oksidasyonuna neden olarak AOPP ve MDA seviyelerinde yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, BGT, normal glukoz toleransı ile DM arasındaki evreyi kapsamaktadır. Bu kişilerde Mg homeostazının sağlanması aşamasında gerek emilim gerekse atılım olarak etkilenmediği düşünüldüğünden Mg seviyesinde azalma saptanmamıştır. Bunun yanında diyabetik kişilerde böbrek fonksiyonlarının bozulma derecesine göre Mg seviyesinde düşüklük tespit edilmiştir.

T2DM' li kişilerde NGT' li gruba göre aterojenik bir lipid profil değişikliği görülmektedir. Bunun yanında BGT' li grupta ise lipid değerlerinin T2DM grubuna yakın değişim gösterdiği tespit edilmiştir. Oksidatif stres göstergesi olan protein oksidasyonunun özellikle BGT' li kişilerde belirginleşmesi bu kişilerin ağırlıklı olarak metabolik yönden etkilendiğini düşündürmektedir. Ayrıca bu grupta lipid parametrelerinin artması aterojenik yönden risk taşıdığına göstergesidir.

MDA seviyelerinde ikili karşılaştırmada, gerek BGT' li grupta gerekse T2DM' li gupta NGT' li gruba göre anlamlı yükseklik görülürken, BGT ile T2DM arasında anlamlı farkın bulunmaması seçilen hasta grubundan ya da metoddan kaynaklandığını düşündürmektedir.

Glukoz metabolizmasındaki bozulma ile ortaya çıkan hiperglisemi Mg eksikliğine neden olduğu gibi, hipomagnezemi de insülin reseptörleri üzerinden etki ederek hiperglisemiye neden olmaktadır.

Kan glukoz seviyelerinin regülasyonu ile hipomagnezemi ve oksidatif stres gibi patolojik durumların düzeleceği ve hiperlipidemik profilin anti-aterojenik duruma geleceği düşünölmektedir. Bunun yanında Mg düşöklüğünün düzeltilmesi ya da Mg' den zengin gıdalarla beslenmenin de glukoz dengesini düzenleme de rolü olacağı düşünölmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Glukoz, Mg, TK, TG, LDL-K, HDL-K, AOPP ve MDA seviyelerinde üç grup arasında anlamlı fark bulundu.
2. T2DM olan kişilerde BGT olanlara göre düşük Mg seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
3. T2DM ve BGT olan kişilerde NGT olanlara göre lipit seviyelerinde oksidatif stres göstergesi olan MDA düzeylerinde anlamlı artış bulundu.
4. BGT olan kişilerde NGT olanlara göre oksidan stres göstergesi olan AOPP düzeylerinde anlamlı artış bulundu.
5. T2DM olan kişilerde oksidan stres göstergesi olan AOPP düzeylerinde anlamlı artış bulunmadı.
6. BGT olanlarda AOPP ile TK, TG, LDL-K arasında ve glukoz ile LDL-K arasında pozitif yönde ilişki görüldü.
7. T2DM olanlarda glukoz ile HDL-K arasında negatif yönde, AOPP ile TK, TG, LDL-K ile pozitif yönde, HDL-K ile negatif yönde korelasyon görüldü.
8. NGT olanlarda Mg ile TK ve LDL-K, AOPP ile TG ve LDL-K arasında pozitif yönde ilişki bulundu.

6.2. Öneriler

Bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde artan oksidatif stresin özellikle protein oksidasyonunun artması yönünde belirginleştiği, bu nedenle oksidatif stresin azaltılmasının patolojik olayları azaltacağı düşünülmektedir.

Ayrıca T2DM olan kişilerde magnezyum düşüklüğü görülmesine karşın bozulmuş glukoz toleransı olanlarda Mg seviyesinde düşüklük tespit edilmemiştir.

Bozulmuş glukoz toleransı olanlarda lipid parametrelerinin diyabetik kişilere yakın değerlerde olduğu ve aterojenik yönde eğilim gösterdiği tespit edilmiştir.

Bu kişilerin erken tespiti ile kan glukoz homeostazının düzenlenmesi ve yaşam tarzındaki değişiklikler ile hem oksidatif stresin azalacağı hemde aterojenik eğilimin tersi yönde değişiklik göstereceği düşünülmektedir.

7. ÖZET

BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI VE TİP 2 DİYABETES MELLİTUS' U OLAN BİREYLERDE MAGNEZYUM VE OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızın amacı laboratuvarımıza oral glukoz tolerans testi (OGTT) için başvuran hastalardan oluşturulan gruplardan, Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan kişilerde, hipergliseminin magnezyum (Mg) seviyesine ve oksidatif strese etkisini incelemektir.

Çalışma grubu 181 kadın, 99 erkek olmak üzere toplam 280 kişi içermektedir. Grubun yaş ortalaması 45 ± 13 ' tür. Hastalar ADA kriterlerine göre 3 gruba ayrıldı. Açlık plazma glukozu <100 mg/dL ve OGTT 2. saat plazma glukozu <140 mg/dL olanlar normal glukoz toleransı grubuna (NGT), OGTT 2. saat plazma glukozu $140-199$ mg/dL olanlar BGT grubuna, ≥ 200 mg/dL olanlar T2DM grubuna dahil edildi.

Hastaların açlık plazma örneklerinden glukoz, Mg, total kolesterol (TK), trigliserid (TG), düşük yoğunluklu lipoprotein- kolesterol (LDL-K), yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-K) seviyeleri ile lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak malondialdehit (MDA) ve protein oksidasyonunun göstergesi olarak ileri okside protein ürünleri (AOPP) düzeyleri ölçüldü.

Yapılan ölçümler sonucunda, Mg seviyelerinde T2DM grubunda BGT grubuna göre anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0.05$). TK, TG ve LDL-K seviyelerinde T2DM ve BGT grubunda NGT grubuna göre anlamlı artış gözlemlendi (sırasıyla, $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.001$). HDL-K seviyelerinde T2DM grubunda NGT grubuna göre anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0.05$). MDA düzeyinde T2DM ve BGT grubunda NGT grubuna göre anlamlı artış gözlemlendi (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$). AOPP düzeyinde BGT grubunda NGT grubuna göre anlamlı artış ($p<0.001$), ancak T2DM grubunda BGT grubuna göre anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0.05$).

Çalışmamızda, BGT'li hastalarda görülen hipergliseminin, oksidatif stres ve aterosjenik lipid profiline yakınlıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu açıdan BGT' li

hastaların, T2DM' li hastaların patogenezinine benzer derecede etkilendiği düşünölmektedir. Mg seviyelerinde ise BGT grubunda T2DM grubunda gözlenen azalma gözlenmemiştir. Bu durumun T2DM ve IGT gruplarında gözlenen fizyopatolojik değişiklilerin derecesi ile ilişkili olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 Diyabetes Mellitus, bozulmuş glukoz toleransı, magnezyum, oksidatif stres, protein oksidasyonu, lipid peroksidasyonu

8.SUMMARY

EVALUATION OF MAGNESIUM AND OXIDATIVE STRESS IN INDIVIDUALS WITH IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

The aim of the present study was to investigate the effect of hyperglycemia on oxidative stress and magnesium (Mg) levels in individuals with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and with impaired glucose tolerance (IGT) applied for oral glucose tolerance test (OGTT).

Study group was included 280 subjects (181 females and 99 males) with a mean age, 45 ± 13 years). The patients were classified into 3 groups according to ADA criteria; NGT (normal glucose tolerance): patients with fasting plasma glucose levels <100 mg/dL and <140 mg/dL at hour 2 after OGTT, IGT: patients with plasma glucose levels between 140-199 mg/dL at hour 2 after OGTT, T2DM: patients with OGTT at hour 2 ≥ 200 mg/dL.

Levels of Mg, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), malondialdehyde (MDA) as an indicator of lipid peroxidation and advanced oxidation protein products (AOPP) as an indicator of protein oxidation were analyzed in fasting plasma samples of the patients.

A significant decrease in Mg levels were observed in T2DM group compared to IGT group ($p<0.05$). TC, TG and LDL-C levels were found to be significantly increased in T2DM and IGT groups respect to NGT group ($p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.001$, respectively), but HDL-C levels were shown to decrease in T2DM group compared to NGT group ($p<0.05$). MDA levels in T2DM and IGT groups were significantly increased compared to NGT group ($p<0.001$, $p<0.001$, respectively).

A significant increase in AOPP levels was observed in IGT group compared to NGT group ($p<0.001$) but AOPP levels were shown to decrease in T2DM group compared to IGT group ($p<0.05$).

In the present study, it was shown that hyperglycemia observed in the patients with IGT may be associated with a tendency to oxidative stress and atherogenic lipid profile. It was concluded that the patients with IGT may have a similar grade pathogenesis as seen in T2DM. Decreased Mg levels in T2DM group was not observed in IGT group. This may be related to the degree of pathophysiologic changes observed in T2DM and IGT.

Key Words: Type 2 Diabetes Mellitus, impaired glucose tolerance, magnesium, oxidative stress, protein oxidation, lipid peroxidation.

9.KAYNAKLAR

1. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA: Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*, 29(5): 1130-1139, 2006.
2. Bennet PH and Knowler WC: Definiton, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Glucose Homeostasis. Kahn CR, King GL, Moses AC, Weir GC, Jacobson AM, Smith RJ (Eds.): *Joslin' s Diabetes Mellitus*. Forth Edtion. Boston, 2004, s. 331-399.
3. Sales CH, Pedrosa L de F: Magnesium and diabetes mellitus: Their relation. *Clinical Nutrition*, 25: 554–562, 2006.
4. Chetan PH, Sialy R, Devi DB: Magnesium deficiency and diabetes mellitus. *Current Science*, 83(12): 1456-1463, 2002.
5. Barbagallo M, Dominguez LJ: Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 458: 40–47, 2007.
6. Guerrero-Romero F, Rascón-Pacheco RA, Rodríguez-Morán M, de la Peña JE, Wachter N: Hypomagnesaemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study. *European Journal of Clinical Investigation*, 38(6): 389–396, 2008.
7. Wältia MK, Zimmermann MB, Spinas GA, Hurrell RF: Low plasma magnesium in type 2 diabetes. *Swiss Medical Weekly*, 133: 289–292, 2003.
8. Chaudhary DP, Sharma R, Bansal DD: Implications of Magnesium Deficiency in Type 2 Diabetes: A Review. *Biological Trace Element Research*, 134:119–129, 2010.
9. Altan N, Sepici Dinçel A, Koca C: Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, 31(2): 51–56, 2006.
10. Çakatay U, Kayalı R: Proten Oksidasyonunun Klinik Önemi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 35(3):140-149, 2004.
11. Moussa SA: Oxdative Stress in Diabetes Mellitus. *Romanian Journal of Biophysics*, 18(3): 225–236, 2008.

12. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, 2nd ed. Part1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus WHO / NCD / NCS / 99.Geneva: World Health Organisation, 1–59, 1999.
13. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu: Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. Altıncı baskı, Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın Tanıtım Ltd. Şti. Ankara, 2013, s. 15-16.
14. Sodeman WA, Sodeman TM: Sodeman Pathologic Physiology Mechanisms of Disease (çev V Cesur, N Kemal) 1. Baskı, Hekimler Birliği Vakfı, Türkiye Klinikleri Yayınevi. Ankara, 1992 Cild 2. (tarihçe)
15. Hatemi H: Diabetes Mellitusun Tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 7: 497-499, 1996.tarihçe)
16. Robert B, Ratter S: The History of Diabetes Mellitus In: Textbook of Diabetes, Volume 1. Third Edition. Pickup JC, Williams G. Eds. oxford: Blackwell-sciece: 1.1-1.21.
17. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management. Fifth ed. Blackwell co. 1996, p: 3.
18. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 31(1):64-71, 2012.
19. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. Diabetes Care, 26 (Suppl 1): 5-20, 2003.
20. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS: Comparison of Diabetes Diagnostic Categories in the U.S. Population According to 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization Diagnostic Criteria. Diabetes Care, 20(12): 1859-1862, 1997.
21. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 36(Suppl 1): 67-74, 2013.
22. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, Sixth edition. Bruxelles. IDF Publication: 32-33, 2013.
23. Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, yayın no:816, 2011, s10-16.
24. Satman İ, Yılmaz T, Şengul A: Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care, 25: 1551-1556, 2002.

25. Satman İ, Omer B, Tütüncü Y, Kalaca S, Gedik S, Dinççağ N, Karşıdağ K, Genç S, Telci A, Canbaz B, Türker F, Yılmaz T, Çakır B, Tuomilehto J: Twelvw-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*, 28: 169-180, 2013.
26. Sacks DB, Path FRC: Carbohydrates. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds): *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. USA, 2006. s. 837-891.
27. Harvey RA, Ferrier DR (eds): *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry Fifth Edition*. Philadelphia, 2011, s. 344-345.
28. Sacks DB: A1C Versus Glucose Testing: A Comparison. *Diabetes Care*, 34: 518-523, 2011.
29. Sushma N, Raju AB: Pre-Diabetes: A Review. *International Journal of Biomedical Research*, 8(3): 161-170, 2011.
30. Grundy SM: Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(7): 635-643, 2012.
31. Göke B: Implications of blood glucose, insulin resistance and β -cell function in impaired glucose tolerance. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 40: 15-20, 1998.
32. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*, 30(Suppl 1):42-47, 2007.
33. Pratley RE, Matfin G: Pre-diabetes: clinical relevance and therapeutic approach. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 7: 120-129, 2007.
34. Dr. Yalçınkaya Kara ZM: Pre-Diyabetik ve Yeni Tanı Almış Tip 2 Diyabetli Hastalarda Serum Apelin-36 Düzeyleri ile Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul-2009.
35. Gastaldelli A: Role of beta-cell dysfunction, ectopic fat accumulation and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 93: 60-65, 2011.
36. Solak Görmüş IZ, Ergene N: Magnezyumun Klinik Önemi. *Genel Tıp Dergisi*, 12(2): 69-75, 2012.
37. Agrawal P, Arora S, Singh B, Manamalli A, Dolia PG: Association of macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus with serum magnesium levels. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 5: 41-44, 2001.
38. Swaminathan R: Magnesium Metabolism and its Disorders. *Clinical Biochemistry Reviews*, 24: 47-66, 2003.
39. Özgürtaş T, Kutluay T: Magnezyum Metabolizması ve Ölçümü. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri*, 22: 530-534, 2002.

40. Faecwtt WJ, Haxby EJ, Male DA: Magnesium: physiology and pharmacology. *British Journal of Anaesthesia*, 83(2): 302-20, 1999.
41. Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT: Hypomagnesemia in Patients with Type 2 Diabetes. *Clinical Journal of American Society Nephrology*, 2: 366–373, 2007.
42. Pasternak K, Kocot J, Horecka A: Biochemistry of Magnesium. *Journal Elementology*, 15(3): 601–616, 2010.
43. Inoue I: Lipid metabolism and magnesium. *Clinical Calcium*, 15: 65-76, 2005.
44. Topf JM, Murray PT: Hypomagnesemia and Hypermagnesemia. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 4: 195- 206, 2003.
45. Saris NE, Mervaala E, Karppanen , Khawaja JA, Lewenstam A: Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clinica Chimica Acta* 294(1-2): 1–26, 2000.
46. Mahadeo M, Chaudhari GR, Reddy EP: Hypomagnesaemia in Diabetic patients and Biochemical action on the cardiovascular system. *International Journal of Biological and Medical Research*, 3(1): 1273-1276, 2012.
47. Laires MJ, Monteiro CP, Bicho M: Role of cellular magnesium in health and human disease. *Frontiers in Bioscience*. 1,9: 262-76, 2007.
48. Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S: Dietary Magnesium Intake in Relation to Plasma Insulin Levels and Risk of Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care*, 27(1), 2004.
49. Fung TT, Manson JE, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Hu FB: The Association between Magnesium Intake and Fasting Insulin Concentration in Healthy Middle-Aged Women. *Journal of the American College of Nutrition*, 22(6): 533-538, 2003.
50. Liao F, Folsom AR, Brancati FL: Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Heart Journal*, 136: 480–490, 1998.
51. Fujii S, Takemura T, Wada M, Akai T, Okuda K: Magnesium levels of plasma, erythrocyte and urine in patients with diabetes mellitus. *Hormone and Metabolic Research*, 14:161-162, 1982.
52. Huerta MG, Roemmich JN, Kington ML, MS, Bovbjerg VE, Weltman AL, VF Holmes, JT, MS, Rogol AD, and Nadler JL: Magnesium Deficiency Is Associated With Insulin Resistance in Obese Children. *Diabetes Care*, 28(5): 1175-1181, 2005.
53. Victorinova A, Toserova E, Krizko M, Durackova Z: Altered metabolism of copper, zinc and magnesium is associated with increased level of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism Clinical and Experimental*, 58: 1477-1482, 2009.

54. Takaya T, Higashino H, Kobayashi Y: Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnesium Research*, 17(2), 126-36, 2004.
55. Ünalacak M, Atmaca H, Gürel A, Armutçu F, Demircan N, Aktunç E: Hiperglisemik Glukoz Metabolizma Bozukluğu Olan Hastalarda Serum Malondialdehit, α -Tokoferol ve β -Karoten Düzeyleri. *Fırat Tıp Dergisi*, 10(3): 113-116, 2005.
56. Kangralkar VA, Patil SD, Bandivadekar RM: Oxidative Stress and Diabetes. *International Journal of Pharmaceutical Applications*. 1(1):38-45, 2010.
57. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB: Diabetes, Oxidative Stress, and Antioxidants: A Review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 17(1), 2003.
58. Kassab A, Piwowar A: Cell oxidant stress delivery and cell dysfunction onset in type 2 diabetes. *Biochimie*, 94: 1837-1848, 2012.
59. Drews G, Drews PK, Düfer M: Oxidative stress and beta-cell dysfunction. *Pflugers Archiv - European Journal of Physiology*, 460: 703–718, 2010.
60. Mazlum T: Hiperkolesterolemik Bireylerde Fındık Tüketiminin Serum ve Plazmada Oksidan- Antioksidan Dengeye Etkisinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2009.
61. Smith C, Marks AD, Liberman M (eds), Erden İnal M, Atik U, Aksoy N, Haşimi A (çev ed): Marks' Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım, ikinci baskı, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2007, s. 439-450.
62. Rains JL, Jain SK: Oxidative Stress, Insulin Signaling and Diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, 50(5): 567–575, 2011.
63. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM: Are Oxidative Stress Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and-Cell Dysfunction? *Diabetes*, 52: 1-8, 2003.
64. Wright E, Scism-Bacon JL, Glass LC: Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *Journal of Clinical Practice*, 60(3): 308–314, 2006.
65. Kalousova M, Skrha J, Zima T: Advanced Glycation End-Products and Advanced Oxidation Protein Products in Patients with Diabetes Mellitus. *Physiological Research*, 51: 597-604, 2002.
66. Akkuş İ: Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Mimoza Yayınları, Konya, 34-35, 1995.
67. Dalle-Donne I, Rossi R: Biomarkers Of Oxidative Damage In Human Disease, *Clinical Chemistry*, 52(4): 601–623, 2006.
68. Witko V, Nguyen A.T.and Decamps-Latscha B: Microtiter Plate Assay For Phagocyte Derived Taurinechloramines, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 6: 47-53, 1992.

69. Kural A, Toker A, Seval H, Döventaş Y, Basinoğlu F, Koldaş M, Sağlam AZ: Advanced Glycation End-Products and Advanced Oxidation Protein Products in Patients with Insulin Dependent Diabetes Mellitus and First Degree Relatives. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 7(4): 130-135, 2011.
70. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky AM: Oxidative Stress and Stress-Activated Signaling Pathways: A Unifying Hypothesis of Type 2 Diabetes. *Endocrine Reviews*, 23(5): 599-622, 2002.
71. Hans CP, Sialy R, Bansal DD: Hypomagnesemia in Diabetic Patients: Correlation With Oxidative Stress. *International Journal of Diabetes Developing Countries*, 22: 122-131, 2002.
72. Mosaad A, Seif A, Youssef A: Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clinica Chimica Acta*, 346: 161 – 170, 2004.
73. Yagi K: Assay For Blood Plasma Or Serum Methods In *Enzymology*, 105: 328-331, 1984.
74. Satoh K: Serum Lipid Peroxidase In Cerebrovascular Disorders Determined By A New Colorimetric Method. *Clinica Chimica Acta*, 90: 37-43, 1978.
75. Ceyhan K, Altuntaş F: Prediyabet koroner arter hastalığı eşdeğeri olma yolunda. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 40(5): 458-465, 2012.
76. Aydın Y, Berker D, Güler S: Bozulmuş Açlık Glukozu, Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Ateroskleroz. *İç Hastalıkları Dergisi*, 14(2): 98-104, 2007.
77. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M: AOPP and its relations with selected markers of oxidative/antioxidative system in type 2 diabetes mellitus *Diabetes Research and Clinical Practice* 77:188-192, 2007.
78. Weidig P, McMaster D, Bayraktutan U. High glucose mediates pro-oxidant and antioxidant enzyme activities in coronary endothelial cells. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 6: 432-441, 2004.
79. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I and Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*, 404: 787-790, 2000.
80. Gopaul NK, Manraj MD, Hebe A, Yan SLK, Johnston A, Carrier MJ, Anggard EE. Oxidative stress could precede endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism. *Diabetologia*, 44: 706-712, 2001.
81. Xi Liu S, Hou Fan, Guo Zi, Nagai R, Zhang W, Nagai R: Advanced oxidation protein products accelerate atherosclerosis through promoting oxidative stress and inflammation. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*, 26: 1156-1162, 2006.