



T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA HBA1C
DÜZEYLERİ İLE SERUM MAGNEZYUM DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. SENAN ARSLAN

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğretim Üyesi HALİL İBRAHİM ERDOĞDU

KARS
2018

ÖNSÖZ

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğindeki tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve klinik tecrübelerini bizlerle paylaşan, uzmanlık tezimin başından sonuna her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Halil İbrahim ERDOĞDU'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince, tecrübelerini her fırsatta bizlerle paylaşan, akademisyenliği ve kişiliğiyle örnek aldığım saygıdeğer Prof. Dr. Başol CANBAKAN'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkanı bulmakla müşerref olduğum sayın Prof. Dr. Gül GÜRSOY'a, asistanlık sürecimin tamamında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve klinik deneyimlerini her zaman bizlerle paylaşan Dr. Öğretim Üyesi Eray ATALAY'a, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer Dr. Öğretim Üyesi Lütfiye Seçil DENİZ BALYEN'e, şükranlarımı bir borç bilirim.

Tezimin istatistik çalışmalarında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Dr. Öğretim Üyesi Fatih KARA'ya, uzmanlık eğitimim süresince iyi günde-kötü günde aralarında olma gururunu yaşadığım araştırma görevlileri, hemşireler ve diğer tüm hastane çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında sevgileri, ilgileri ve destekleriyle yalnız olmadığımı hissettiren, benim için her türlü sıkıntıya göğüs geren ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Senan ARSLAN

Kars-2018

İÇİNDEKİLER

	Numara
ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS	3
2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Diyabetes Mellitus Tipleri ve Patogenezi.....	5
2.1.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	7
2.1.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	8
2.1.2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	9
2.1.3. Diyabetes Mellitus Tanısı.....	10
2.2. GLİKOZİLE PROTEİNLER.....	13
2.2.1. Hemoglobinler.....	13
2.2.1.1. Glikozile Hemoglobinler	13
2.2.1.2. HbA1c.....	15
2.3. MAGNEZYUM.....	18
2.3.1. Magnezyum Fizyolojisi.....	18
2.3.2. Magnezyum Homeostazı.....	21
2.3.3. Magnezyum Durumunun Değerlendirilmesi.....	25
2.3.4. Magnezyum ve Tip 2 DM.....	26

2.3.5. Magnezyum ve Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları.....	29
2.3.6. Magnezyum ve Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları.....	31
3.GEREÇLER VE YÖNTEMLER.....	32
4.BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA	45
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	48
KAYNAKLAR.....	50
ÖZGEÇMİŞ.....	62



ÖZET

Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında HbA1c Düzeyleri ile Serum Magnezyum Düzeylerinin Karşılaştırılması

Amaç: Magnezyum(Mg) düşüklüğü ile tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) arasındaki ilişki birçok çalışmaya konu olmuştur. Çalışmamızda, T2DM ile hipomagnezemi arasındaki ilişkiyi incelemek üzere, T2DM açısından kontrollü olan ve kontrolsüz seyreden hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda, HbA1c ve diğer metabolik göstergeler ile plazma Mg düzeyi arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza Mart 2017-Eylül 2017 tarihlerinde Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi(K.Ü.T.F.) İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran bilinen T2DM hastası olan 152 birey ve kontrol grubu olarak da bilinen hastalık öyküsü olmayan 68 birey alındı. Dışlama kriteri olan hastalar çalışmaya alınmadı. Grup ortalamalarının kıyaslanmasında sayısal değişkenler için Bağımsız Gruplar t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için ki kare testi kullanılırken, hasta grubu HbA1c düzeyine göre $<6,5$ ve $\geq 6,5$ olanlar olarak, magnezyum'a göre ise $<1,6$ ve $\geq 1,6$ (mg/dl) olarak gruplandırıldı. Mg-HbA1c, Mg - İlaç Grupları ve diğer değişkenler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Hipomagnezemi(Mg $<1,6$ mg/dL) ile HbA1c ilişkisi anlamlı bulunmamış, fakat Mg düzeyleri ile HbA1c düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Benzer şekilde; Mg, HbA1c, HDL, Trigliserit, Total Kolesterol, Açlık İnsülin, Açlık Glukozu, HOMA-IR düzeyleri kontrol grubuna kıyasla hastalarda anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Ayrıca, hastaların HbA1c $<6,5$ ve HbA1c $\geq 6,5$ olarak ayrıldığı gruplar arasında yapılan analizde Vitamin D, HDL, LDL, Trigliserit, Total Kolesterol, Kalsiyum, Fosfor, Açlık İnsülin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p $>0,05$). Bu gruplar arasındaki HbA1c, Mg, HOMA-IR ve Açlık Glukozu düzeyleri kıyasladığında ise fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sonuç: T2DM hastalarında serum Mg seviyesi sağlıklı kontrol deneklerine göre daha düşüktür ve kan şekeri regülasyonu sağlanamamış T2DM hastalarında daha düşük Mg seviyeleri saptanmıştır. Bu bulgular, T2DM ile Mg eksikliği arasındaki kısır döngüyü kırabilmek için diyabetik hastalarda magnezyum düzeyi izlemenin ve tedavi stratejileri üzerine çalışmanın önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabet, Magnezyum, Hipomagnezemi

ABSTRACT

Comparison of HbA1c Levels and Serum Magnesium Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

AIM: The relationship between low magnesium levels and type 2 diabetes mellitus (T2DM) has been the subject of many studies. In our study, we aimed to determine the relationship between HbA1c and other metabolic markers and plasma Mg levels in T2DM-controlled and uncontrolled patients and healthy control group to investigate the relationship between T2DM and hypomagnesemia.

MATERIAL and METHOD: 152 subjects with known T2DM and 68 individuals with no known disease history who were applicants to the Internal Medicine Polyclinic of the Kafkas University Medical Faculty Hospital from March 2017 to September 2017 were included in the study. Patients with exclusion criteria were excluded. Independent Groups t-test was used for numerical variables in group mean comparisons. While the Chi square test was used for the categorical variables, the patient group was classified as having $<6,5\%$ or $\geq 6,5\%$ HbA1c levels and $<1,6$ or $\geq 1,6$ (mg/dl) Mg levels. The relationship between Mg-Hba1c, Mg-Drug Groups and other variables was assessed by Pearson and Spearman correlation analyzes.

RESULTS: The association of HbA1c with hypomagnesemia (Mg <1.6 mg / dL) was not significant, but there was a significant negative correlation between Mg levels and HbA1c levels. Similarly; Mg, HbA1c, HDL, Triglyceride, Total Cholesterol, Fasting Insulin, Fasting Glucose, HOMA-IR levels were significantly different in patients compared to the control group. In addition, no significant difference was found between the levels of Vitamin D, HDL, LDL, Triglyceride, Total Cholesterol, Calcium, Phosphorus and Fasting Insulin in the analysis of the groups in which the patients were divided into HbA1c $<6.5\%$ and HbA1c $\geq 6.5\%$. (P > 0.05). The difference was statistically significant when comparing HbA1c, Mg, HOMA-IR and fasting glucose levels among these groups.

CONCLUSION: Serum Mg levels in T2DM patients were lower than in healthy control subjects and lower Mg levels were found in T2DM patients in whom blood glucose regulation was not achieved. These findings demonstrate the importance of monitoring magnesium levels and treatment strategies in diabetic patients in order to overcome the vicious cycle between T2DM and Mg deficiency.

KEYWORDS: Type 2 diabetes, Magnesium, Hypomagnesemia

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Numara
Şekil 1. 2017 yılında dünya genelinde ülkelere göre diyabetli hasta sayıları.....	4
Şekil 2. HbA _{1c} Sentezi	15
Şekil 3. Magnezyumun vücuttaki dağılımı ve homeostazı.....	23
Şekil 4. Hipomagnezemi ile tip 2 DM arasındaki kısır döngü.....	26
Şekil 5. Hasta grubunda HbA _{1c} düzeyine göre Mg seviyelerinin dağılımı.....	38
Şekil 6. Kontrol grubunda düzeyine göre Mg seviyelerinin dağılımı.....	39
Şekil 7. Regresyon eğrisine göre tüm gruplarda gözlemlenen magnezyum değerlerinin dağılımı.....	40
Şekil 8. Regresyon eğrisine göre tüm gruplarda gözlemlenen HbA _{1c} değerlerinin dağılımı.....	41

TABLolar LİSTESİ

	Numara
Tablo 1. Türkiye için diyabetli hasta sayısı açısından 2017 verileri ile 2040 ve 2045 tahminlerini gösteren tablo.....	5
Tablo 2. Diyabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması.....	6
Tablo 3. DM ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri..	11
Tablo 4. Glikohemoglobinlerin Özellikleri.....	14
Tablo 5. HbA1c ile Ortalama Plazma Glukoz Değeri Arasındaki İlişki	17
Tablo 6. Yetişkin insan vücudunun çeşitli dokularında magnezyum dağılımı.....	19
Tablo 7. Magnezyumun fizyolojik rollerine ilişkin örnekler.....	20
Tablo 8. Hipomagnezemi sebepleri.....	24
Tablo 9. Deney ve kontrol gruplarının demografik özellikleri	35
Tablo 10. HbA1c düzeyine (cut-off değeri 6,5) göre ayrılan hasta gruplarının demografik özellikleri.....	35
Tablo 11. Deney ve kontrol gruplarının biyokimyasal değerleri.....	36
Tablo 12. HbA1c düzeyine (cut-off değeri 6,5) göre ayrılan hasta gruplarının biyokimyasal değerleri.....	37
Şekil 13. Shapiro-Wilk testine göre magnezyum değişkeninin normal dağılımı.....	40
Şekil 14. Basıklık ve Çarpıklık değerlerine göre HbA1c değişkeninin normal dağılımı.....	41
Tablo 15. Hasta ve kontrol gruplarının Mg düzeyleri açısından karşılaştırılması.....	42
Tablo 16. HbA1c düzeyine (cut-off değeri 6,5) göre ayrılan grupların Mg düzeyleri açısından karşılaştırılması.....	42
Tablo 17. HbA1c (cut-off değeri 6,5) ile magnezyum (cut-off değeri 1,6) düzeylerine göre hasta sayıları ve oranlarının ki-kare testi ile karşılaştırılması	43
Tablo 18. Oral antidiyabetik(OAD), OAD+insülin kombinasyonu veya tek başına insülin kullanan hastalar ile herhangi bir ilaç kullanmayan kontrol grubunun, magnezyum (cut-off değeri 1,6) düzeylerine göre ki-kare testi ile karşılaştırılması...	44

KISALTMALAR

ADA: American Diabetes Association(Amerika Diyabet Derneği)
ADH: Anti Diüretik Hormon
AIDS: Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
APG: Açlık plazma glikozu
ALT: Alanin aminotransferaz
ALP: Alkalen fosfataz
AST: Aspartat aminotransferaz
ATP: Adenozin Trifosfat
AUC: Eğrinin altındaki alan
BAG: Bozulmuş açlık glikozu
BGT: Bozulmuş glikoz toleransı
BMI: Body Mass Index(Vücut Kitle İndeksi)
Ca: Kalsiyum
cAMP: siklik Adenozin monofosfat
hsCRP: yüksek-hassasiyetli C-Reaktif Protein
DCCT: Diabetes Control and Complications Trial
dL: desilitre
DM: Diyabetes Mellitus
DNA: Deoksiribo Nükleik asit
EDTA: Etilen diamin tetra asetik asit
GAD: Glutamik asit dekarboksilaz
GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GHb: Glikozile hemoglobin
GTP: Guanozin trifosfat
H: Hidrojen
Hb: Hemoglobin
HbA1c: Hemoglobin

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HIV: Human Immunodeficiency Virus(İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü)
HLA: Human Leukocyte Antigen
HMG-CoA:3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA
HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment - İnsülin Rezistansı
HPLC: High Performance Liquid Chromatography(Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)
ICA: Islet cell antibodies(adacık hücresi sitoplazmik otoantikörleri)
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu
K: Potasyum
KÜTF: Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi
LADA: Erişkinin latent otoimmün diyabeti
LCAT: lesitin kolesterol açıl transferaz
LDL: Düşük Danisteli Lipoprotein
LPL: lipoprotein lipaz mg: miligram
KVH: Kardiyovasküler hastalık
Mg: Magnezyum
MODY: Maturity-Onset Diabetes of the Young
Na: Sodyum
NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program
NHANES III: The National Health and Nutrition Examination Survey III
NMR: Nükleer Manyetik Rezonans
OAD: Oral antidiyabetik

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

NO: Nitrik oksit

PTH: Parathormon

P : Fosfor

PTH: Parathormon

SPSS: Statistical Package for the Social
Sciences

SS: Standart Sapma

T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

TG: Trigliserit

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TURDEP: Türkiye Diyabet,
Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik
Hastalıklar Prevalans Çalışması

VKİ : Vücut kütle indeksi

WHO:Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde 300 milyondan fazla insanı etkileyen ve prevalansının önümüzdeki on yıllarda 600 milyondan fazla olması beklenen tip 2 diabetes mellitus (T2DM), komplikasyonları ve mortalite oranları ile önemli bir sağlık sorunudur. İnsülin eksikliği ve insülin direnci kombinasyonu ile karakterize edilen hastalığın temel patofizyolojisi olan hiperglisemi, endojen insülin salınımı, artan talebe insülin direnci nedeniyle artık yeterli gelmediğinde ortaya çıkmaktadır (1,2).

T2DM'nin hipomagnezemi ile ilişkisi 1940'lardan beri bildirilmiştir (3). T2DM'li geniş kohort hastalarda düşük serum magnezyum (Mg^{2+}) düzeyleri bildirilmiştir (4). T2DM'de hipomagnezemi prevalansı % 14-48 arasında değişirken, bu oran sağlıklı kontrol denekleri arasında % 2.5-15 arasındadır (5). T2DM hastalarında hipomagnezemi, böbrek fonksiyonlarında daha hızlı ve kalıcı bir düşüş ile ilişkili bulunmuştur (6). Buna ek olarak, epidemiyolojik çalışmalar sürekli olarak, diyetteki Mg^{2+} alımıyla T2DM gelişme riski arasında ters bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (7). Birçok hasta çalışması, Mg^{2+} desteğinin glukoz metabolizması ve insülin duyarlılığı üzerine faydalı etkileri olduğunu göstermiştir (8). Son zamanlarda, Rodríguez-Morán ve ark. (9), T2DM'de Mg^{2+} rolünü ele alan klinik çalışmalara yönelik bir derleme yayınlamıştır.

Enerji homeostazı, protein sentezi ve DNA stabilitesi de dahil olmak üzere, hücre içindeki neredeyse her mekanizmaya dahil olduğundan, Mg^{2+} insan sağlığı için gerekli bir iyonudur. Bu farklı fonksiyonları göz önüne alırsak sağlıklı bireylerde serum Mg^{2+} düzeylerinin 1,6-2,4 mg/dL arasında sıkı bir şekilde düzenlendiği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, bozulmuş bağırsak Mg^{2+} absorpsiyonu veya böbrekten artmış Mg^{2+} kaybı hipomagnezemiye neden olabilir. Geniş genetik ve çevresel faktörler, Mg^{2+} eksikliği düzeyini etkileyebilir(10).

Hipomagnezemi, hipergliseminin bir sonucu olmasının yanı sıra, insülin direncinin bir sebebi olarak da ortaya çıkmıştır ve kronik olduğunda, diyabetin makrovasküler komplikasyonlarının ve mikrovasküler komplikasyonlarının gelişmesi Mg'un eksikliğini kötüleştirmektedir (11). Bazı metabolik çalışmalar, Mg takviyesinin insülin ve glukoz metabolizmasında yararlı bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir(12).

Çalışmamızda, T2DM ile hipomagnezemi arasındaki ilişkiyi incelemek üzere T2DM açısından kontrollü olan ve kontrolsüz seyreden hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda HbA1c ve diğer metabolik göstergelerle plazma Mg²⁺ düzeyi arasındaki ilişkiyi karşılaştırarak, hipomagnezeminin T2DM'nin bir nedensel faktörü veya T2DM'nin bir sonucu olarak hastalığın takibi ve kontrolünde önemini saptamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

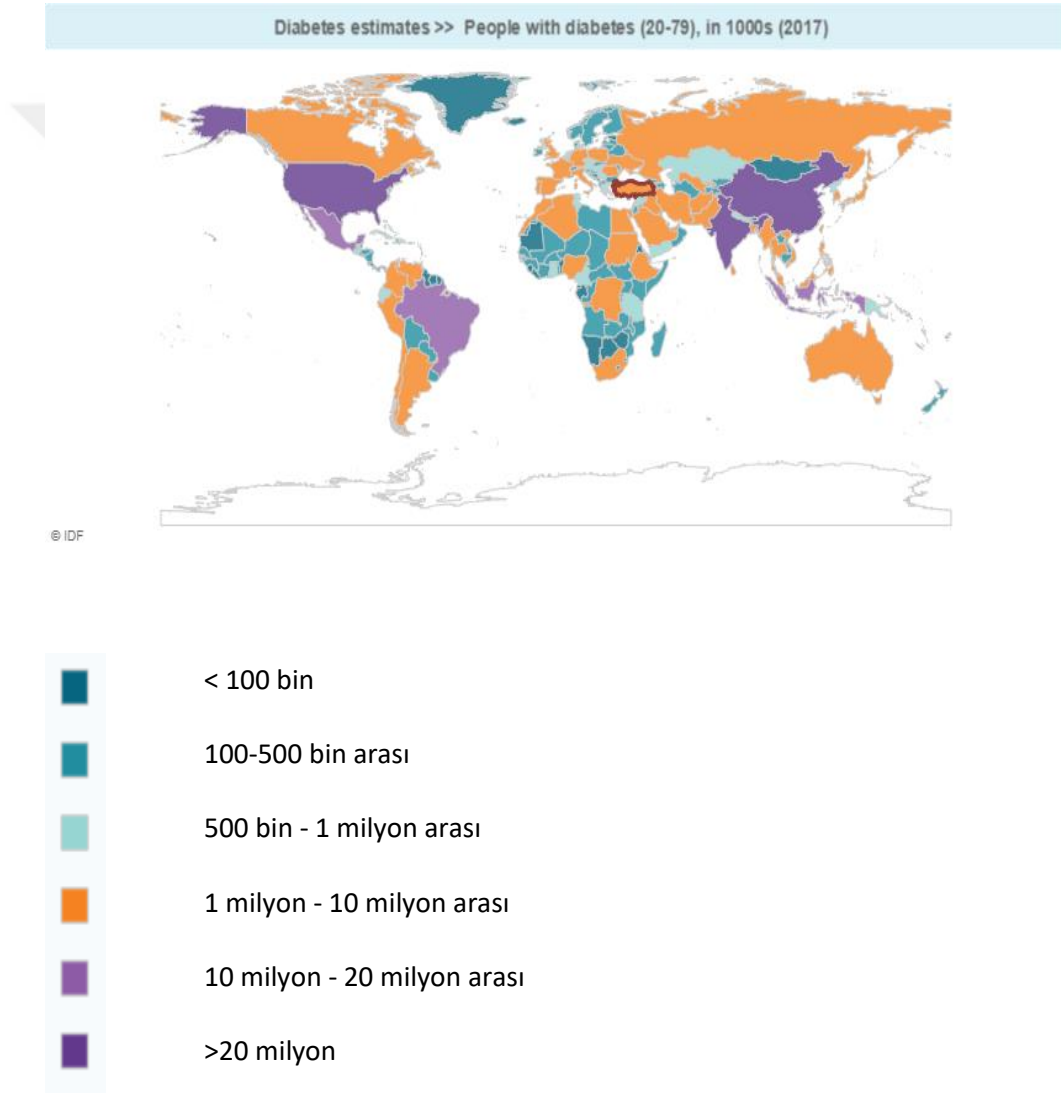
2.1.1.Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diyabetes mellitus, etyolojisinde çok sayıda faktör bulunan, pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin sekresyonunun yetersizliği, yokluğu veya insülin direnci neticesinde oluşan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında düzensizlik ile kendini gösteren, kronik hiperglisemi ile sonuçlanan, metabolik bir hastalıktır (13).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırma olan NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre diyabetli hasta sayısı 20 yaş ve üzeri Amerikalı popülasyonda 2002 yılında 18 milyon iken, 2007 de 23,5 milyona ulaşmıştır(14). Yine 2007 senesinde IDF (Uluslararası Diyabet Fedarasyonu) üyesi tüm ülkelerdeki 20-79 yaşlarındaki erişkinlerin yaklaşık %7,3 kadarında diyabet olduğu saptanmıştır. Diyabetli sayısının gelecekte hızla ciddi bir şekilde artması beklenmektedir. Tüm dünyada yaklaşık 30 milyon diyabetli bulunan 1985 yılından 1995 yılına gelindiğinde bu sayının 150 milyonun üstüne yükselmesi ve 2013 yılında toplam 382 milyon diyabet tanısı almış insanın mevcut olması, bu sayının 2035 yılına kadar 592 milyona yükselmesi yönündeki beklentileri desteklemektedir. Hastalığın bu denli hızla yayılması, günümüzde dünyada DM pandemisinden bahsedilmesi sonucunu doğurmuştur. (15).

Diyabetes mellitus, prevalansının yaşlanmayla doğru orantılı olarak artmasıyla birlikte, batı ülkelerinde nüfusun yaklaşık %3 ile %5'ini ilgilendiren metabolik bir hastalık olup, yine hastalığın prevalansı toplumlar arasında da büyük derecede farklılıklar gösterir. Örneğin kutuplarda ve Çinlilerde bu oran %1 dolaylarındadır. Bununla beraber, Avustralya'daki yerel Aborjin halklarında ve Kuzey Amerika Kızılderililerinde bu oran %20-45 arasında saptanmıştır (16). Farklı toplumlarda bu değişik prevalansların sebebi, muhtemel çevresel faktörler ve genetik

belirleyicilerdir. Diyabetes Mellitus, dünya geneli tüm ırklarda ve toplumlarda görülür. Bir çalışmaya göre dünyada yaklaşık 141.9 milyon T2DM' li hasta vardır ki, bu da dünya erişkin nüfusunun %3.8' ine tekabül etmektedir (17). 2011 yılında Türkiye'de yapılan Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP) isimli çalışmada DM prevalansı, 20 yaş ve üzeri nüfusta %13,7 olarak bulunmuş olup; sağlıksız beslenme alışkanlıkları, obezite, fiziksel aktivite yokluğu, kentleşme ve ortalama yaşam süresinin uzaması nedeniyle diyabetli hasta sayısında artışlar gözlenmektedir(18).

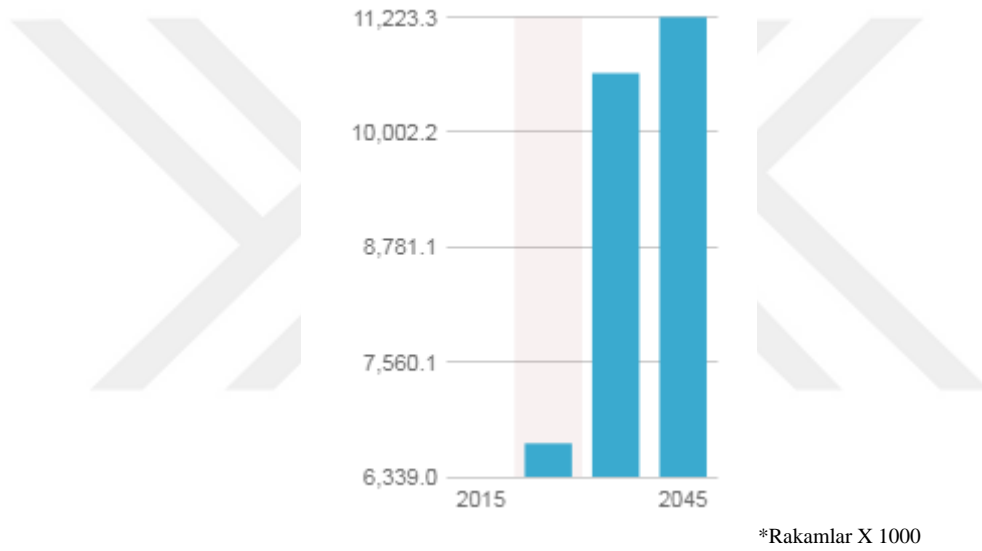


Şekil 1 - 2017 yılında dünya genelinde ülkelere göre diyabetli hasta sayıları

(Kaynak: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>)

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine (19) göre 2017 yılı itibarıyla Türkiye'deki toplam diyabetli hasta sayısı ortalama 6.694.500 (minimum 6.002.290, maksimum 7.963.120) civarında olup, hastalığın prevalansı ortalama %12,79 (minimum %11,46, maksimum %15,21) şeklindedir. 2040'ta diyabetli sayısının 10.629.000 civarı, 2045 yılında ise 11.223.300 civarı olması öngörülmektedir(Tablo 1)

Tablo 1 – Türkiye için diyabetli hasta sayısı açısından 2017 verileri ile 2040 ve 2045 tahminlerini gösteren tablo* (Kaynak: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>)



2.1.2. Diyabetes Mellitus Tipleri ve Patogenezi

Diyabet, aşağıdaki genel kategorilere ayrılabilir(20):

1. Tip 1 diyabet (otoimmün beta-hücre yıkımı sebebiyle, sıklıkla mutlak insülin eksikliğine yol açan)
2. Tip 2 diyabet (sıklıkla alta yatan insülin direnci varlığında, b-hücre insülin sekresyonunun ilerleyici kaybı nedeniyle)
3. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) (gebeliğin öncesinde aşikar diyabeti olmayan, hamileliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde tanı konulan diyabet)
4. Diğer nedenlere bağlı olarak özel tipte diyabetler, örneğin, monogenik diyabet sendromları (Yenidoğan diyabeti ve Maturity Onset Diabetes of the Young [MODY] gibi), ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibroz gibi) ve ilaç veya kimyasal kaynaklı diyabet (glukokortikoid kullanımı gibi, HIV / AIDS tedavisinde veya organ nakli sonrası).

Tablo 2 - Diyabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması (21)

I. Tip 1 diyabet (Sıklıkla mutlak insülin eksikliğine sebep olan β -hücre hasarı vardır) A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin rezistansı temelinde, ilerleyici insülin salınım bozukluğu ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik esnasında ortaya çıkan ve çoğunlukla doğumdan sonra düzelen diyabet formu	
IV. Diğer spesifik diyabet çeşitleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) <ul style="list-style-type: none">• 20. Kromozom, HNF-4 α (MODY1)• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)• 12. Kromozom, HNF-1 α (MODY3)• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)• 17. Kromozom, HNF-1 β (MODY5)• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)• 9. Kromozom, CEL (MODY8)• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)• 11. Kromozom, INS (MODY10)• 8. Kromozom, BLK (MODY11)• Mitokondriyal DNA• 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)• Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar <ul style="list-style-type: none">• Atipik antipsikotikler• Anti-viral ilaçlar• β adrenerejik agonistler• Diazoksid• Fenitoin• Glukokortikoidler• α-İnterferon• Nikotinik asit• Pentamidin• Proteaz inhibitörleri• Tiyazid grubu diüretikler• Tiroid hormonu• Vacor• Statinler• Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler <ul style="list-style-type: none">• Leprechaunizm• Lipoatrofik diyabet• Rabson-Mendenhall sendromu• Tip A insülin direnci• Diğerleri	F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları <ul style="list-style-type: none">• Anti insülin-reseptör antikolları• "Stiff-man" sendromu• Diğerleri
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları <ul style="list-style-type: none">• Fibrokalkülöz pankreatopati• Hemokromatoz• Kistik fibroz• Neoplazi• Pankreatit• Travma/pankreatektomi• Diğerleri	G. Diyabetle alakalı genetik sendromlar <ul style="list-style-type: none">• Alström sendromu• Down sendromu• Friedreich tipi ataksi• Huntington korea• Klinefelter sendromu• Laurence-Moon-Biedl sendromu• Miyotonik distrofi• Porfiria• Prader-Willi sendromu• Turner sendromu• Wolfram (DIDMOAD) sendromu• Diğerleri
D. Endokrinopatiler <ul style="list-style-type: none">• Akromegali• Aldosteronoma• Cushing sendromu• Feokromositoma• Glukagonoma• Hipertiroidi• Somatostatinoma• Diğerleri	H. İnfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none">• Konjenital rubella• Sitomegalovirus• Koksaki B• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

Tablodaki kısaltmalar:

HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , MODY1-6: Gençlerde saptanan erişkin tarzda diyabet formları 1-6 (maturity onset diabetes of the young 1-6), HNF-4 α Hepatosit nükleer faktör-4 α , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 β , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, DNA: Deoksiribonükleik asit, DIDMOAD(Wolfram) sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık ile seyreden sendrom.

2.1.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM, hastaların çoğunluğunda otoimmün mekanizmayı başlatan faktör tam olarak bilinmemekle beraber, çok sayıda genin rol oynadığı bir kalıtım niteliği taşır. Tip 1 diyabete yatkınlığı oluşturan antijen tipi ırktan ırka farklılık gösterir. Örneğin, Siyah ırk için HLA DR7, Beyaz ırk için HLA DR3 ve HLA DR4, HLA B8, HLA B15, Japonlar için HLA DR8 antijenleri diyabete yatkınlık sağlar. Kabakulak, konjenital rubella ve Cocksackie B gibi çeşitli viral enfeksiyonlar, toksinler, uygunsuz diyet ve stres gibi tetikleyici faktörlerle, özellikle genetik yatkınlığı olan çocukta ve 5-25 yaşları arasında gelişebilmektedir(22).

Tip 1 DM hastalarında, hemen klinik semptomların başlaması ile beraber serumda %65-85 gibi yüksek oranlarda çoğu adacık hücrelerine karşı antikolar (ICA) saptanır. Tip 1 DM ile tip 2 diyabetin erken başlangıçlı formunun ayırıcı tanısında Tip 2 diyabetiklerde ICA'nın negatif olması önemli bir laboratuvar bulgusudur. ICA dışında, daha az miktarda olmakla beraber, insülin, proinsülin, glutamik asit dekarboksilaz(GAD), glukagon, mikobakteriyel ısı-şok proteini 65 ve karboksipeptidaz H proteinlerine karşı gelişen otoantikolar saptanması da Tip 1 DM için karakteristiktir (23). Mutlak insülin eksikliği, tip 1 diyabetin temel patofizyolojisidir. Hastaların %90'ı Tip 1A olarak sınıflandırılmış olup, %10 kadarı olan Tip 1B'den, otoimmün beta hücre yıkımı görülmesiyle ayrılır (24). Tip 1A diyabette başlangıçtan itibaren adacık otoantikoları kanda pozitif bulunur. Tip 1 diyabet 6 yaş civarı, puberte (13 yaş ortalama) ve geç adolesan dönem (20 yaş civarı) olmak üzere üç pik dönemde görülmekle beraber genel olarak 30 yaşından önce başlar. 'Latent otoimmün diyabet' (LADA: Erişkinin latent otoimmün diyabeti) formu ise son yıllarda tanımlanmış bir diyabet formu olup daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır(25).

Ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi, sık acıkma hissi, kilo kaybı ve halsizlik gibi bulgular genellikle aniden ortaya çıkar. Hastaların çoğunlukla zayıf veya normal kiloda oldukları görülür. Ayrıca, fenotip yönünden insülin direnciyle karakterize tip 2 diyabete benzeyen, fazla kilolu/obez kişilerde görülen, "Dual diyabet, Hibrid

diyabet veya Tip 3 diyabet” olarak isimlendirilen tip 1 diyabet alt sınıfı daha tanımlanmıştır(26).

2.1.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Beta hücre disfonksiyonu, karaciğerde glukoz üretimi artışı ve insülin direnci Tip 2 diyabetin patogenezinin sorumlu olan temel metabolik bozukluklardır (27). Tip 2 diyabetin ortaya çıkışında primer olarak insülin eksikliği ile seyreden beta hücre disfonksiyonunun mu yoksa insülin direncinin mi sorumlu olduğu tartışılmakla birlikte, beta hücre disfonksiyonu ve insülin direncinin birbirlerini etkileyerek patogeneizde beraber rol aldıkları da belirtilmektedir (28).

Tip 2 diyabet hastalarında, insüline karşı çizgili kaslar başta olmak üzere periferik dokularda direnç gelişmesi temel patolojidir. Yaşlanma, obezite, hareketsiz yaşam, psikolojik ve fiziksel stresler, glukokortikoid fazlalığı (iyatrojenik), cushing hastalığı ve benzeri endojen endokrin patolojiler, akromegali, gebelik, genetik yatkınlık ve glikoz toksisitesine neden olan uzun süre seyirli hiperglisemi durumları Tip 2 diyabet gelişmesine yol açacak olan insülin direncinin başlamasına ve/veya ilerlemesine katkıda bulunan etmenlerdir(29).

Beta hücre disfonksiyonu gelişene kadar devam eden kompensatuar hiperinsülinemi ile insülin direnci telafi edilir. Beta hücre disfonksiyonu gerçekleştiğinde ise insülin rezistansına verilen kompensasyon yanıtı yetmez ve belirgin hiperglisemi ile Tip 2 diyabet meydana gelir. Bu sebeple, insülin rezistansına yol açan faktörleri önleyici ve insülinin etkisini arttırarak direnci doğrudan kırmaya yönelik ilaç geliştirmeyi hedefleyen araştırmalar devam etmektedir (30).

Açlık glukoz seviyesi 140 mg/dL’yi geçinceye dek, beta hücreleri insülin salgılamasını 2-2,5 kata kadar arttırarak hiperinsülinemi oluşur. Fakat bu seviyelerin

üstüne çıkıldıkça ve açlık hiperglisemi düzeyleri arttıkça insülin sekresyonu da kademeli şekilde azalır (31).

2.1.2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gebelik diyabeti, gebelik sırasında ilk kez ortaya çıkan ve doğumdan sonra tipik olarak gerileyen diyabet olarak adlandırılmaktadır. Gestasyonel diyabet gelişen kadınlar genellikle fazla kiloludur. Hastalar obezite, büyük yaş (> 30 yaş) ve ailede tip 2 diyabet öyküsü gibi risk faktörlerine sahip olmakla beraber, çoğunlukla da ömürlerinin ilerleyen dönemlerinde kalıcı tip 2 diyabet geliştirir. Patogeneizde, hormonal değişikliklerin (plasental laktojen, östrojen, progesterondaki artışlar) hamilelik sırasında insülin direncini artırıp, yatkınlığı olan kadınlarda latent β -hücre defektlerini ortaya çıkarabilmesi rol alır. Diabetes mellituslu annelerden doğan bebekler, birtakım olumsuz sonuçlar için risk altındadır. Bu riskler başlıca makrozomi, preterm doğum, neonatal hipoglisemi ve hiperbilirubinemidir(32).

Gebeliğin 24 ila 28. haftasında tüm gebe kadınların oral glukoz tolerans testi(OGTT) ile rutin taranması önerilmektedir(33). Glikoz seviyeleri gebe olmayan durumdan daha düşük olma eğiliminde olduğundan, gebelikte diyabet teşhisi için ayrı kriterler geliştirilmiştir. Bunlar, aşağıdakilerin herhangi birinin varlığını içerir(34):

- 92 mg / dL veya daha yüksek açlık glukoz konsantrasyonu.
- Tek aşamalı test: 75 gr oral glukoz yüklenmesinden sonra 1. saatte 180 mg / dL veya daha yüksek glukoz konsantrasyonu, ya da 2. saatte 153 mg / dL veya daha yüksek glukoz konsantrasyonu.
- İki aşamalı test: 50 gr oral glukoz yüklenmesinden (açlık gerekmez) sonra 1. saatte 140 mg / dL veya daha yüksek glukoz konsantrasyonu ölçülmesini takiben, yapılan 100 gr oral glukoz yüklenmesinde (açlık gereklidir) aşağıdaki 4 kriterden (Carpenter/Coustan) en az ikisinin varlığında:
 - 95 mg / dL veya daha yüksek açlık glukoz konsantrasyonu
 - 1. saatte 180 mg / dL veya daha yüksek glukoz konsantrasyonu

- 2. saatte 155 mg / dL veya daha yüksek glukoz konsantrasyonu
- 3. saatte 140 mg / dL veya daha yüksek glukoz konsantrasyonu

Agresif glisemik kontrol ile makrozomi ve travmatik doğum gibi istenmeyen sonuçların azaltıldığı(35) gösterilmişse de, yavrulardaki uzun süreli etkiler henüz belirlenmemiştir. Gebelik diyabeti olan tüm kadınlar için orta dereceli karbonhidrat alımı(günlük alınan toplam kalori miktarının sınırlandırılması) ve aşırı kilo alımından kaçınılması şeklinde diyet tedavisi önerilmektedir. Diyet modifikasyonunun öglisemiyi korumak için yetersiz kaldığı durumlarda, insülin tedavisi gestasyonel diyabet için birinci basamak farmakolojik tedavi olarak kabul edilmiştir(36).

2.1.3. Diyabetes Mellitus Tanısı

Diyabetes mellitus tanısı aşağıda belirtilen kriterlerden en az birinin mevcut olduğu durumlarda konulur: (37)

1. Açlık plazma glukoz seviyesi ≥ 126 mg/dl (en az 8 saatlik açlık sonrası),
2. OGTT sırasında 2. saat (120.dakika) plazma glukoz seviyesi ≥ 200 mg/dl,
3. Diyabet semptomları (poliüri:çok su içme, polidipsi:çok idrara çıkma, başka bir sebeple açıklanamayan kilo kaybı bulgularının olması) ile birlikte rastgele (günün herhangi bir anında öğüne bakılmaksızın ölçülen plazma glisemi değeri) bakılan plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl üstünde bulunması,
4. HbA1c $> \%6.5$ olması (testin NGSP sertifikası almış DCCT'ye uyarlanmış yöntem kullanan laboratuvarlarda gerçekleştirilmiş olması kaydıyla).

Diyabet tanısı bu 4 kritere göre konulmakta olup, hastada aşikar semptomlar yoksa, sonraki bir gün diğer yöntemlerden biriyle de doğrulanmalıdır (37).

Tablo 3 - DM ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri(*)
(38)

	Aşık ar (belirgin) DM	İzole BAG(**)	İzole BGT	BAG ve BGT	DM açısından yüksek riskli
APG (≥8 saat açlıkta) (mg/dl)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.saatte PG (75 g glukoz) (mg/dl)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele bakılan PG	≥200 mg/dl ve diyabet semptomları varlığı	-	-	-	-
A1C(***)	≥%6.5 (≥48mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

(*)Glisemi venöz kanda glukoz oksidaz yöntemiyle, birimi 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık ar (belirgin) DM' tanısı konulabilmesi için dört tanı kriteri arasında herhangi biri yeterli iken, 'İzole BAG', 'İzole BGT' ile 'BAG ve BGT' açısından her iki kriterin birlikte bulunması şarttır.

(**)2006 senesi WHO/IDF Rapora göre, normal APG kesim noktası değerinin 110 mg/dl ve BAG 110-125 mg/dl şeklinde korunması benimsenmiştir.

(***)Standardize metotlarla ölçülmesi gerekmektedir.

Tablodaki kısaltmalar şu şekildedir:

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

ADA kılavuzuna göre, açlık venöz plazma glukoz düzeyinin en az 2 peş peşe ölçüm ile ≥126 mg/dl saptanması ile DM'nin en basit tanısı konur. Yine gün içinde herhangi bir saatte, açlık ve tokluk durumu fark etmeksizin bakılan randomize plazma glukozunun (venöz) 200 mg/dl'den yüksek olmasına eşlik eden poliüri, polidipsi, zayıflama, sürekli açlık hissi benzeri diyabetik semptomların varlığı ve ikinci bir ölçümle doğrulanması şartı ile de tanı konulması mümkündür. Açlık plazma glukoz seviyesi 100 mg/dl üstünde olan ve diyabetes mellitus açısından yüksek derecede risk taşıdığı öngörülen bireylerde ise OGTT yapılmalıdır (39).

Diyabet tanısı konulması için gerekli koşulları sağlayamayan, ancak normalden yüksek kan glikoz seviyesi olan bireyler, Bozulmuş Açlık Glukozu ve Bozulmuş Glukoz Toleransı olarak sınıflandırılmış ve bu grup topluca Prediyabet olarak adlandırılmıştır. Prediyabet denilmesinin sebebi, epidemiyolojik ve patofizyolojik kanıtlarca, bu hafif seviyedeki karbonhidrat intoleransının zamanla makrovasküler komplikasyonlara eşlik ettiği ve sıklıkla aşikar diyabete dönüştüğünün gösterilmesidir (40).

Tanı kriterlerinde, venöz plazma örneğinde glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümler baz alınmaktadır. Hastaların, klinikte veyahut evlerinde glisemi takibinde kullandıkları kapiller kan, tam kan ve serum glukoz düzeyi ölçümleri formüller ile gösterildiği üzere biraz daha az değerler gösterebilir (Plazma glukozu(mg/dl) = 0.558 + [20.254 X tam kan glukozu(mg/dl)/18], Plazma glukozu(mg/dl) = 0.102 + [19.295 X kapiller kan glukozu(mg/dl)/18], Plazma glukozu(mg/dl) = -0.137 + [18.951 X serum glukozu(mg/dl)/18]). Bu formüllerden yola çıkarak, son yıllarda kapiller tam kandan glukoz düzeyini ölçen glikometre cihazlarının plazma glukoz düzeylerine göre kalibre edilerek kullanılması tercih edilmektedir (41).

Genç yaşta diyabet tanısı alan (<25 yaş) ve ailesinde iki veyahut daha fazla kuşakta diyabet öyküsü mevcut (otozomal dominant kalıtım gösterir), aşırı kilolu olmayan, pankreas rezervi korunmuş, insülin direnci olmayan hastalarda Maturity Onset Diabetes of the Young(MODY) ayırıcı tanıda düşünülmelidir(42). Şüphe halinde tanı için genetik testlere başvurulabilir. İnsülin salınım mekanizmasındaki bozukluktan kaynaklanan bu hastalıkta otoantikorların negatif bulunması, geç başlangıçlı tip 1 diyabetten ayırımını sağlamaktadır. Sülfonilürelere aşırı duyarlılık saptanan, erken yaşta başlamış, insülin direnci görülmeyen hastalar da MODY açısından değerlendirilmelidir(43). En sık rastlanan MODY tipi olan MODY3'te patoloji HNF-1 α mutasyonu olup, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hsCRP) düzeyinin 0,25 mg/l altında olması ile diğer MODY tiplerinin yanı sıra tip 1 ve tip 2 diyabetten de ayrılır. Genetik testlere ulaşılamayan durumlarda hsCRP ölçümü, MODY3 tanısında faydalıdır(44).

2.2. GLİKOZİLE PROTEİNLER

HbA_{1c}, glikozile albümin ve fruktozamin, diyabetin tanısında ve uzun süreli takibinde glisemik kontrol değerlendirilmesinde kan glukoz ölçümleri ile beraber yaygın olarak kullanılmaktadır. Serum fruktozamin seviyesi ile 2-3 haftalık glukoz kontrolü hakkında fikir sahibi olunabilirken, HbA_{1c} ile 2-3 aylık bir periyodu değerlendirebilmek mümkün olmakta ve bu nedenle HbA_{1c} ölçümleri klinisyenler tarafından daha çok tercih edilip, çalışılmaktadır(45).

2.2.1. Hemoglobinler

İlk kez 1840 yılında Hünefeld adlı bilim insanı tarafından bulunan(46) hemoglobin, gen dizisi belirlenen tarihteki ilk protein olma niteliği taşır (47). Hemoglobin, demir ihtiva eden oksijen taşıyıcı özellikte bir metaloproteindir. Büyük bölümü RBC'de bulunan hemoglobin, tüm omurgalı canlılarda görülür. Akciğerlerden periferik dokulara oksijen ve periferik dokulardan akciğerlere karbondioksit taşımak temel görevidir(47). Dahası, Hb'in karbon monoksit taşınması ve nitrik oksit (NO) biyokimyasındaki görevleri bilinir(48). 11. ve 16. kromozomlar üzerinde mevcut olan iki gen tarafından kodlanan hemoglobin, iki α -globulin zinciri ve iki β -globulin zincirinden oluşan bir tetramer yapısındadır. Her iki zincir, üzerinde oksijen taşıyabilme özelliği kazandıran bir hem parçası içerir. Fizyolojik şartlarda RBC aracılığıyla solunum sisteminden çeşitli organlara oksijen taşınması görevi yerine getirilir (47).

2.2.1.1 Glikozile Hemoglobinler

Karbonhidrat moleküllerinin, enzimatik veya enzimatik olmayan reaksiyonlarla protein moleküllerine bağlanmasıyla oluşan glikoproteinler, birçok fizyolojik olayda

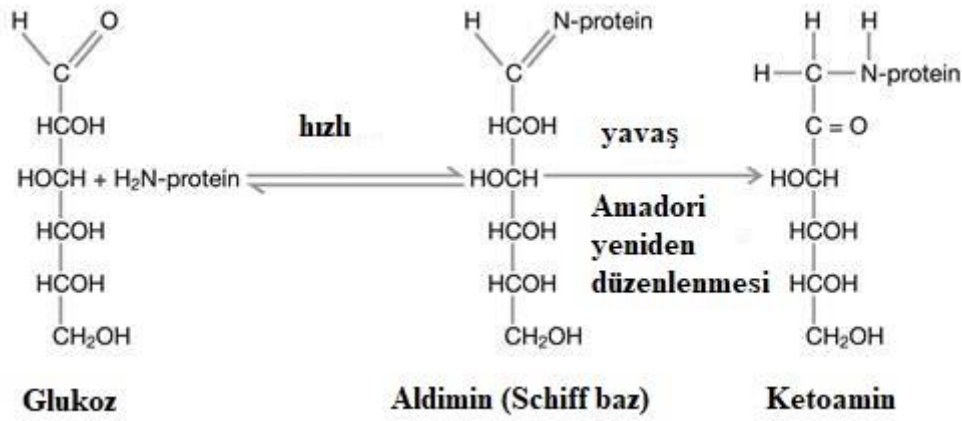
görev alırlar. Glukozun proteinler ile bağlanması, non-enzimatik glikozillenme şeklinde isimlendirilir. Bu bağlanma sıklıkla protein moleküllerinin serin, treonin, asparajin ve hidroksilizin aminoasidleri ile glukoz, galaktoz, fruktoz, mannoz, N-asetil mannozamin, N-asetil glukozamin ve sialik asit arasında meydana gelir. İnsan hemoglobinin de, tıpkı diğer birçok protein gibi non-enzimatik glikozilasyona uğradığı bilinmektedir(49). 2 alfa ve 2 beta şeklinde olmak üzere toplam 4 polipeptid zinciri içeren HbA (HbA₁), yetişkinlerde total hemoglobinin %97'sini oluşturur. HbA_{1a}, HbA_{1b} ve HbA_{1c} olarak adlandırılan minor hemoglobinler, HbA₁'in kromatografik analiziyle ortaya çıkar ve bunlardan topluca glikozile hemoglobinler diye bahsedilir. Glikozile hemoglobinlerin %80'ini HbA_{1c} teşkil etmektedir (50).

Tablo 4 – Glikozile hemoglobin türleri (51)

Hemoglobin Tipi	Özellikleri
HbA	Yetişkinlerde total hemoglobinin %97'sini oluşturur.
HbA0	HbA ile eş anlamlı.
HbA_{1a1}	Beta zincirinin N-terminal ucuna Fruktoz 1,6 Bifosfat'ın ekli olduğu HbA ₁ .
HbA_{1a2}	Beta zincirinin N-terminal ucuna Glukoz 6 fosfat'ın ekli olduğu HbA ₁ .
HbA_{1a}	HbA _{1a1} ve HbA _{1a2} 'den oluşur.
HbA_{1b}	Beta zincirinin N-terminal ucuna pirüvik asidin ekli olduğu HbA.
HbA_{1c}	Beta zincirinin N-terminal ucundaki valine glukozun ekli olduğu HbA.
Pre-HbA_{1c}	Aldimin (schiff baz): HbA _{1c} 'nin sentezindeki kararsız ara ünit.
HbA₁	HbA _{1a} , HbA _{1b} ve HbA _{1c} den oluşur.
Total glikozile hemoglobin	HbA _{1c} ve diğer hemoglobinlerden oluşur.

2.2.1.2. HbA1c

1966 senesinde HbA1c molekülünün aslında yapı olarak HbA ile aynı olduğu ve ikisi arasındaki tek farkın HbA1c'nin beta zincirinin N-terminal ucunda bulunan valin aminoasidinin üzerine glukoz eklenmesiyle oluşan ve Aldimin (pre-HbA1c) adıyla adlandırılan kararsız bir schiff bazı olduğu keşfedilmiştir. Oluşan bu schiff bazı parçalanma yoluna gidebilir veya Amadori reaksiyonuna yönelerek kararlı ketoamin, HbA1c oluşturur. (Şekil 2)(52).



Şekil 2 - HbA_{1c} Sentezi (53)

Glikozile hemoglobin sentezi geri dönüşümsüzdür ve GHb düzeyi glukoz konsantrasyonuna ve eritrositlerin yaşam süresine bağımlı olarak değişebilir. Bununla beraber, plazma glukoz konsantrasyonunun GHb oluşumuna katkısı zamana bağlı olarak değişmektedir. Son haftalardaki glukoz düzeyleri, önceki seviyelere göre daha yüksek oranda katkıda bulunur. Örneğin; son bir ay içindeki plazma glukoz değerlerinin HbA_{1c} oluşumuna %50 katkısı bulunmasına karşın, daha evvelki günlerdeki (60-120 gün) kan glukoz konsantrasyonlarının HbA_{1c} oluşumuna katkısı yaklaşık olarak sadece %25'tir. Plazma glukozundaki ani değişiklikler, başlangıçta ilk iki ayda HbA_{1c} düzeyinde hızlı bir değişme gözlemlenmesine neden olur. Takip eden bir aylık süreçte kan glukozundaki değişmelerin HbA_{1c} oluşumuna katkısının daha yavaş olduğu görülür. HbA_{1c}'nin yarılanma ömrü yaklaşık 35 gündür (51).

Eritrosit ömrünü kısaltan hastalıklarda, glikozile hemoglobin düzeyinde önemli ölçüde azalma görülmesiyle HbA_{1c}'nin yorumlanması zorlaşır. Yine demir eksikliği anemisi olan hastalarda yaşlı eritrositlerin yüksek oranda görülmesi sebebiyle HbA_{1c} düzeyi normalden daha yüksek bulunabilir. Ayrıca hemoglobinopati tipi ve analiz metoduna göre HbF, HbS, HbC gibi varyant hemoglobinlerin GHb üzerine olan etkileri değişkenlik gösterir. Bu hastalarda GHb seviyeleri düşük veya yüksek çıkabilir (51).

Genç eritrositlerdeki HbA_{1c} seviyelerinin, yaşlı olanlara göre daha düşük olması sebebiyle hemolitik anemi ve akut kanama gibi yaşlı eritrositlerin görece azaldığı vakalarda HbA_{1c} seviyeleri normalden daha düşük saptanabilir. Yine akut/kronik böbrek yetmezliği gibi durumlarda, üremik hastalarda eritrosit yaşam süresinin kısalmasından ötürü HbA_{1c} düzeyi normalden daha düşük bulunur. Demir eksikliği anemisinde ve kronik hastalık anemisinde HbA_{1c} seviyeleri daha yüksek bulunabilir (54). Serum glukoz regülasyonunun değerlendirilmesinde glikozile hemoglobinler, egzersiz/beslenme/gün içi veya günden güne glukoz konsantrasyonlarındaki dalgalanmalardan etkilenmemesi özelliği ile çok önemli faydalar sağlamaktadır. DCCT, HbA_{1c} seviyesi ile DM'deki makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon riski arasında doğrudan bir ilişki olduğunu belirtmekte olup, HbA_{1c} düzeyindeki %10 luk azalma ile komplikasyon riskinde %45 gibi yüksek bir oranda azalma sağlanmaktadır(55). HbA_{1c} için belirlenen referans aralık (normal değerler) % 4-6 arasında olup, ADA'nın önerisine göre her hasta için ayrı risk düzeyine göre kişiselleştirilmiş hedefler belirlemek gerekebilse de, diyabetik hastaların tedavisinde öncelikli amaç, HbA_{1c} seviyelerini % 7'nin altı düzeyinde muhafaza etmek olmalıdır. HbA_{1c} seviyesi % 8'den fazla ise, tedavi protokolünü yeniden düzenlemek gerekir (56).

HbA_{1c}'nin ölçümünde iyon değiştirme kromatografisi, HPLC, izoelektrik odaklama yöntemleri, yük farklılığı tekniği ile affinite kromatografisi, immünassay yöntemleri ile yapısal farklılıkların saptanması veya fotometri ve spektrofotometri yöntemleri ile kimyasal analize dayalı GHb ayırımı gibi değişik

metotlar kullanılmaktadır. Tüm bu metotlardan hangisi uygulanırsa uygulansın, sonuçlar total hemogloblin değerinin yüzdesi olarak ifade edilir (57).

Tablo 5 - HbA1c ile Ortalama Plazma Glukoz Değeri Arasındaki İlişki (58)

HbA1c (%)	Yaklaşık plazma glukoz düzeyi (mg/dL)
5	97
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298
13	326

Dünya sağlık örgütünün(WHO) kılavuzlarında erişkinlerde senede 3-4 defa, ADA (American Diabet Association) kılavuzlarında ise glisemik kontrol açısından stabil seyredenlerde senede en az 2 kere, tedavisi değiştirilen veya glisemi regülasyonu sağlanamamış hastalarda sende 4 defa HbA1c ölçülmesi önerilmiştir. ADA 2017’de, hastanın kronolojik yaşından ziyade yaşam beklentisinin dikkate alındığı glisemik kontrol hedeflerinin belirlenmesi önerisinde bulunmuştur (56).

Buna göre;

-geri kalan tahmini ömür > 15 sene ve eşlik eden major hastalık yoksa $A1C \leq \% 7$ (≤ 53 mmol/mol)

- geri kalan tahmini ömür 5-15 sene ve eşlik eden orta düzeyde riskli hastalık var ise $A1C \leq 7,5$ (≤ 58 mmol/mol)

- geri kalan tahmini ömür < 5 sene ve eşlik eden major hastalık varsa $A1C \leq 8,5$ (≤ 69 mmol/mol) şeklinde amaçlanabilir.

Gebelik niyetinde olan diyabetes mellituslu kadınlarda A1C hedefi konsepsiyon öncesi döneminde % 6 - % 6,5 (42-48 mmol/mol) düzeylerinde olmalıdır (59). Bu hedef sağlandığı takdirde hastalardaki mikrovasküler komplikasyonların azaldığı saptanmıştır. HbA1c trombosit agregasyonunu arttırırken, lökosit adezyonunu, eritrosit deformabilitesini ve ömrünü azaltır, ayrıca kapiller bazal membranda kalınlaşmaya sebep olur.

HbA1c düzeyi, diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. DCCT tarafından, glisemik kontrolün altın standardı olarak glikozile hemoglobin kabul edilmiş ve vasküler komplikasyonların azalmış riski için < % 7 değeri uygun olarak kabul edilmiştir. Diyabetli ve diyabetsiz hastalarda yüksek HbA1c değerleri, kardiyak komplikasyonlar ve serebrovasküler olaylar için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (60).

2.3. MAGNEZYUM

2.3.1. Magnezyum Fizyolojisi

Magnezyum (Mg^{+2}), vücutta birçok fizyolojik süreçte, 300'ün üzeri enzim reaksiyonunda kofaktör olarak bulunan, homeostazis için elzem olan eser elementlerden biri olup, hücre içindeki en baskın divalent katyondur. Vücuttaki katyonlar arasında dördüncü, omurlarda ise en yaygın ikinci sıradaki katyon niteliği taşır(61).

Magnezyum, çeşitli reaksiyonlarda direkt enzim aktivasyonuna veya enzim substratı oluşumuna katkı sağlamaktadır(62). Hücre adezyonu veya membran geçişlerinde aktif rol alarak membran fonksiyonunu sağlar. Proteinlerin, nükleik

asitlerin, ribozomların, mitokondrinin ve çok sayıda enzim molekülünün yapı taşıdır. Kalsiyum antagonisti olması sebebiyle kas kasılması, nörotransmitter iletimi gibi kalsiyumun görev aldığı olayları doğrudan etkiler. Hücresel temel fonksiyonların sürdürülmesinde temel önem taşır (63) . Sağlıklı bir yetişkinde yaklaşık toplam 24 gr ($\approx 1000-1120$ mmol) magnezyum bulunur. Bunun yaklaşık %99 kadarı kemik, yumuşak doku ve kasta bulunur. En çok (≈ 55) da kemiğin hidroksiapatit kristallerinde yüzey bileşeni olarak mevcuttur (64).

Tablo 6 - Yetişkin insan vücudunun çeşitli dokularında magnezyum dağılımı(65)

Doku	Doku Ağırlığı (kg)	Doku Mg Konsantrasyonu (mmol/kg)	Doku Mg İçeriği (mmol)	Total Vücut Mg'una Göre Oranı (%)
Serum	3.0	0.85	2.6	0.3
Eritrosit	2.0	2.5	5.0	0.5
Yumuşak dokular	22.7	8.5	193.0	19.3
Kas	30.0	9.0	270.0	27.0
Kemik	12.3	43.2	530.1	52.9
Total	70.0	64.05	1000.7	100.0

Tablo 7 - Magnezyumun fizyolojik rollerine ilişkin örnekler(63).

1. Enzim Substratı(ATPMg, GTPMg)
<ul style="list-style-type: none">- ATPaz /GTPaz (Na^+-K^+ ATPaz, Ca^{2+} ATPaz)- Siklazlar(adenilat siklaz, guanilat siklaz)- Kinazlar(heksokinaz, protein kinaz, kreatin kinaz)
2. Doğrudan Enzim Aktivasyonu
<ul style="list-style-type: none">- Adenilat siklaz- Fosfolipaz C- Na^+-K^+ ATPaz- Ca^{2+} ATPaz- K^+- H^+ ATPaz- 5'-Nükleotidaz- Kreatin kinaz- Fosfofrüktokinaz- 5- Fosforibozil-pirofosfat sentetaz- Lipoprotein lipaz
3. Membran Fonksiyonu
<ul style="list-style-type: none">- Hücre adhezyonu- Transmembran elektrolit geçişi
4. Kalsiyum Antagonisti
<ul style="list-style-type: none">- Kas kontraksiyonu/gevşemesi- Nörotransmitter salınımı- Boğumlarda aksiyon potansiyeli iletimi
5. Yapısal Fonksiyon
<ul style="list-style-type: none">- Proteinler- Poliribozomlar- Nükleik asitler- Çoklu enzim kompleksleri- Mitokondri

ATPaz:Adenozin Tri Fosfataz, GTPaz:Guanozin Tri Fosfataz.

Magnezyumun kemiklerdeki stoğunun üçte biri kadarı, serum konsantrasyonundaki akut değişiklikler durumunda tampon görevi sağlamak üzere

depo niteliği taşısa da, hipomagnezemi durumunda bu tamponlama görevi yerine getirilemez(66).

Ekstraselüler magnezyum miktarı, total vücut magnezyumunun yaklaşık sadece %1'ini oluşturmakta olup, serbest/iyonize halde; proteinlere bağlı şekilde; fosfat, sitrat, bikarbonat ya da sülfat gibi anyonlarla kompleks halde olmak üzere üç fraksiyon halinde bulunur. Bunlardan serbest/iyonize magnezyum, biyolojik aktivitesi en fazla olan ve en yoğun miktarda(%55-70) olandır. Geri kalan %20-30'u proteinlere bağlı iken, %5-15'i ise anyonlarla kompleks yapmış şekildedir. Total magnezyumun %99 kadarını teşkil eden intraselüler magnezyumun ise sadece %1-5'i iyonizedir. Kalan miktarı proteinlere, ATP'ye ve negatif yüklü moleküllere bağlı bulunur(67).

2.3.2. Magnezyum Homeostazi

Magnezyumun kalp, böbrekler ve karaciğer gibi dokularda hücre içi ve dışı arasındaki geçişleri; iskelet kası, eritrositler, testisler ve beyin dokularındaki geçişlerden daha hızlı olup, hangi hızda olursa olsun, devamlılık gösteren bir denge halindedir. Hücre içinde ATP'ye ve negatif yüklü moleküllere bağlı bulunması, intraselüler konsantrasyonunun sürdürülmesini kolaylaştırmaktadır(66).

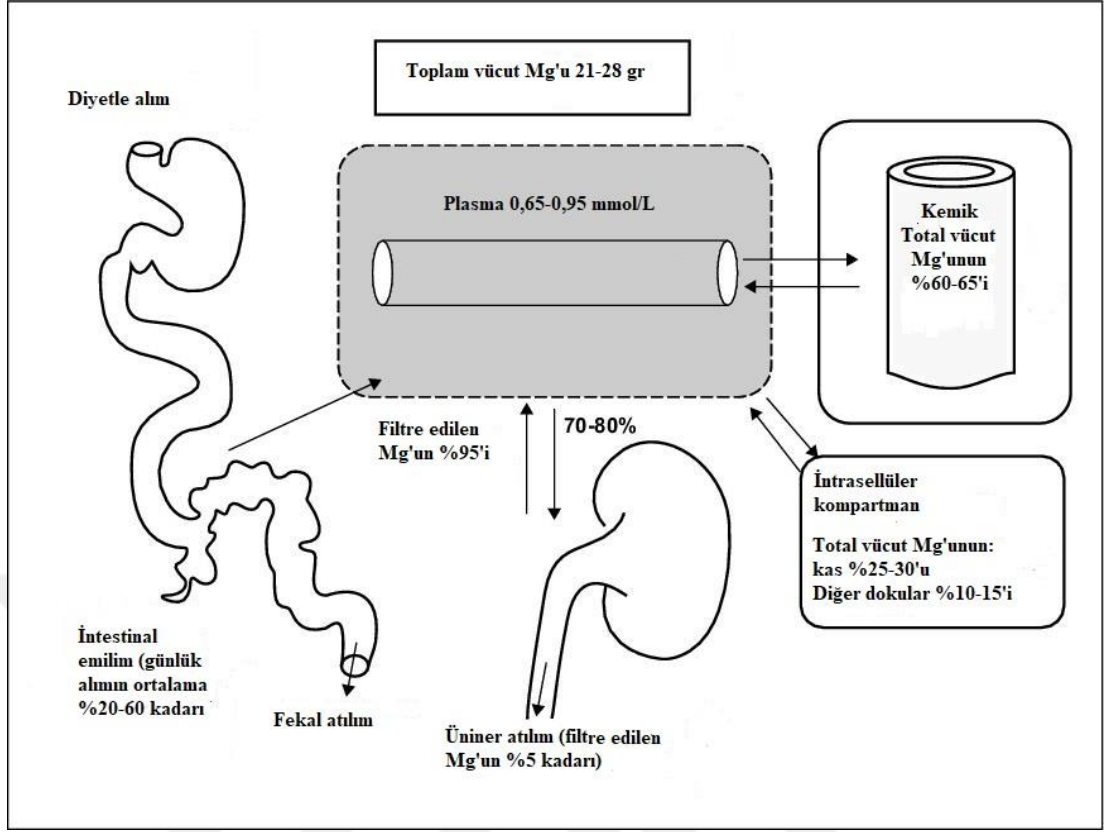
Mg homeostazında temel görev alan organlar barsaklar, kemikler ve böbreklerdir. Barsaklardan emilmesi; kemiklerde depolanması ve aşırı miktarlarında üriner ve fekal yolla atılmasıyla Mg metabolizması, antagonisti olan kalsiyum ile benzerlik göstermektedir (Şekil 2.3.). Diyetle alınan Mg'nin sağlıklı bir yetişkinde yaklaşık %30-50'si emilirken, bu emilim en fazla ileum ve jejunumda olmak üzere, tüm ince ve kalın barsak boyunca gerçekleşmektedir (67).

Bir günde yaklaşık 2400 mg Mg'u filtre edip, %95'i kadarının geri emilmesini sağlayarak, sadece %3-5 yani yaklaşık 100 mg kadarının üriner yolla atılmasına izin vermesiyle, Mg homeostazında primer rol böbreklerdedir. Günlük üriner atım, en fazla gece saatlerinde olup, magnezyum atılım ve geri emilimi %0.5 ile %70 arasında oldukça geniş bir oranda azaltılabilir ya da artırılabilir. Hipomagnezemide böbrek cevabı Mg atımını azaltıp magnezyumu muhafaza etme şeklindeyken; hipermagnezemide magnezyumun atılımını hızlandırma şeklindedir(68) .

Magnezyum barsaklardan esas olarak pasif yolla emilmekte olup, diyetle alımın düşük olduğu durumlarda aktif taşıma baskın hale gelmektedir. Yüksek miktarda alımlarda ise Mg emilimi azalmaktadır. Bu yönüyle, günlük Mg alımı ile, intestinal emilim yüzdesi arasında bir ters orantıdan bahsedilebilir(69).

Magnezyum homeostazı üzerine birçok hormon etkilidir. Özellikle Ca, P ve Mg seviyelerini düzenleyen D vitamini, parathormon (PTH) ve kalsitonin başta olmak üzere insülin, glukagon, aldosteron, antidiüretik hormon (ADH) ve cinsiyet hormonları dolaylı olarak da olsa magnezyum dengesinde rol oynamaktadır. PTH, magnezyumun geri emilimini henle kulpunda ve distal tübüllerde, adenilat siklaz aktivasyonunu takiben siklik adenozin monofosfatın (cAMP) artmış üretimiyle uyarmaktadır. Magnezyum düzeyi ile PTH sekresyonu arasında negatif feedback mekanizması olup, kronik hipermagnezemi durumunda PTH sekresyonu baskılanarak Ca metabolizması da olumsuz yönde etkilenmektedir(70). D-vitamininin, magnezyumun aktif taşıma yoluyla barsaklardan emilimini artırırken bir yandan üriner atılımını ise artırması nedeniyle, Mg homeostazındaki etkisi tartışmalıdır.

Hiperkalsemi ve hipofosfatemi durumlarında böbreklerin özellikle henle kulpunda geri emilimin bozulmasıyla, magnezyum atılımı artmakta ve bu durum hipomagnezemiyle sonuçlanmaktadır(71).



Şekil 3 - Magnezyumun vücuttaki dağılımı ve homeostazı (70)

Loop diüretikler, tiazid diüretikler, mannitol, glikoz gibi ozmotik diüretikler, hipermagnezüriye yol açarak Mg eksikliğini tetikleyebilir. Ayrıca proton pompa inhibitörlerinin, barsaklardan Mg emilimini azaltarak hipomagnezemiye yol açtıkları bildirilmiştir. Günlük alınan çeşitli minerallerin miktarındaki artma veya azalmaların Mg emilimi üzerine etkileri değişmektedir. Yüksek dozlarda çinko alımının magnezyum emilimini azalttığı gösterilmiştir. B₆ vitamini eksikliğinde üriner Mg atımındaki artışı gösteren çalışmalar mevcuttur. Diyet lifinde bulunan fitatların magnezyum iyonlarını bağlayıcı aktivitesi, emilimdeki azalmadan sorumlu tutulmaktadır(71).

Tablo 8 - Hipomagnezemi sebepleri (72)

Ekstrarenal sebepler		Renal sebepler	
Gastrointestinal	ishal steatore alkolizm enflamatuar barsak hastalığı kusma kısa bağırsak sendromu sprue kronik pankreatit enteral beslenme gastrik lavaj obezite için barsak baypası protein-kalori malnütrisyonu (nadir)	İlaçlar	aminoglikozit toksisitesi pentamidin toksisitesi amfoterisin B toksisitesi tiyazid ve loop diüretikler kalsinörin inhibitörleri(Örneğin. siklosporin, takrolimus) foskarnet sisplatin alkol
Cilt	yanıklar toksik epidermal nekroliz	Henle kulpu	hiperkalsemi
Kemik	'aç kemik' sendromu	Artmış tübüler akış	ozmotik diürez diabetes mellitus tip I ve II hiperaldosteronizm hacim genişlemesi diyabetik ketoasidoz
		Tübüler disfonksiyon	akut tübüler nekrozdan kurtulma(diürez) tıkanıklıktan kurtulma
		Konjenital böbrek magnezyum kaybı	Bartter sendromu Gitelman sendromu

2.3.3. Magnezyum Durumunun Değerlendirilmesi

Ekstrasellüler magnezyumun, total vücut magnezyumunun sadece %1 kadarı olması nedeniyle, serum Mg ölçümleri bazen yanıltıcı olabilmekle beraber, Mg durumunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan test de budur. Kullanılan yöntem çoğunlukla calmagit, magon, formazon boyası gibi kolorimetrik yöntemlerden biri olsa da, referans metot olarak Atomik Absorbsiyon Spektrofotometrisi kabul görmektedir(73).

Diyaliz hastaları, spastik kolon, eklampsi, kardiyak cerrahi, batin cerrahisi ve serebrovasküler olay öyküsü olanlar gibi kritik hastalarda iyonize Mg ölçümü, serum total Mg ölçümü yanında güvenilir bir test olarak son yıllarda kullanıma girmiş ve giderek yaygınlaşmaktadır. Bu hastalarda hipomagnezemiden şüphelenildiğinde, iyonize magnezyum, rutin kullanılan serum total magnezyum ölçümünden daha çok tercih edilir. Bunun yanında, cihazlardaki elektrotların iyon seçiciliğinde yaşanabilen olası problemler ile kalsiyum iyonlarının ölçümler üzerine yanıltıcı etkileri bulunmasının, iyonize magnezyum ölçümünün korelasyonunu azalttığı gerekçesiyle, total serum magnezyum metoduna üstünlüğü kanıtlanamamıştır(74,75).

Dokulara ait düzeylerin ölçümünde kullanılan metotlardan biri olan kas biyopsisi, invaziv olması, masraflı olması nedeniyle klinik araştırmalarla sınırlı kalmıştır. Eritrosit ve lökosit Mg ölçümlerinin ise güvenilir ve uygulanması kolay ölçümler olmakla beraber, birbirleri ve serum Mg düzeyleriyle korelasyon göstermeyebildikleri saptanmıştır(65).

Fluoresans prob, iyon selektif mikroeletrod, metallokromik indikatör, nükleer manyetik rezonans (NMR) spektrometri gibi yöntemler intrasellüler veya sitozolik serbest Mg ölçümlerinde kullanılmaya başlanmıştır. Özel cihazlar gerektirmelerinin yanı sıra, kalsiyum ve sodyum gibi iyonlardan ve pH değişimlerinden etkilenmeleri kullanımlarını kısıtlandırmaktadır. Bunlar arasından, serbest Mg'ü ölçmede en spesifik teknik olan NMR spektrometri, ATP-Mg kompleksleri ile ATP'nin spektrum farkına dayanmaktadır(76).

Diyetten ve birçok faktörden etkilenen üriner Mg atılımı, idrar magnezyum ölçümlerinin güvenilirliğini sınırlamaktadır. İntravenöz Mg uygulanmasıyla yapılan testler ise pratik olmadığı için yaygın kullanılamamasına rağmen, güvenilir testler olarak kabul görmüştür(77).

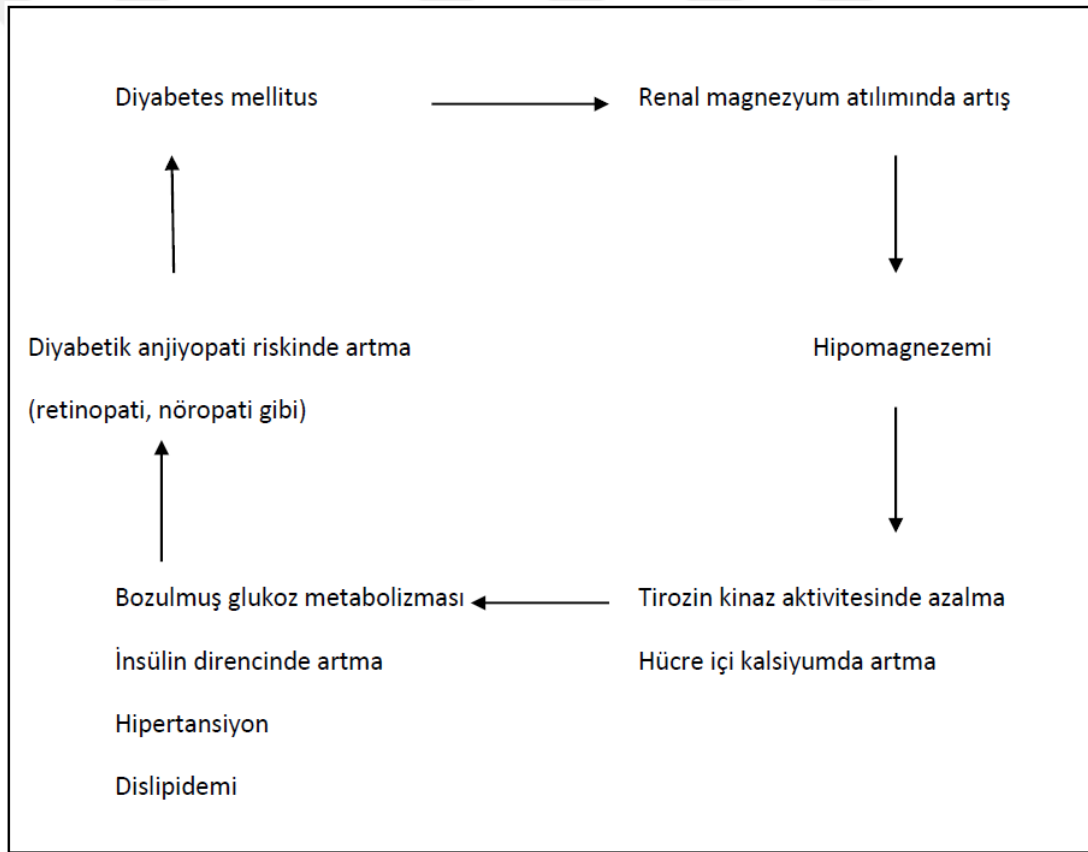
2.3.4. Magnezyum ve Tip 2 DM

Hipomagnezemi ile ilişkilendirilen metabolik hastalıklar arasında tip 2 diyabet ilk sıradadır. Diyabet, idrarda artmış magnezyum kaybına yol açar ve daha sonraki magnezyum yetersizliği, insülin sekresyonunu ve etkisini bozarak diyabet kontrolünü kötüleştirebilir. Böylece, hipomagnezemi ile tip 2 diyabet arasındaki ilişki bir nevi kısır döngü olarak nitelendirilmektedir(78).

Semptomatik Mg eksikliği sıklıkla hipokalemi, hipokalsemi ve metabolik alkaloz gibi çok sayıda biyokimyasal anormallikle ilişkilidir(79). Hipomagnezemi, 1,6 mg / dL'den daha düşük bir plazma toplam Mg konsantrasyonu olarak tanımlanır. Primer olarak hücre içinde bulunan Mg, protein ve nükleik asit sentezinde ve enerji metabolizmasında yer alan 300'den fazla enzimatik reaksiyon için kofaktör görevi görür(65). Vücut Mg homeostazı, bağırsak emilimi ve böbrek atılımı ile çok sıkı bir şekilde düzenlenir ve dengelenir. Mg seviyeleri sağlıklı insanların plazmalarında son derece sabit olup, toplam serum seviyeleri 1,6 ile 2,4 mg / dL aralığındadır. Diyabet hastalarında hipomagnezemi ile insülin direncinin birlikteliğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Çeşitli çalışmalarda hipomagnezemi, tip 2 diyabetli hastalarda% 13,5 ile % 47,7 arasındaki oranlarda saptanmıştır(80).

Hipomagnezeminin, insülin aktivitesini modüle ederek diyabeti etkilediği düşünülmekte olup, bu durum hem hücre dışı hem de hücre içi Mg tükenmesiyle ilişkilidir. Epidemiyolojik çalışmalarda tip 2 diyabetli olgularda, özellikle kontrol altına alınmamış glisemik kontrolde yüksek oranda hipomagnezemi prevalansı bulunmuş, diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara karşılaştırıldığında daha düşük serum Mg konsantrasyonları ölçülmüştür(81). Hiperinsülinemi, ayrıca üriner Mg atılımında artışa yol açabilir(82). Hipomagnezemi de daha zayıf glisemik kontrol ve nefropati ile ilişkili saptanmıştır(83). Hipomagnezemi, hipertansiyon ve oksidatif

stresi etkileyerek tip 2 diyabet gelişimini tetikleyebilir. Morbid obez olgularda, tip 2 diyabetin düşük serum Mg düzeyleri için ana faktör olduğu 200 obez hasta ile yapılan vaka-kontrol çalışmasında saptanmıştır(81). Hipomagnezemi bu nedenle, tip 2 diyabetin gelişiminde rol oynayan ve aynı zamanda diyabetik hastalarda düşük magnezyum düzeylerine yol açan bir faktördür. Hipomagnezeminin kronikleşmesiyle diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarına zemin oluştuğu belirtilmiştir. Hipomagnezemi, özellikle glisemi kontrolü sağlanamamış olan tip 2 diyabetiklerde gözlemlenmiş olup, klinik çalışmalara göre, diyabetin uzun dönem kronik komplikasyonlarıyla bağdaştırılmaktadır(84) .



Şekil 4 - Hipomagnezemi ile tip 2 DM arasındaki kısır döngü (85).

İnsülin sekresyonunu bozarak ve insülin direncinde artmaya sebep olarak glisemik kontrolü kötüleştiren hipomagnezemi, Tip 2 diyabetin de serum magnezyum seviyesinin düşmesini hızlandırmasıyla diyabetik hastaların kan şekeri regülasyonunu zorlaştırmaktadır. Bahsedilen bu kısır döngü, metabolik kontrolde ilerleyici bir bozulma ile diyabetik komplikasyon riskini de artırmaktadır(Şekil 4)(85,86).

Tip 2 diyabette Mg'un insülin salınımı, insülin sinyal iletimi ve insülin direnciyle ilgili fonksiyonlarına ilişkin ileri sürülen mekanizmalar başlıca şu şekilde özetlenebilir(87):

- I. Mg-ATP kompleksinin yapısına katılan intraselüler magnezyum, glikoz metabolizmasında görevli, yüksek enerjili fosfat bağlarını kullanan birkaç enzim için kritik bir kofaktör olarak görev almaktadır.
- II. İnsülin sinyal iletimi kaskadında, tüm reseptör kinazlar ve protein kinazların otofosforilasyonunda Mg^{2+} iyonu rol almaktadır. Hücre içi magnezyum seviyelerinde azalma ile insülin reseptör düzeyinde, tirozin kinaz aktivitesi azalarak ve hücre içi kalsiyum seviyeleri artarak insülin sinyalizasyonunda bozulma görülür. Böylece insülin direnci artmaktadır.
- III. Metabolik kontrolü düşük olan hastalarda renal magnezyum atılımının artması, diyetle magnezyum alımının yetersizliği veya magnezyum emiliminin azalması Tip 2 diyabetlilerde hipomagnezeminin insidansında artışı tetiklemektedir.

Oral magnezyum tabletleri kullanılmasının veya diyetle magnezyum alımının artırılmasının, insülin direnci, dislipidemi, yüksek tansiyon, metabolik sendrom, T2DM ve hatta kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere birçok enflamatuar ve metabolik hastalıkta olumlu etkisini gösteren çalışmalar yapılmıştır(88). Bahsedilen hastalıklardaki trigliserit, açlık insülini, düşük HDL seviyesi gibi metabolik göstergeler, endotel disfonksiyon ve enflamasyon göstergeleri ile magnezyum

alımındaki diyetle/ilaç kullanımı yoluyla artış arasındaki ters ilişki kesitsel, prospektif ve gözlemsel çalışmalarda da gösterilmiştir(89).

Tip 2 diyabeti olan, bozulmuş glikoz regülasyonu olan ve glikoz düzeyleri normal olan gruplarla yapılan bir çalışmada, diyabet grubunda, glikoz regülasyonu normal olan gruba kıyasla serum magnezyum seviyesi anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Bu çalışmada serum magnezyum düzeyi, diyabetli olma durumuna ve normal/bozulmuş glikoz regülasyonuna göre doğrusal bir eğilim göstermiştir ($P<0.01$). Sistolik/diastolik kan basıncı, yaş, HDL, trigliserit seviyelerini de içeren eşdeğişkenlere yönelik düzeltmelerden sonra; açlık plazma glukozu, 2 saatlik tokluk plazma glukozu, HbA1c düzeyi ile serum magnezyum düzeyi arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur (90).

HMG-CoA (3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA) redüktaz aktivitesinde azalmaya yol açan magnezyum, kolesterol biyosentezinde hız sınırlandırıcı basamakta yer alan bu enzimi baskılayarak; yağ asitlerinin hidrolizasyonunda rol oynayan lipoprotein lipaz (LPL) ve HDL'nin ile periferik dokulardaki kolesterolün esterleşmesini sağlayan lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) aktivitesini ise artırarak dislipidemiden koruyucu etki göstermektedir. Bununla beraber, magnezyum alımı ile lipit profili arasındaki ilişkiyi gözlemleyen çalışmalardan çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bazı çalışmalar, magnezyum alım miktarı ile trigliserit düzeyleri arasında negatif yönlü ilişki bulunmadığını gösterirken, başka çalışmada ise HDL düzeyi ile magnezyum alım miktarı arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır(91,92).

2.3.5. Magnezyum ve Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

Hücreler veya hücresel bileşenler yüksek glukoz konsantrasyonlarına kronik olarak maruz kaldıklarında, diyabetin kronik komplikasyonları karşımıza çıkar. Proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu ve sorbitol olarak poliol birikimi, dokularda ileri glikozilasyonun nihai ürünlerinin oluşumuna yol açarak, geri dönüşümsüz değişikliklere neden olur. Bu süreç, DM'ye bağlı dislipidemi ve hipertansiyon gibi makrovasküler ve nefropati, nöropati ve retinopati gibi mikrovasküler

komplasyonları tetikleyebilen hücrel hasarla sonuçlanır. Dolaşımdaki magnezyum seviyesinin düşüklüğü, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi, inflamatuvar yük, pıhtılaşma bozukluğu, oksidatif stres, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), ve karotid duvar kalınlığında artışla ilişkilendirilen hipomagnezeminin, tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler riskin başka bir sebebi olarak değerlendirilmesi söz konusu olmuştur. Hipomagnezeminin, kardiyak arrest için de bir risk faktörü olduğu bilinmektedir(93,94).

Tip 2 diyabetin makrovasküler komplasyonlarıyla total serum magnezyum düzeyi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, kardiyovasküler hastalıkları (KVH) ya da periferik damar hastalığı olan diyabet hastalarında; açlık plazma glukozu ve HbA1c düzeyleri ile serum magnezyum düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmış; fakat komplasyonu olmayan diyabetlilerde bu parametreler arasında anlamlı negatif ilişki bulunmamıştır(95).

Esansiyel hipertansiyonu olan tip 2 diyabetli hastalarda, normotansif veya diyabetik olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, sitozolik olmayan Mg konsantrasyonlarının azaldığı tespit edilmiştir. Damar basıncının ve insülin direncinin yükselmesiyle ilişkili olarak, hücre içi iyonik Mg ile metabolik kompensasyon arasındaki ters ilişki sorgulanmıştır(96).

Paolisso ve Barbagallo, hücre içi Mg'nin düşüklüğünün, tirozin kinaz aktivitesini azaltıp, kalsiyumun aracılık ettiği vasküler daralmayı arttırdığını; kalp ve düz kasların gevşemesini engellediğini ve bu şekilde, hücrel glukozun kullanımına müdahale ettiğini savunmuştur. Bu mekanizmalar hipertansiyon gelişiminde ve periferik insülin direncini artırarak tip 2 diyabete yol açmada, sekonder olarak da olsa etyolojide yer almıştır(97).

Magnezyum eksikliği, DM'nin kronik komplasyonları açısından uyarıcı bir faktör olan ateroskleroz gelişiminde rol oynayan dislipidemisinin olası bir sebebi olarak tartışılmıştır. Mg düzeyi ile lipit profili arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar neticesinde, Mg takviyesi kullanan hastalarda, serum toplam Mg ve trigliserit konsantrasyonu arasında, ayrıca iyonize Mg konsantrasyonu ile serum toplam kolesterol ve apolipoprotein A1 düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır(98,99).

2.3.6. Magnezyum ve Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları

Tip 2 diyabetik nefropatili hastalar ile nondiyabetik kronik böbrek hastalığı olan hastaların karşılaştırıldığı çalışmada, serum magnezyum düzeyi yüksek olan grupta, hipomagnezemik olan gruba kıyasla son dönem böbrek hastalığı riski 2,12 kat daha az bulunmuş olup tip 2 diyabetik nefropatili hastalara magnezyum tedavisi vermenin nefropatiden koruyucu etkisi olabileceği belirtilmiştir(100).

Deneyisel araştırmalar, diyabetik retinopatisi olan hastaların, retinopatisi olmayan diyabetik hastalara oranla Mg konsantrasyonlarının daha düşük olduğunu göstermiştir(101,102).

Tip 1 diyabetik hastalarla yapılan çok merkezli bir çalışmada, eritrosit magnezyumunun, polinöropatili hastalarda, bu komplikasyonu olmayan diyabetik hastalara göre daha az bir konsantrasyonda olduğu kanıtlanmıştır. Mg takviyesi sonrası sinirsel iletimde, özellikle nörolojik komplikasyonların başlangıç sinyalleri olan genç hastalarda bir iyileşme gözlenmiştir(103,104).

Tip 2 DM'li hastalarda hipomagnezeminin, ayak ülserleri ile de ilişkili olduğu savunulmuştur(105).

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER:

Çalışmamıza Mart 2017-Eylül 2017 tarihlerinde Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi (K.Ü.T.F.) İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran en az bir yıldır bilinen tip 2 diyabetes mellitus hastası olanlar ve kontrol grubu olarak da bilinen hastalık/düzenli ilaç kullanım öyküsü olmayan bireyler alındı. Çalışma için Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 01.03.2017 tarih ve 03 numaralı oturumda, 80576354-050-99/56 sayılı izin alınmıştır.

Dosya verilerinin kaydedildiği dönemde aşağıdaki durumlardan herhangi birine sahip olan olgular çalışma dışı bırakıldı;

1. Tip 2 diyabetes mellitus ile beraber hipertansiyon, makrovasküler veya mikrovasküler komplikasyon tanısı olan hastalar,
2. Çalışma öncesi son 6 ayda herhangi bir proton pompa inhibitörü, loop diüretikler, tiazid diüretikler, mannitol vs. magnezyum düşürücü etkisi olan bir ilaç kullanmış olanlar,
3. Aktif enfeksiyonun olması, immunosupresif ilaç kullanmış olmak, Çölyak, İnflamatuvar Barsak Hastalığı, Kollagen Doku Hastalığı, Hipotiroidi/Hipertiroidi, Hipoparatiroidi/Hiperparatiroidisi olması,
4. Ca ve D vitamini, bisfosfonatlar, kalsitonin, selektif östrojen reseptör modulatorleri, antiepileptikler, steroidler) gibi preparat kullananlar,
5. Kemik hastalıkları, Cushing sendromu, karaciğer ve böbrek hastalığı, malignite, gastrointestinal hastalık, cilt hastalığı, malnütrisyon ve malabsorpsiyon durumlarının olması,
6. Tip 2 dışındaki diyabet tiplerinden birinden tanı almış hastalar,
7. İnsülin direnci oluşturan kortikosteroid gibi ilaçların kullanımı.
8. Mineral takviye tabletleri kullanımı.

Kontrol grubundaki bireylerin seçiminde; herhangi bir ek hastalığı olmaması ve bilinen tip 2 diyabetes mellitus tanısı olmaması kriter olarak alındı.

HbA1c, serum magnezyum, açlık glukozu, HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol, kalsiyum ve fosfor düzeyleri Cobas 6000 C501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) biyokimya analiz cihazı ile tayin edildi.

Açlık insülin, D-Vitamini düzeyleri Beckman Coulter Dxi 600 analiz cihazı ile tayin edildi.

Vücut Kitle İndeksi(VKİ); Quetelet indeksinden yararlanılarak hastanın kilogram birimiyle kilosunun, metre birimiyle boyunun karesine bölünmesi işlemi ile (ağırlık/boy²-kg/m²) hesaplandı.

İstatiksel analizler SPSS 23.0 programı vasıtası ile yapıldı (SPSS Inc. Chicago, IL). Değişkenlerin normal dağılımının saptanmasında sırasıyla Shapiro-Wilk testi ve Kolmogorov smirnov testleri, bu iki testte normal gözükmeyen değişkenlerde ise Basıklık(Kurtosis) ve Çarpıklık (Skewness) değerleri ile dağılımın normalliği doğrulandı. Basıklık ve Çarpıklık değerlerinin yorumlanmasında +1.5 ile -1.5 arası değerler normal kabul edildi(107). Varyansların eşitliğinin test edilmesinde ise Levene testi uygulandı. Verilerin dağılımının normal olması neticesinde, bütün analizlerde parametrik testler kullanıldı. Sayısal değişkenlerin betimlenmesinde ortalamalar (\pm) standart sapma değerleri, kategorik değişkenlerin tarifindeyse yüzde (%) ifadeler belirtildi. Grup ortalamaları arası karşılaştırmalarda; sayısal değişkenler üzerine Independent-Samples T-Test(Bağımsız Gruplar t-testi), kategorik değişkenler üzerine ise ki-kare testi uygulandı. Magnezyum ve diğer laboratuvar testleri arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizleri ile değerlendirildi. İkili kıyaslamalarda istatistiksel olarak önemli değerlendirilen parametreler multivariate modele dahil edildi. Lineer regresyon analizleri, magnezyum seviyelerindeki düşüşler üzerine HbA1c düzeyindeki değişikliklerin ve olası diğer risk faktörlerinin etkisini tespit etmede kullanıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen grupların demografik özellikleri şu şekildedir:

Hasta grubundaki toplam 152 bireyin yaşları 19-74 yaş arasında, kontrol grubundaki toplam 57 bireyin yaşları 18-76 yaş arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması hasta grubunda ortalama $52,84 \pm 9,139$ SS yıl, kontrol grubunda ise $50,18 \pm 14,083$ SS yıl olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubunun yaşı istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı ($p=0,111$). Yine deney grubu, $HbA1c < \%6,5$ ve $HbA1c \geq \%6,5$ şeklinde ikiye ayrıldığında grupların yaşları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,898$). Hasta ve kontrol grupları arasında boy uzunlukları karşılaştırıldığında ($p=0,203$) istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı ($p > 0,05$); ancak hasta grubunun kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi değerleri anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,01$) (Tablo 9). Bununla beraber, $HbA1c < \%6,5$ ve $HbA1c \geq \%6,5$ şeklinde ikiye ayrılan hasta grupları arasında ise boy ($p=0,956$), kilo ($p=0,658$), VKİ ($p=0,694$), bel çevresi ($p=0,481$), kalça çevresi ($p=0,057$) açısından anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 10).

Hasta ve kontrol grubunun kan değerleri yönünden yapılan istatistiksel analizde D-Vitamini, Kalsiyum, Fosfor düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 11). $HbA1c$, Magnezyum, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, Açlık İnsülin, Açlık Glukozu ve HOMA-IR düzeyleri kontrol grubuna göre hastalarda anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Ayrıca hastaların kendi arasında $HbA1c < \%6,5$ ve $HbA1c \geq \%6,5$ olarak ayrıldığı gruplar arasında kan değerleri yönünden yapılan istatistiksel analizde D-Vitamini, HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol, Açlık İnsülin, Kalsiyum ve Fosfor düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p > 0,05$). Bu gruplar arasındaki $HbA1c$, Açlık Glukozu, HOMA-IR ve Magnezyum düzeyleri kıyaslandığında ise aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (HOMA-IR için $p < 0,05$ ve diğerleri için $p < 0,01$ düzeyinde).

Tablo 9 - Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

GRUP		N	Ortalama	Std. Sapma	Std Hata Oranı
YAŞ	HASTA	152	52,84	9,139	0,741
	KONTROL	57	50,18	14,083	1,865
BOY	HASTA	152	163,40	9,793	0,794
	KONTROL	57	165,30	8,876	1,176
KİLO	HASTA	152	85,67	14,691	1,192
	KONTROL	57	69,47	14,304	1,895
BMI	HASTA	152	32,405263	6,6808096	0,5418852
	KONTROL	57	25,471930	4,4123105	0,5844248
BEL ÇEVRESİ	HASTA	152	106,63	11,450	0,929
	KONTROL	57	83,72	14,298	1,894
KALÇA ÇEVRESİ	HASTA	152	112,59	11,693	0,948
	KONTROL	57	99,47	10,277	1,361

Tablo 10 - HbA1c düzeyine (cut-off değeri 6,5) göre ayrılan hasta gruplarının demografik özellikleri

Hasta Grupları		N	Ortalama	Std. Sapma	Std Hata Oranı
YAŞ	HbA1c<6,5	45	52,69	9,455	1,409
	HbA1c≥6,5	107	52,90	9,048	0,875
BOY	HbA1c<6,5	45	163,33	8,765	1,307
	HbA1c≥6,5	107	163,43	10,234	0,989
KİLO	HbA1c<6,5	45	86,49	14,072	2,098
	HbA1c≥6,5	107	85,33	14,995	1,450
BMI	HbA1c<6,5	45	32,735556	6,5863894	0,9818410
	HbA1c≥6,5	107	32,266355	6,7459973	0,6521602
BEL	HbA1c<6,5	45	107,64	11,609	1,731

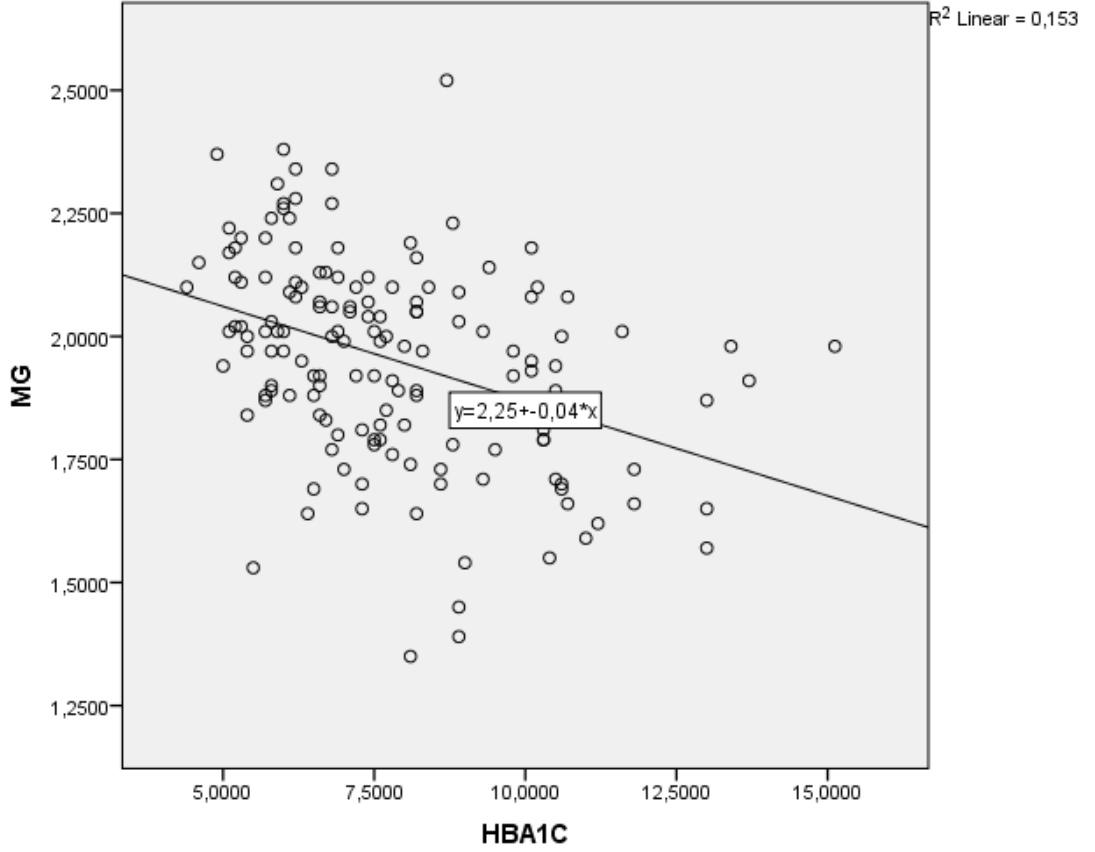
ÇEVRESİ	HbA1c \geq 6,5	107	106,21	11,411	1,103
KALÇA	HbA1c $<$ 6,5	45	115,38	12,379	1,845
ÇEVRESİ	HbA1c \geq 6,5	107	111,42	11,247	1,087

Tablo 11 - Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal değerleri

GRUP		N	Ortalama	Std. Sapma	Std Hata Oranı	P Değeri
HBA1C	HASTA	152	7,813947	2,1135213	0,1714292	0,000
	KONTROL	57	4,898246	0,3997728	0,0529512	
MG	HASTA	152	1,952697	0,2080594	0,0168758	0,000
	KONTROL	57	2,137544	0,1517314	0,0200973	
D VİTAMİNİ	HASTA	152	17,785395	11,1238969	0,9022672	0,956
	KONTROL	57	17,678070	15,7995109	2,0926963	
LDL	HASTA	152	117,353947	35,7582499	2,9003771	0,028
	KONTROL	57	104,821053	38,4445368	5,0921033	
HDL	HASTA	152	45,18	10,290	0,835	0,005
	KONTROL	57	50,40	15,583	2,064	
TG	HASTA	152	169,02	139,996	11,355	0,014
	KONTROL	57	119,75	88,724	11,752	
KOLESTEROL	HASTA	152	196,82	44,219	3,587	0,011
	KONTROL	57	179,18	44,795	5,933	
AÇLIK İNSÜLİN	HASTA	152	15,518750	17,1757971	1,3931411	0,005
	KONTROL	57	8,991404	3,7483694	0,4964837	
AÇLIK GLUKOZU	HASTA	152	172,92	78,170	6,340	0,000
	KONTROL	57	87,89	7,594	1,006	
HOMA-IR	HASTA	152	7,121842	12,2307794	0,9920472	0,002
	KONTROL	57	1,938596	1,0107607	0,1338785	
CA	HASTA	152	9,511184	0,4611459	0,0374039	0,773
	KONTROL	57	9,531579	0,4334899	0,0574171	
P	HASTA	152	5,163947	21,7109989	1,7609945	0,540
	KONTROL	57	3,394211	0,5372182	0,0711563	

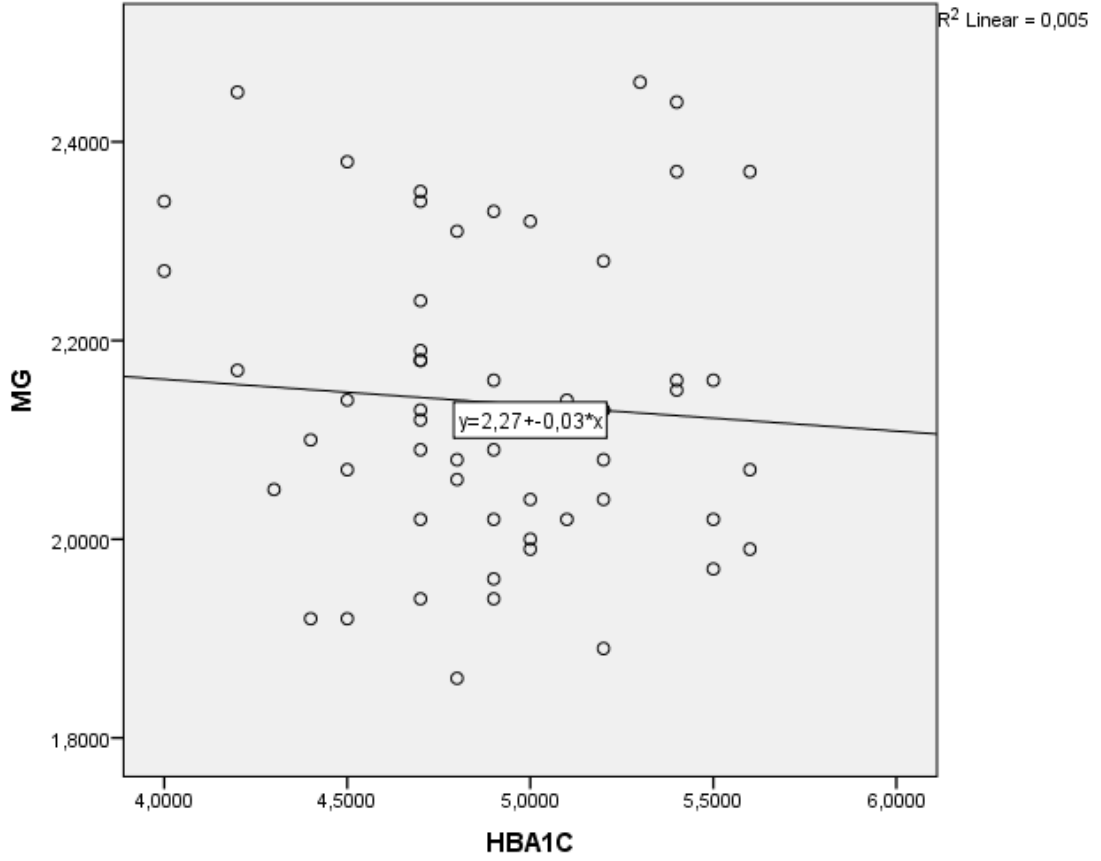
Tablo 12 - HbA1c düzeyine (cut-off değeri 6,5) göre ayrılan hasta gruplarının biyokimyasal değerleri

Hasta Grupları		N	Ortalama	Std. Sapma	Std Hata Oranı	P Değeri
HbA1C	HbA1c<6,5	45	5,666667	0,4795832	0,0714920	0,000
	HbA1c≥6,5	107	8,717009	1,8674103	0,1805294	
MG	HbA1c<6,5	45	2,070222	0,1778724	0,0265156	0,000
	HbA1c≥6,5	107	1,903271	0,2005077	0,0193838	
D VİTAMİNİ	HbA1c<6,5	45	19,571333	14,2048307	2,1175311	0,200
	HbA1c≥6,5	107	17,034299	9,5180125	0,9201410	
LDL	HbA1c<6,5	45	122,991111	36,1561501	5,3898406	0,209
	HbA1c≥6,5	107	114,983178	35,4918765	3,4311292	
HDL	HbA1c<6,5	45	47,44	11,567	1,724	0,078
	HbA1c≥6,5	107	44,22	9,602	0,928	
TG	HbA1c<6,5	45	147,60	96,498	14,385	0,222
	HbA1c≥6,5	107	178,03	154,199	14,907	
KOLESTEROL	HbA1c<6,5	45	199,91	41,850	6,239	0,577
	HbA1c≥6,5	107	195,51	45,305	4,380	
AÇLIK İNSÜLİN	HbA1c<6,5	45	13,385556	12,7483822	1,9004166	0,322
	HbA1c≥6,5	107	16,415888	18,7093915	1,8087051	
AÇLIK GLUKOZU	HbA1c<6,5	45	114,42	15,537	2,316	0,000
	HbA1c≥6,5	107	197,52	80,875	7,818	
HOMA-IR	HbA1c<6,5	45	3,966000	4,4327415	0,6607941	0,039
	HbA1c≥6,5	107	8,449065	14,1044516	1,3635288	
CA	HbA1c<6,5	45	9,535556	0,4385698	0,0653781	0,674
	HbA1c≥6,5	107	9,500935	0,4719481	0,0456249	
P	HbA1c<6,5	45	3,429111	0,4831517	0,0720240	0,525
	HbA1c≥6,5	107	5,893551	25,8759421	2,5015217	



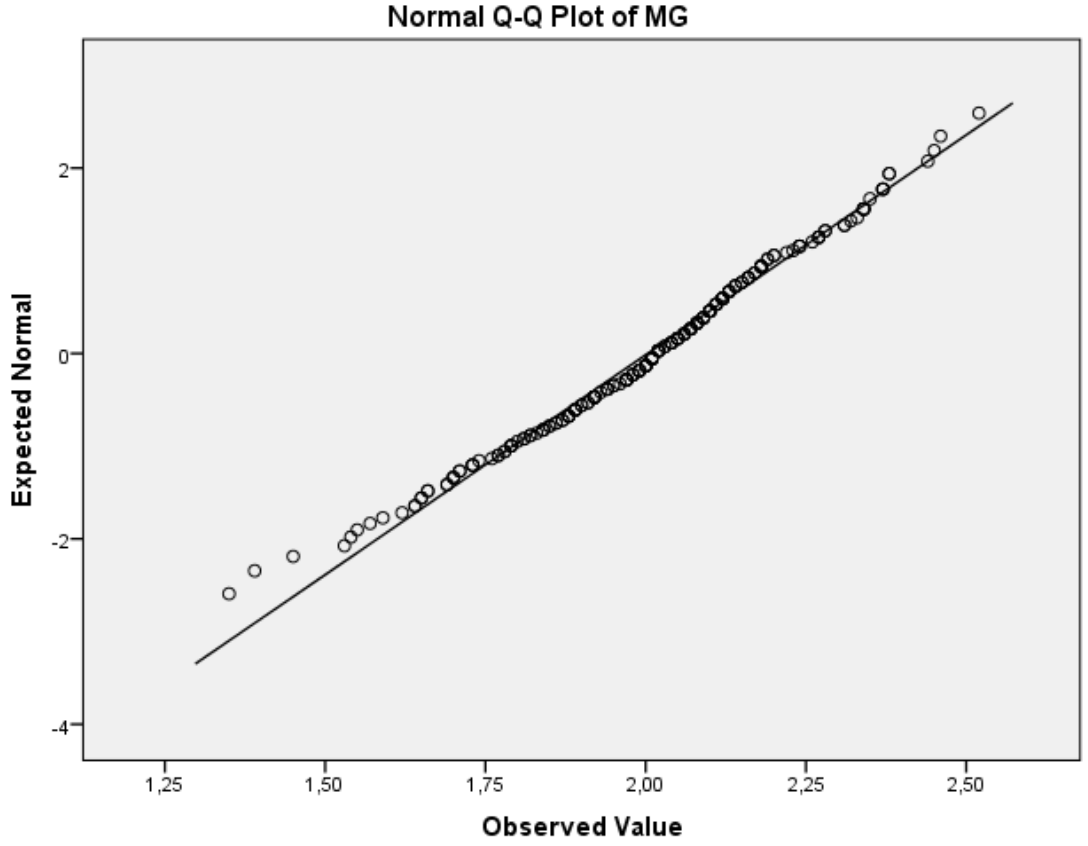
Şekil 5 - Hasta grubunda HbA1c düzeyine göre Mg seviyelerinin dağılımı

Tip 2 diyabetes mellituslu hastaların topluca yer aldığı Şekil 5'teki grafikte, Hb1c değerleri arttıkça, magnezyum seviyelerinin aşağı yönde eğim gösterdiği görülmektedir. Bu grupta gözlemlenen magnezyum seviyesinde düşüş, R^2 lineer regresyon analizine göre %15,3 oranında HbA1c'deki artıştan etkilenmiştir.



Şekil 6 - Kontrol grubunda HbA1c düzeyine göre Mg seviyelerinin dağılımı

Kontrol grubundaki herhangi bir hastalık öyküsü olmayan bireylerin topluca yer aldığı Şekil 6'daki grafikte, HbA1c düzeyleri ile magnezyum seviyelerinin daha düz bir seyir izlemekle beraber hafif de olsa aşağı yönde eğim gösterdiği görülmektedir. Bu grupta gözlemlenen magnezyum seviyesindeki azalma, R^2 lineer regresyon analizine göre HbA1c'deki yükselişten, sadece %0,5 gibi düşük bir oranda etkilenmiştir.



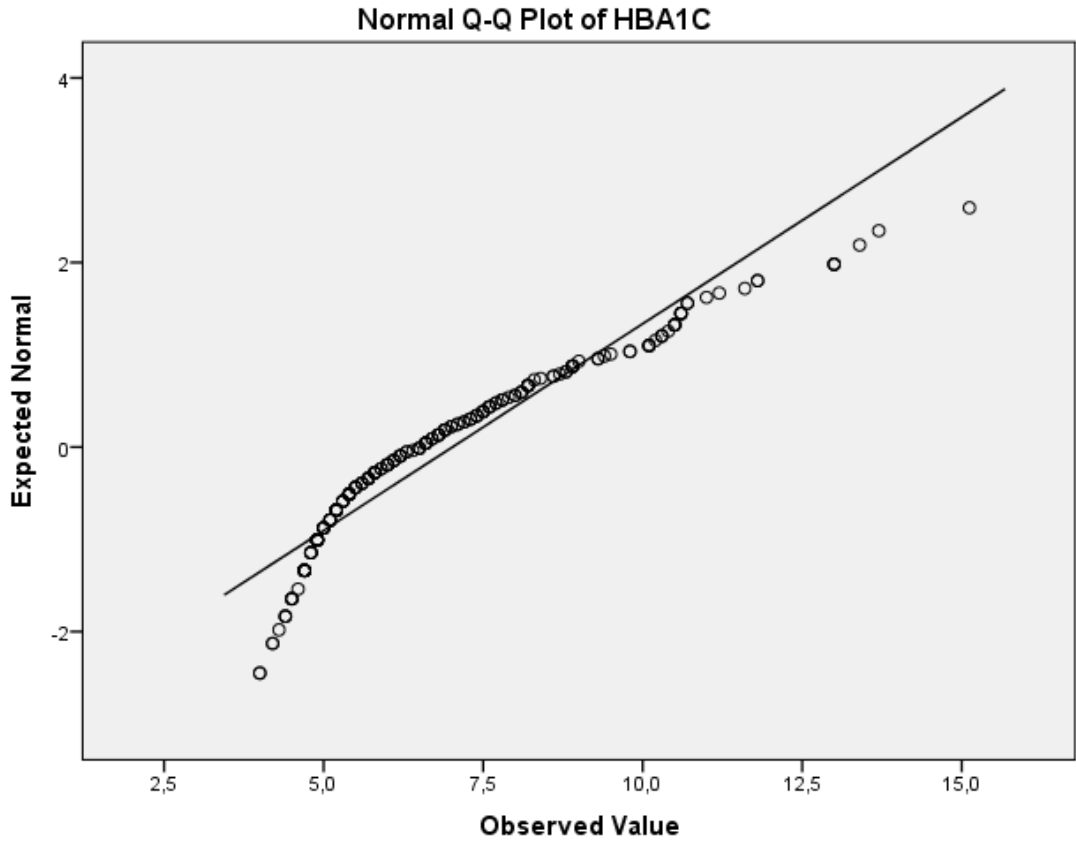
Şekil 7 - Regresyon eğrisine göre tüm gruplarda gözlemlenen magnezyum değerlerinin dağılımı

Shapiro-Wilk testine göre magnezyum değerlerinin dağılımı istatistiksel açıdan normaldir(Tablo 13).

Tablo 13 - Shapiro-Wilk testine göre magnezyum değişkeninin normal dağılımı.

Normallik testi

	Shapiro-Wilk		
	İstatistik	Serbestlik derecesi	Anlamlılık
Mg	0,990	209	0,139



Şekil 9 - Regresyon eğrisine göre tüm gruplarda gözlemlenen HbA1c değerlerinin dağılımı

Basıklık ve Çarpıklık değerlerine göre HbA1c düzeylerinin dağılımı +1,5 ile -1,5 arası olması dolayısı ile (107) istatistiksel açıdan normaldir(Tablo 14).

Tablo 14 - Basıklık ve Çarpıklık değerlerine göre HbA1c değişkeninin normal dağılımı

Tanımlayıcı İstatistikler

		İstatistik	Std. Sapma
HbA1c	Çarpıklık (Skewness)	1,030	0,168
	Basıklık(Kurtosis)	0,642	0,335

Tablo 15 – Hasta ve kontrol gruplarının Mg düzeyleri açısından karşılaştırılması

Parametreler	Hasta Grubu (n:152) ORT±SS	Kontrol Grubu (n:57) ORT±SS	P Değeri
Magnezyum (mg/dL)	1,952697 ± 0,2080594	2,137544 ± 0,1517314	<0,01

Magnezyum düzeyleri yönünden yapılan istatistiksel analizde hasta grubunun magnezyum düzeyi $1,952697 \pm 0,2080594$ SS mg/dL ve kontrol grubunun magnezyum düzeyi $2,137544 \pm 0,1517314$ SS mg/dL olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,01$) (tablo 15).

Tablo 16 – HbA1c düzeyine (cut-off değeri 6,5) göre ayrılan grupların Mg düzeyleri açısından karşılaştırılması

Parametreler	HbA1c<6,5 (n:45) ORT±SS	HbA1c≥6,5 (n:107) ORT±SS	P Değeri
Magnezyum (mg/dL)	2,070222 ± 0,1778724	1,903271 ± 0,2005077	<0,01

Magnezyum düzeyleri yönünden yapılan istatistiksel analizde HbA1c <%6,5 olan hasta grubunun magnezyum düzeyi $2,070222 \pm 0,1778724$ SS mg/dL ve HbA1c ≥%6,5 olan hasta grubunun magnezyum düzeyi $1,903271 \pm 0,2005077$ SS mg/dL olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,01$) (tablo 16).

Spearman ve Pearson korelasyon katsayısı ölçümlerine göre de tüm gruplardaki magnezyum ve HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak $p < 0,01$ düzeyinde anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır.

Tablo 17 – HbA1c (cut-off değeri 6,5) ile magnezyum (cut-off değeri 1,6) düzeylerine göre hasta sayıları ve oranlarının ki-kare testi ile karşılaştırılması

Gruplar			Magnezyum (mg/dL)		Toplam
			<1,6	≥1,6	
HbA1c	HbA1c<6,5	Sayı	1	44	45
		%	2,2	97,8	100,0
	HbA1c≥6,5	Sayı	7	100	107
		%	6,5	93,5	100,0
	Kontrol grubu	Sayı	0	57	57
		%	0,0	100,0	100,0
Toplam	Sayı	8	201	209	
	%	3,8	96,2	100,0	

Kontrol grubunda %0, hasta grubunda ise (152’de 8 vaka) %5,26 oranında hipomagnezemi (Mg<1,6 mg / dL) saptanmıştır. HbA1c düzeyine göre iki farklı gruba ayrılan hastalardan, HbA1c <%6,5 olan hasta grubunda %2,2 ve HbA1c ≥%6,5 olan hasta grubunda %6,5 oranında hipomagnezemi görülmüştür. Gruplar arasındaki bu fark, Pearson ki-kare testine göre p=0,094 p(>0,05) ile anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmaya katılan sağlıklı ve hasta toplam 84 erkek ve 125 dişi arasında, hipomagnezemi saptanan tüm tip 2 diyabetli hasta vakalarının (toplam 8 vaka) dişi olması dikkat çekmiştir.

Tablo 18 – Oral antidiyabetik(OAD), OAD+insülin kombinasyonu, tek başına insülin kullanan hastalar ile herhangi bir ilaç kullanmayan kontrol grubunun, magnezyum (cut-off değeri 1,6) düzeylerine göre ki-kare testi ile karşılaştırılması

			Magnezyum (mg/dL)		Toplam
			<1,6	≥1,6	
İLAÇ	İlaç kullanmayan	Sayı	0	57	57
		%	0,0	100,0	100,0
OAD		Sayı	3	113	116
		%	2,6	97,4	100,0
OAD+İNSÜLİN		Sayı	2	19	21
		%	9,5	90,5	100,0
İNSÜLİN		Sayı	3	12	15
		%	20,0	80,0	100,0
Toplam		Sayı	8	201	209
		%	3,8	96,2	100,0

Pearson ki-kare testine göre $p=0,002$ ile, $p<0,01$ düzeyinde kullanılan ilaca göre magnezyum düzeyleri arasındaki fark anlamlı saptanmıştır. En yüksek olarak, tek başına insülin kullanan grupta 15’te 3 vaka ile %20 oranında hipomagnezemi saptanmış olup, bunu 19’da 2 vaka ve %9,5 oran ile kombine OAD+insülin kullanan hastalar takip etmiştir. Sadece OAD kullanan hastalarda ise 113’te 3 vaka ile %2,6 oranında hipomagnezemi bulunmuştur. İlaç kullanmayan kontrol grubunda hipomagnezemi saptanmamıştır. Tek başına insülin kullanan 15 hastanın sadece birinde HbA1c %6,5 altında, 14’ünde ise HbA1c %6,5 ve üzeri olup, ortalama HbA1c $9,466667 \pm 2,288376$ SS şeklindedir.

5. TARTIŞMA

T2DM'de hipomagnezemi prevalansını % 14-48 arasında değişen oranlarda, sağlıklı kontrol denekleri arasında ise % 2,5-15 arasında gösteren (5) yayınlar yanı sıra, tip 2 diyabetin 55 yaşın üstündeki kişilerde magnezyum düşüklüğü bakımından diğer faktörlerden bağımsız şekilde risk oluşturduğunu destekleyen çalışmalar(106), özellikle hastalık kontrol altına alındığında ve kontrol altına alınamadığında magnezyum durumunu değerlendirme lüzumu doğurmuştur. Bu amaçla, metabolik durumu gösteren diğer parametrelerin yanı sıra, diyabetin uzun süreli takibinde en çok kullanılan test konumundaki HbA1c ile; magnezyum durumunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem olan total serum magnezyum ölçümleri yapılmış ve istatistiksel yöntemlerle kıyaslanmıştır. Çalışmamızda; hasta grubunu, diyabet kılavuzlarınca tüm yaş gruplarında diyabetin kontrol altında olduğunu gösterdiği kabul edilen $HbA1c < \%6,5$ ile $HbA1c \geq \%6,5$ olanlar şeklinde ikiye ayırarak kan şekeri regülasyonunun ilgili parametreler üzerine etkisini saptamaya çalıştık.

Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda diğer derlemelerde % 14 ile % 48 arasında görülen hipomagnezeminin ($< 1,6$ mg / dL) çalışmamızda 152'de 8 hasta ile %5,26 gibi düşük bir oranda görülmeye ve kontrol gruplarında % 2,5 ile % 15 arasında saptanan hipomagnezemi vakalarının 57 kişilik kontrol grubumuzda hiç saptanmamasının sebebinin, çalışmamızda ek hastalıkları bulunan ve magnezyum düşürücü ilaç kullanan bireylerin çalışmadan dışlanması olduğu kanaatindeyiz. Hipomagnezemi sebeplerinden sadece biri olmayan, çok sayıda etyolojik faktörün bir arada bulunduğu hastalarda magnezyum düşüklüğü görülmeye daha olasılık dahilinde değerlendirilebilir.

Öngörülen miktarlarda hipomagnezemi saptanmamasına rağmen; yapılan korelasyon analizlerinde hasta grubunun magnezyum düzeyinin (ortalama $1,952697 \pm 0,2080594$ SS mg/dL), kontrol grubunun magnezyum düzeyinine göre (ortalama $2,137544 \pm 0,1517314$ SS mg/dL) ortalamasının bariz bir şekilde düşük

olması ve bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı bulunması; yine HbA1c <%6,5 olan hasta grubunun magnezyum düzeyinin (ortalama $2,070222 \pm 0,1778724$ SS mg/dL), HbA1c \geq %6,5 olan hasta grubunun magnezyum düzeyine (ortalama $1,903271 \pm 0,2005077$ SS mg/dL) göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmış şekilde daha yüksek olması, hipomagnezemi ile tip 2 diyabetes mellitus arasındaki ilişkiye dair teorileri doğrulayıcı kanaat oluşturmaktadır.

Hipomagnezemi saptanan toplam sekiz hastanın tamamının kadın cinsiyet grubunda yer alması, kadın cinsiyette erkeklere oranla hipomagnezeminin daha sık görüldüğüne dair yayınları(108) destekler niteliktedir. Buna sebep olarak, diyetle yetersiz alım, hormonal düzensizlikler, fiziksel aktivite azlığı, vücut kitle indeksi farklılıkları ve özellikle de ilerleyen yaş ile postmenopozal osteoporoz riskindeki artışın etkileri üzerine tartışılmaktadır(114,115,116).

Tek başına insülin kullanan grupta 15'te 3 vaka ile %20 oranında hipomagnezemi saptanması, bunu 19'da 2 vaka ve %9,5 oran ile kombine OAD+insülin kullanan hastaların takip etmesi, sadece OAD kullanan hastalarda ise 113'te 3 vaka ile %2,6 oranında hipoglisemi saptanması ve bu farkların Pearson ki-kare testine göre $p=0,002$ ile, $p<0,01$ düzeyinde anlamlı bulunması, kullanılan ilaca bağlı olarak magnezyum düzeylerinin etkilenebileceğini düşündürmekle beraber; diyabetin her aşamasında kullanılabileceği ADA kılavuzlarında önerilen insülin tedavilerinin, ülkemizde daha çok regülasyon sağlanamamış veya komplikasyon gelişen hastalarda başlanmış olması, daha çok vakayla ve geniş parametrelerle yapılacak çalışmaları gerektirmektedir. Nitekim, çalışmamızda sadece insülin kullanan 15 hastanın 14'ünde HbA1c % 6,5 ve üzeri olup, ortalama HbA1c ise % $9,466667 \pm 2,288376$ SS ile oldukça yüksektir.

Magnezyum durumun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler arasından sadece total serum magnezyum düzeylerinin kullanılması, çalışmamızın zayıf bir yönüdür. İyonize magnezyum, eritrosit ve lökosit magnezyum düzeylerinin ölçümleri, kas biyopsileri ve spektrofotometrik ölçümlerle, doku düzeyinde

magnezyum eksikliği ve etkileri üzerine yapılacak derinlemesine çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tip 2 diyabetli hastaların bulunduğu grup ile kontrol grubu kıyaslandığında HbA1c, Magnezyum, Açlık Glukozu, HOMA-IR, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol ve Açlık İnsülin değerlerinin anlamlı olarak farklı bulunması, metabolik sendrom ile düşük magnezyum düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren önceki çalışmaları(109,110) destekleyici niteliktedir. Yine $HbA1c \geq 6,5$ olan hastalarda, $HbA1c < 6,5$ olanlara nazaran HbA1c, Açlık Glukozu, HOMA-IR değerleri ile beraber total serum magnezyum ölçümlerinin de istatistiksel olarak değişiklik göstermesi, tip 2 diyabetin kontrolünün bozulmasının bir göstergesi olarak magnezyum düşüklüğüne karşı dikkat edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Hasta sayısının az olması ve diyabetin makrovasüler ve mikrovasküler komplikasyonları açısından tarama ve karşılaştırma verilerinin yokluğu, ayrıca OAD, OAD+insülin ve insülin şeklinde ana hatlarıyla gruplandırılan ilaçların; metformin, sulfonilüreler, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, glukagon benzeri peptid 1 analogları, glinidler, alfa-glukozidaz inhibitörleri gibi OAD alt sınıfları ve aspart insülin, NPH insülin, glargin insülin, detemir insülin, hazır karışım insülin (Örneğin: Regüler + NPH) gibi insülin tipleri açısından sınıflandırılmamış olması, çalışmanın eksik yönlerinden biridir. Bu faktörleri içine alan, daha çok sayıda vaka içeren, geniş boyutlu çalışmalar, hipomagnezemik hastalarda diyabetin tedavisinde seçilecek rejim için karar vermeyi etkileyebilir.

Magnezyum tabletleri kullanımı ile diyabet riskinin azaltıldığını savunan makaleler mevcuttur(111). Magnezyum takviyesi ile diyabetin bozulmuş regülasyonunun yeniden sağlanarak, kullanılan antidiyabetik ilaç dozlarında azalma sağlanabileceğine(112) ve magnezyumun insülin duyarlılığını artırarak, metabolik kontrolü iyileştirdiğine(113) dair çalışmalar yapılmıştır. Çalışmamızda magnezyum takviyesinin, tip 2 diyabet üzerine olası etkileri yönünden herhangi bir inceleme yapılamamış olması, çalışmanın bir diğer zayıf yönüdür.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Hipomagnezemi, tip 2 diyabetes mellitus hastalarında sağlıklı kontrol deneklerine göre daha yaygındır ve HbA1c değerlerinden yola çıkarak bakılan diyabetin regülasyon durumuna göre kontrol altına alınamayan T2DM hastalarında, kontrol altına alınanlara kıyasla daha düşük magnezyum seviyeleri bulunur. Bu bulgular; tip 2 diyabetes mellitus ile magnezyum düşüklüğü arasındaki kısır döngüye dair teorileri doğrulamasının yanı sıra, serum magnezyum seviyelerinde düşüş saptandığında kan şekeri regülasyonunun bozulmuş olabileceğine dair uyarıcı nitelik taşıması yönüyle ve de bu duruma yönelik tedavi stratejilerini yeniden gözden geçirme konusunda uyarıcı bir faktör olarak, diyabetik hastalarda magnezyum düzeyi izlemenin önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda laboratuvar olarak belirgin hipomagnezemi (<1,6 mg / dL) ile tip 2 diyabet ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. Bununla beraber, serum total magnezyum düzeyi dışında, magnezyum durumunun değerlendirilmesinde kullanılan hücresel ve doku düzeyinde yapılacak ölçümlerle bu ilişki yeniden değerlendirilmeye muhtaçtır.

Tip 2 diyabetle beraber çok sayıda hipomagnezemi etyolojisinden bir ya da birkaçını bulduran hastalarda magnezyum düşüklüğünün değerlendirilmesi ile tip 2 diyabet açısından multipl risk faktörleri taşıyan bireylerin magnezyum düzeyleri açısından takip edilmesine dayanan ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Magnezyum tedavisinin diyabetin regülasyonunu iyileştirdiğine dair makaleler bulunmakla beraber, T2DM'li hastalarda magnezyum tedavisinin gerekli olup olmadığını, gerekliyse hangi dozda ve ne kadar süre ile kullanılması gerektiğini belirlemek için daha fazla sayıda vakada ve çok daha uzun süreli, diyabetin komplikasyonları açısından da düzenli aralıklarla sürekli kontrolün yapıldığı takip çalışmaları gerekmektedir. İlaç takviyesi olmadan, yaş grupları ve cinsiyete göre

günlük önerilen dozlarda magnezyum alımını sağlayacak kişiselleştirilmiş diyet listeleri ile tip 2 diyabetin kan şekeri regülasyonuna katkı sağlanıp sağlanamayacağı, bir başka araştırma konusu olabilir. Yine, tip 2 diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarından koruyucu etkisi üzerine magnezyum tedavisinin olası olumlu sonuçlarına dair çalışmalar önerilir.

Kullanılan oral antidiyabetik ilaçların ve uygulanan insülin tedavilerinin hipomagnezemiden koruyucu özellikleri açısından tek başlarına ve kombinasyon şeklinde değerlendirileceği randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak yürütülecek geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



KAYNAKLAR

1. Bergman, Michael. "Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus." *Endocrine* 43.3 (2013): 504-513.
2. Olokoba, Abdulfatai B., Olusegun A. Obateru, and Lateefat B. Olokoba. "Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends." *Oman medical journal* 27.4 (2012): 269.
3. Martin, Helen Eastman, and Maxine Wertman. "Serum potassium, magnesium, and calcium levels in diabetic acidosis." *The Journal of clinical investigation* 26.2 (1947): 217-228.
4. Chaudhary, Dharam P., Rajeshwar Sharma, and Devi D. Bansal. "Implications of magnesium deficiency in type 2 diabetes: a review." *Biological trace element research* 134.2 (2010): 119-129.
5. Pham, P. C. T., Pham, P. M. T., Pham, S. V., Miller, J. M., & Pham, P. T. T. (2007). Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 2(2), 366-373.
6. Pham, P. C., Pham, P. M., Pham, P. A., Pham, S. V., Pham, H. V., Miller, J. M., ... & Pham, P. T. T. (2005). Lower serum magnesium levels are associated with more rapid decline of renal function in patients with diabetes mellitus type 2. *Clinical nephrology*, 63(6).
7. Dong, J. Y., Xun, P., He, K., & Qin, L. Q. (2011). Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes care*, 34(9), 2116-2122.
8. Guerrero-Romero, F., Simental-Mendía, L. E., Hernández-Ronquillo, G., & Rodríguez-Morán, M. (2015). Oral magnesium supplementation improves glycaemic status in subjects with prediabetes and hypomagnesaemia: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes & metabolism*, 41(3), 202-207.

9. Rodríguez-Morán, M., Mendía, L. E. S., Galván, G. Z., & Guerrero-Romero, F. (2012). The role of magnesium in type 2 diabetes: a brief based-clinical review. *Magnesium research*, 24(4), 156-162.
10. De Baaij, Jeroen HF, Joost GJ Hoenderop, and René JM Bindels. "Magnesium in man: implications for health and disease." *Physiological reviews* 95.1 (2015): 1-46.
11. Tosiello, Lorraine. "Hypomagnesemia and diabetes mellitus." *Arch Intern Med* 156.11 (1996): 1143-1148.
12. de Valk, Harold W. "Magnesium in diabetes mellitus." *The Netherlands journal of medicine* 54.4 (1999): 139-146.
13. Guyton, Arthur C., and E. John. "Hall, Textbook of medical physiology." *Elsevier Inc* 1600 (2000): 19103-2899.
14. Centers for Disease Control and Prevention. "National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2010." http://www.caldabetes.org/content_display.cfm?FontSize=normal&contentID=562&CategoriesID=31 (2011).
15. Guariguata, L., Whiting, D. R., Hambleton, I., Beagley, J., Linnenkamp, U., & Shaw, J. E. (2014). Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes research and clinical practice*, 103(2), 137-149.
16. Zimmet, Paul, K. G. M. M. Alberti, and Jonathan Shaw. "Global and societal implications of the diabetes epidemic." *Nature* 414.6865 (2001): 782.
17. Green, Anders, Niels Christian Hirsch, and Stig Krøger Pramming. "The changing world demography of type 2 diabetes." *Diabetes/metabolism research and reviews* 19.1 (2003): 3-7.
18. Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., ... & Karsidag, K. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*, 25(9), 1551-1556.
19. Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., ... & Makaroff, L. E. (2017). IDF Diabetes Atlas:

- Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*, 128, 40-50.
20. Goldman, Lee, and Dennis Arthur Ausiello, eds. *Cecil medicine*. Vol. 702. Philadelphia^ ePA PA: Saunders Elsevier, 2008.; 237: 1489-1499
 21. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2017; sayfa 22.
 22. Cordell, Heather J., and John A. Todd. "Multifactorial inheritance in type 1 diabetes." *Trends in Genetics* 11.12 (1995): 499-504.
 23. Fajans SS. Diabetes Mellitus: Classification and testing procedures, in: DE Groot LJ(ed). Endokrinoloji WB Saunders. 1996:1346
 24. Aguilera, E., Casamitjana, R., Ercilla, G., Oriola, J., Gomis, R., & Conget, I. (2004). Adult-onset atypical (type 1) diabetes: additional insights and differences with type 1A diabetes in a European Mediterranean population. *Diabetes Care*, 27(5), 1108-1114.
 25. Tsiavou, A., Hatziagelaki, E., Chaidaroglou, A., Manginas, A., Koniavitou, K., Degiannis, D., & Raptis, S. A. (2004). TNF- α , TGF- β 1, IL-10, IL-6, gene polymorphisms in latent autoimmune diabetes of adults (LADA) and type 2 diabetes mellitus. *Journal of clinical immunology*, 24(6), 591-599.
 26. Dinççağ, Nevin. "Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum." *İç Hastalıkları Dergisi* 18.4 (2011): 181-223.
 27. Stumvoll, Michael, Barry J. Goldstein, and Timon W. van Haeften. "Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy." *The Lancet* 365.9467 (2005): 1333-1346.
 28. Kahn, S. E. "The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes." *Diabetologia* 46.1 (2003): 3-19.
 29. Marathe, Payal H., Helen X. Gao, and Kelly L. Close. "American Diabetes Association standards of medical care in diabetes 2017." *Journal of diabetes* 9.4 (2017): 320-324.
 30. Buchanan, T. A., Xiang, A. H., Peters, R. K., Kjos, S. L., Marroquin, A., Goico, J., ... & Azen, S. P. (2002). Preservation of pancreatic β -cell function

- and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*, 51(9), 2796-2803.
31. De Galan, B. E., and J. B. L. Hoekstra. "Glucose counterregulation in type 2 diabetes mellitus." *Diabetic medicine* 18.7 (2001): 519-527.
 32. Kaaja, Risto, and Tapani Rönnemaa. "Gestational diabetes: pathogenesis and consequences to mother and offspring." *The review of diabetic studies: RDS* 5.4 (2008): 194.
 33. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2017; sayfa 28,29.
 34. Goldman, Lee, and Andrew Schafer. "Goldman-Cecil Medicine, 25th Edition", 2017; 229: 1527-1548
 35. Coustan, Donald R., and Joseph Imarah. "Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery, and birth trauma." *American journal of obstetrics and gynecology* 150.7 (1984): 836-842.
 36. Rowan, J. A., Hague, W. M., Gao, W., Battin, M. R., & Moore, M. P. (2008). Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *New England Journal of Medicine*, 358(19), 2003-2015.
 37. American Diabetes Association "Standards of medical care in diabetes - 2017." (2017): s13.
 38. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2017; sayfa 16.
 39. Arslan M, Ayvaz C, Gedik O, Başkal N, Sözen T , İliçin G, Biberoglu K, Süleyman G, Ünal S. "İç Hastalıkları" 2. Baskı. Güneş Kitabevi, Ankara. 2003; 2279-2232
 40. Morris, D. H., Khunti, K., Achana, F., Srinivasan, B., Gray, L. J., Davies, M. J., & Webb, D. (2013). Progression rates from HbA1c 6.0–6.4% and other prediabetes definitions to type 2 diabetes: a meta-analysis.
 41. Kuwa, K., Nakayama, T., Hoshino, T., & Tominaga, M. (2001). Relationships of glucose concentrations in capillary whole blood, venous whole blood and venous plasma. *Clinica Chimica Acta*, 307(1-2), 187-192.

42. Schober, E., Rami, B., Grabert, M., Thon, A., Kapellen, T., Reinehr, T., & Holl, R. W. (2009). Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: Experience from a large multicentre database. *Diabetic Medicine*, 26(5), 466-473..
43. Fajans, Stefan S., and Graeme I. Bell. "MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making." *Diabetes care* 34.8 (2011): 1878-1884.
44. McDonald, T. J., Shields, B. M., Lawry, J., Owen, K. R., Gloyn, A. L., Ellard, S., & Hattersley, A. T. (2011). High-sensitivity CRP discriminates HNF1A-MODY from other subtypes of diabetes. *Diabetes care*, 34(8), 1860-1862.
45. Tahara, Yasuhiro, and Kenji Shima. "Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level." *Diabetes care* 18.4 (1995): 440-447.
46. Hussain, K. K., Moon, J. M., Park, D. S., & Shim, Y. B. (2017). Electrochemical Detection of Hemoglobin: A Review. *Electroanalysis*.: 2190-2199
47. Thom, C. S., Dickson, C. F., Gell, D. A., & Weiss, M. J. (2013). Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 3(3), a011858.
48. Allen, Barry W., Jonathan S. Stamler, and Claude A. Piantadosi. "Hemoglobin, nitric oxide and molecular mechanisms of hypoxic vasodilation." *Trends in molecular medicine* 15.10 (2009): 452-460.
49. Kennedy, L., and J. W. Baynes. "Non-enzymatic glycosylation and the chronic complications of diabetes: an overview." *Diabetologia* 26.2 (1984): 93-98.
50. Bookchin, Robert M., and Paul M. Gallop. "Structure of hemoglobin A1c: nature of the N-terminal β chain blocking group." *Biochemical and biophysical research communications* 32.1 (1968): 86-93.

51. Burtis, Carl A., Edward R. Ashwood, and David E. Bruns. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book*. Elsevier Health Sciences, 2012.: Section IV, Analytes, Chapter 25, Carbohydrates, 881.
52. Bunn, H. Franklin. "Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients." *Diabetes* 30.7 (1981): 613-617.
53. Hinzmann, Rolf, Christof Schlaeger, and Cam Tuan Tran. "What do we need beyond hemoglobin A1c to get the complete picture of glycemia in people with diabetes?." *International journal of medical sciences* 9.8 (2012): 665.
54. Ford, E. S., Cowie, C. C., Li, C., Handelsman, Y., & Bloomgarden, Z. T. (2011). Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA1c among adults in the US. *Journal of diabetes*, 3(1), 67-73.
55. Başkal N. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması. İçinde; Koloğlu. Endokrinoloji Temel ve Klinik; Prof Dr. Gürbüz Erdoğan (Editör)., MN Medikal and Nobel. Ankara. 2005: 342-348.
56. American Diabetes Association. (2017). Standards of medical care in diabetes—2017 abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes*, 35(1), s48.
57. Little, Randie R., and David B. Sacks. "HbA1c: how do we measure it and what does it mean?." *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 16.2 (2009): 113-118.
58. Nathan, D. M., Kuenen, J., Borg, R., Zheng, H., Schoenfeld, D., & Heine, R. J. (2008). Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes care*, 31(8), 1473-1478.
59. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2017; sayfa 46.
60. Bonora, E., Formentini, G., Calcaterra, F., Lombardi, S., Marini, F., Zenari, L., ... & Cacciatori, V. (2002). HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes care*, 25(7), 1135-1141.

61. Murff, H. J., and R. Villegas. "Dietary Calcium and Magnesium and the Risk of Type 2 Diabetes." *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes*. 2013. 173-182.
62. Musso, Carlos G. "Magnesium metabolism in health and disease." *International urology and nephrology* 41.2 (2009): 357-362.
63. Swaminathan, R. "Magnesium metabolism and its disorders." *The Clinical Biochemist Reviews* 24.2 (2003): 47.
64. Fadeev, I. V., Shvorneva, L. I., Barinov, S. M., & Orlovskii, V. P. (2003). Synthesis and structure of magnesium-substituted hydroxyapatite. *Inorganic Materials*, 39(9), 947-950.
65. Elin, Ronald J. "Magnesium metabolism in health and disease." *Disease-a-month* 34.4 (1988): 166-218.
66. Bilezikian, John P., Lawrence G. Raisz, and T. John Martin, eds. *Principles of bone biology*. Academic Press, 2008.; Chapter 24: 487-515.
67. Jahnen-Dechent, Wilhelm, and Markus Ketteler. "Magnesium basics." *Clinical kidney journal* 5.Suppl_1 (2012): i3-i14.
68. Shils, Maurice Edward, and Moshe Shike, eds. *Modern nutrition in health and disease*. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.; Chapter 11: 223-248.
69. Fine, K. D., Santa Ana, C. A., Porter, J. L., & Fordtran, J. S. (1991). Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *The Journal of clinical investigation*, 88(2), 396-402.
70. Barbagallo, Mario, Mario Belvedere, and Ligia J. Dominguez. "Magnesium homeostasis and aging." *Magnesium Research* 22.4 (2009): 235-246.
71. Quamme, Gary A. "Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems." *Kidney international* 52.5 (1997): 1180-1195.
72. Wu, Joyce, and Andrew Carter. "Magnesium: the forgotten electrolyte." *Australian Prescriber* 30.4 (2007): 102-5.
73. Elin, R. J. "Determination of serum magnesium concentration by clinical laboratories." *Magnesium and trace elements* 10.2-4 (1991): 60-66.
74. Maj-Zurawska, M., Hulanicki, A., Drygieniec, D., Pertkiewicz, M., Krokowski, M., Zebrowski, A., & Lewenstam, A. (1993). Ionized and total

- magnesium level in blood serum and plasma of healthy and III adults. *Electroanalysis*, 5(9-10), 713-717.
- 75.** Altura, B. T., Memon, Z. I., Zhang, A., Cheng, T. P. O., Silverman, R., Cracco, R. Q., & Altura, B. M. (1997). Low levels of serum ionized magnesium are found in patients early after stroke which result in rapid elevation in cytosolic free calcium and spasm in cerebral vascular muscle cells. *Neuroscience letters*, 230(1), 37-40.
- 76.** Jiang, Ling, and Xi-An Mao. "NMR evidence for Mg (II) binding to N1 of ATP." *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 57.8 (2001): 1711-1716.
- 77.** Cohen, L., and A. Laor. "Correlation between bone magnesium concentration and magnesium retention in the intravenous magnesium load test." *Magnesium research* 3.4 (1990): 271-274.
- 78.** Gommers, L. M., Hoenderop, J. G., Bindels, R. J., & de Baaij, J. H. (2016). Hypomagnesemia in type 2 diabetes: a vicious circle?. *Diabetes*, 65(1), 3-13.
- 79.** Durlach, J., and Y. Rayssiguier. "Données nouvelles sur les relations entre magnésium et hydrates de carbone. I: Données physiologiques." *Magnesium* 2.4-6 (1983): 174-191.
- 80.** Limaye, C. S., Londhey, V. A., Nadkart, M. Y., & Borges, N. E. (2011). Hypomagnesemia in critically ill medical patients. *J Assoc Physicians India*, 59(1), 19-22.
- 81.** Eibl, N. L., Kopp, H. P., Nowak, H. R., Schnack, C. J., Hopmeier, P. G., & Scherthaner, G. (1995). Hypomagnesemia in type II diabetes: effect of a 3-month replacement therapy. *Diabetes Care*, 18(2), 188-192.
- 82.** Hruby, A., Ngwa, J. S., Renström, F., Wojczynski, M. K., Ganna, A., Hallmans, G., ... & Lemaitre, R. N. (2013). Higher Magnesium Intake Is Associated with Lower Fasting Glucose and Insulin, with No Evidence of Interaction with Select Genetic Loci, in a Meta-Analysis of 15 CHARGE Consortium Studies1-. *The Journal of nutrition*, 143(3), 345-353.
- 83.** Aikawa, J. K. "Magnesium: Its Biologic Significance. Boca Raton, Fla." (1981).

- 84.** Watson, Ronald Ross, and Victor R. Preedy, eds. *Bioactive food as dietary interventions for diabetes*. Academic Press, 2012.; 17: 173-183
- 85.** Takaya, Junji, Hirohiko Higashino, and Yohnosuke Kobayashi. "Intracellular magnesium and insulin resistance." *Magnesium research* 17.2 (2004): 126-136.
- 86.** Ghose, B., & Ide, S. (2014). Hypomagnesemia and type2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Austin J Nutri Food Sci*, 2(4), 1025.
- 87.** Barbagallo, Mario, and Ligia J. Dominguez. "Magnesium and the cardiometabolic syndrome." *Current Nutrition Reports* 1.2 (2012): 100-108.
- 88.** Chacko, S. A., Sul, J., Song, Y., Li, X., LeBlanc, J., You, Y., ... & Liu, S. (2010). Magnesium supplementation, metabolic and inflammatory markers, and global genomic and proteomic profiling: a randomized, double-blind, controlled, crossover trial in overweight individuals-. *The American journal of clinical nutrition*, 93(2), 463-473.
- 89.** Song, Y., Ridker, P. M., Manson, J. E., Cook, N. R., Buring, J. E., & Liu, S. (2005). Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older US women. *Diabetes care*, 28(6), 1438-1444.
- 90.** Wang, S., Hou, X., Liu, Y., Lu, H., Wei, L., Bao, Y., & Jia, W. (2013). Serum electrolyte levels in relation to macrovascular complications in Chinese patients with diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*, 12(1), 146.
- 91.** Ford, E. S., Li, C., McGuire, L. C., Mokdad, A. H., & Liu, S. (2007). Intake of dietary magnesium and the prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Obesity*, 15(5), 1139-1146.
- 92.** Huang, J. H., Lu, Y. F., Cheng, F. C., Lee, J. N. Y., & Tsai, L. C. (2012). Correlation of magnesium intake with metabolic parameters, depression and physical activity in elderly type 2 diabetes patients: a cross-sectional study. *Nutrition journal*, 11(1), 41.
- 93.** Altura, B. M., Altura, B. T., Carella, A., & Turlapaty, P. D. (1981). Hypomagnesemia and vasoconstriction: possible relationship to etiology of

sudden death ischemic heart disease and hypertensive vascular diseases. *Artery*, 9(3), 212-231.

94. Peters, K. E., Chubb, S. P., Davis, W. A., & Davis, T. M. (2013). The relationship between hypomagnesemia, metformin therapy and cardiovascular disease complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *PloS one*, 8(9), e74355.
95. Agrawal, P., Arora, S., Singh, B., Manamalli, A., & Dolia, P. B. (2011). Association of macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus with serum magnesium levels. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 5(1), 41-44.
96. Dominguez, L. J., Barbagallo, M., Sowers, J. R., & Resnick, L. M. (1998). Magnesium responsiveness to insulin and insulin-like growth factor I in erythrocytes from normotensive and hypertensive subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(12), 4402-4407.
97. Paolisso, Giuseppe, and Mario Barbagallo. "Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium." *American journal of hypertension* 10.3 (1997): 346-355.
98. Kao, W. L., Folsom, A. R., Nieto, F. J., Mo, J. P., Watson, R. L., & Brancati, F. L. (1999). Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Archives of Internal Medicine*, 159(18), 2151-2159.
99. Maier, J. A., Malpuech-Brugère, C., Zimowska, W., Rayssiguier, Y., & Mazur, A. (2004). Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1689(1), 13-21.
100. Sakaguchi, Y., Shoji, T., Hayashi, T., Suzuki, A., Shimizu, M., Mitsumoto, K., ... & Rakugi, H. (2012). Hypomagnesemia in type 2 diabetic nephropathy: a novel predictor of end-stage renal disease. *Diabetes care*, 35(7), 1591-1597.
101. Kundu, D., Osta, M., Mandal, T., Bandyopadhyay, U., Ray, D., & Gautam, D. (2013). Serum magnesium levels in patients with diabetic retinopathy. *Journal of natural science, biology, and medicine*, 4(1), 113.

- 102.** Hatwal, A., Gujral, A. S., Bhatia, R. P. S., Agrawal, J. K., & Bajpai, H. S. (1989). Association of hypomagnesemia with diabetic retinopathy. *Acta ophthalmologica*, 67(6), 714-716.
- 103.** Engelen, W., Bouten, A., De Leeuw, I., & De Block, C. (2000). Are low magnesium levels in type 1 diabetes associated with electromyographical signs of polyneuropathy?. *Magnesium research*, 13(3), 197-203.
- 104.** De Leeuw, I., Engelen, W., De Block, C., & Van Gaal, L. (2004). Long term magnesium supplementation influences favourably the natural evolution of neuropathy in Mg-depleted type 1 diabetic patients (T1dm). *Magnesium research*, 17(2), 109-114.
- 105.** Rodríguez-Morán, Martha, and Fernando Guerrero-Romero. "Low serum magnesium levels and foot ulcers in subjects with type 2 diabetes." *Archives of medical research* 32.4 (2001): 300-303.
- 106.** Liamis, G., Rodenburg, E. M., Hofman, A., Zietse, R., Stricker, B. H., & Hoorn, E. J. (2013). Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *The American journal of medicine*, 126(3), 256-263.
- 107.** Tabachnick, Barbara G., and Linda S. Fidell. *Using multivariate statistics*. Allyn & Bacon/Pearson Education, 2007.
- 108.** Schimatschek, Heimo Franz, and Ratbrecht Rempis. "Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals." *Magnesium research* 14.4 (2001): 283-290.
- 109.** Guerrero-Romero, F., and M. Rodriguez-Moran. "Low serum magnesium levels and metabolic syndrome." *Acta diabetologica* 39.4 (2002): 209-213.
- 110.** Guerrero-Romero, Fernando, and Martha Rodríguez-Morán. "Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome." *Diabetes/metabolism research and reviews* 22.6 (2006): 471-476.
- 111.** Lopez-Ridaura, R., Willett, W. C., Rimm, E. B., Liu, S., Stampfer, M. J., Manson, J. E., & Hu, F. B. (2004). Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes care*, 27(1), 134-140.
- 112.** de Lourdes Lima, M., Cruz, T., Pousada, J. C., Rodrigues, L. E., Barbosa, K., & Canguçu, V. (1998). The effect of magnesium supplementation in

increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes care*, 21(5), 682-686.

113. RODRIGUEZ-MORAN, M. A. R. T. H. A., and Fernando Guerrero-Romero. "Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial." *Diabetes care* 26.4 (2003): 1147-1152.
114. Lopez-Ridaura, R., Willett, W. C., Rimm, E. B., Liu, S., Stampfer, M. J., Manson, J. E., & Hu, F. B. (2004). Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes care*, 27(1), 134-140.
115. Rude, Robert K., and Helen E. Gruber. "Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations." *The Journal of nutritional biochemistry* 15.12 (2004): 710-716.
116. Nielsen, F. H., Milne, D. B., Klevay, L. M., Gallagher, S., & Johnson, L. (2007). Dietary magnesium deficiency induces heart rhythm changes, impairs glucose tolerance, and decreases serum cholesterol in post menopausal women. *Journal of the American College of Nutrition*, 26(2), 121-132.

ÖZGEÇMİŞ

Senan ARSLAN

Kafkas Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Kars

E-posta: senanarslan@yahoo.com

- 1987 : Hatay'ın İskenderun ilçesinde doğdu.
- 2005-2011 : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden mezun oldu.
- 2015-... : Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı ve halen devam etmektedir.