



T.C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP II DİABETES MELLİTÜS HASTALARINDA
MİKROALBUMİNÜRİNİN SERUM ÜRİK ASİT, SERUM
MAGNEZYUM VE ÜRİK ASİT/MAGNEZYUM ORANI İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

GÜLCE TEKİN

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. HACER ŞEN**

BALIKESİR

2024

TEŞEKKÜR

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ana bilim dalı asistanlık eğitimim ve tez sürecimde bilgi, tecrübesi ve desteği ile her zaman yanımda olan başta değerli tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Hacer ŞEN olmak üzere eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Teoman DOĞRU, Doç. Dr. Ömer TOPRAK, Doç. Dr. Mustafa EROĞLU ve Doç. Dr. Süleyman Emre KOÇYİĞİT olmak üzere tüm iç hastalıkları anabilim dalı öğretim üyelerine ve değerli meslek arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatımda her zaman destekleri, sabır ve fedakârlıkları ile yanımda olan sevgili ailem; annem Ayten TEKİN, babam Remzi TEKİN ve kardeşim Sadri TEKİN'e aynı zamanda eğitimimin her aşamasında emeği olan sevgili teyzem Birsen ÇAMOĞLU'na

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Gülce TEKİN

Balıkesir, 2024

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes Mellitus	3
2.1.1. Tanımı.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.1.3.1. Risk Faktörleri	5
2.1.3.1.1. Etnik Köken ve Genetik Yatkınlık.....	5
2.1.3.1.2. Obezite, Düşük Fiziksel Aktivite ve Sağlıksız Beslenme.....	5
2.1.4. Patofizyoloji.....	6
2.1.4.1. İnsülin Direnci	6
2.1.4.2. İnsülin Sekresyonunda Azalma	7
2.1.4.3. İncretin Hormon Yetersizliği	7
2.1.5. Tip 2 Diyabetin tanı kriterleri	7
2.1.6. Tip 2 Diyabetin Komplikasyonları	8
2.1.6.1. Akut Komplikasyonlar	8
2.1.6.1.1. Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperozmolar Hiperglisemik Durum	9
2.1.6.1.2. Laktik Asidoz.....	9
2.1.6.1.3. Hipoglisemi.....	9
2.1.6.2. Kronik Komplikasyonları.....	10
2.1.6.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	10
2.1.6.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	10

2.1.6.2.2.1. Diyabetik Retinopati	10
2.1.6.2.2.2. Diyabetik Nöropati.....	11
2.1.6.2.2.3. Diyabetik Nefropati.....	12
2.1.6.2.2.3.1. Diyabetik Böbrek Hastalığı İçin Risk Faktörleri	14
2.1.6.2.2.3.2. Diyabetik Nefropatide Tanı.....	16
2.2. Magnezyum	17
2.3. Ürik Asit	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Çalışma Tasarımı.....	20
3.2. Çalışma Popülasyonu	20
3.3. İstatistik	21
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	38
5.1. Tartışma.....	38
5.2. Sonuç	43
KAYNAKLAR	44
EKLER	44
Ek 1: Etik Kurul Karar	50

ÖZET

TİP II DİABETES MELLİTÜS HASTALARINDA MİKROALBUMİNÜRİNİN SERUM ÜRİK ASİT, SERUM MAGNEZYUM VE ÜRİK ASİT/MAGNEZYUM ORANI İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Çalışmamızda tip 2 diyabet tanısı ile takipli mikroalbuminirisi olan hastalarda, mikrolabuminürinin serum magnezyum, serum ürik asit ve ürik asit/magnezyum oranı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Balıkesir Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Ocak 2022 – Ağustos 2022 tarihleri arasında İç Hastalıkları ve Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı 125 hasta dahil edilmiştir. Hastalar mikroalbumiri varlığına göre iki gruba ayrılmıştır. Hastalarda serum ürik asit, serum magnezyum düzeyleri ve ürik asit/magnezyum oranları karşılaştırılmıştır. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 22.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda iki grup arasında cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi, boy, ağırlık ve VKİ bakımından istatistik açıdan fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Ek kronik hastalıklardan hipertansiyon ve hiperlipidemi mikroalbuminürisi olan vaka grubunda belirgin olarak sık saptanmıştır ($p<0.05$). Kullanılan ilaçlar karşılaştırıldığında kontrol grubunda metformin kullanımı anlamlı daha fazlaydı ($p<0.05$). Biyokimyasal parametrelerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında serum ürik asit, serum magnezyum dahil diğer tüm parametlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Yine aynı analizde trigliserit ve LDL artışının mikroalbuminüri riskini arttırdığı saptanmıştır ($p<0.05$). Ürik asit /Magnezyum oranındaki bir birimlik artış mikroalbuminüri riskini yüksek düzeyde arttırdığı, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$)

Sonuç: Tip 2 diabetes mellitus tanılı mikroalbuminürisi olan olgularda serum ürik asit, serum magnezyum ve ürik asit/magnezyum oranları arasında ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: *Tip 2 diabetes mellitus, mikroalbuminüri, ürik asit, magnezyum.*

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN MICROALBUMINURIA AND SERUM URIC ACID, SERUM MAGNESIUM, AND URIC ACID/MAGNESIUM RATIO IN TYPE II DIABETES MELLITUS PATIENTS

Objective: In our study, we aimed to investigate the relationship between microalbuminuria and serum magnesium, serum uric acid, and uric acid/magnesium ratio in patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus who were under follow-up for microalbuminuria.

Materials and Methods: Our study included 125 patients diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus who were admitted to the Internal Medicine and Endocrinology and Metabolism Clinic at Balıkesir University Research and Application Hospital between January 2022 and August 2022. Patients were divided into two groups based on the presence of microalbuminuria. Serum uric acid, serum magnesium levels, and uric acid/magnesium ratios were compared among the patients. Statistical analyses were performed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 22.0 program to evaluate the findings obtained in the study.

Findings: In our study, no statistically significant differences were observed between the two groups in terms of gender, age, education level, height, weight, and BMI ($p>0.05$). Among the additional chronic diseases, hypertension and hyperlipidemia were significantly more common in the group with microalbuminuria ($p<0.05$). When comparing the medications used, the use of metformin was significantly higher in the control group ($p<0.05$). In the comparison of biochemical parameters between the two groups, no statistically significant differences were found in serum uric acid, serum magnesium, and all other parameters ($p>0.05$). Logistic regression analysis revealed that weight and BMI increased the risk of microalbuminuria ($p<0.05$). Similarly, an increase in triglycerides and LDL was found to increase the risk of microalbuminuria ($p<0.05$). Although a unit increase in the uric acid/magnesium ratio significantly increased the risk of microalbuminuria, it was not statistically significant (OR: 102390183.9, $p>0.05$). However, it was predicted to be clinically significant.

Conclusion: In cases diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus and microalbuminuria, no relationship was observed between serum uric acid, serum magnesium, and uric acid/magnesium ratios.

Keywords: *Type 2 diabetes mellitus, microalbuminuria, uric acid, magnesium.*



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABH	: Akut Böbrek Hasarı
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ASKVH	: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
DN	: Diyabetik Nefropati
DPN	: Diyabetik Periferik Nöropati
DR	: Diyabetik Retinopati
DSPN	: Diyabetik Distal Simetrik Polinöropati
FF	: Filtrasyon Fraksiyonu
GFB	: Glomerüler Filtrasyon Bariyeri
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HHH	: Hiperozmolar Hiperglisemik Durum
HHNK	: Hiperosmotik Hiperglisemik Nonketotik Durum
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
LA	: Laktik Asidoz
Mg	: Magnezyum
Mİ	: Miyokardiyal Enfarktüs
OS	: Oksidatif Stress
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RPF	: Renal Plazma Akışı
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
UA	: Ürik Asit
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Diyabetik Nefropati Patofizyolojisi.....	14
Şekil 2.2. Diyabetik Nefropati İçin Tanı Kriterleri.....	17



TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Amerikan Diyabet Derneği Diyabet Tanısı İçin Kriterler	8
Tablo 2.3. Diyabetik Nefropati İçin Tanı Kriterleri	16
Tablo 4.1. Katılımcıların Demografik Ve Antropometrik Özellikleri	25
Tablo 4.2. Katılımcıların Hastalık İle İlgili Parametreleri Arasındaki İlişki	26
Tablo 4.3. Katılımcıların Biyokimyasal Bulgularının İncelenmesi	29
Tablo 4.4. Katılımcıların Referans Değerlerine Göre Ürik Asit ve Magnezyum Değerlerinin İncelenmesi	30
Tablo 4.5. Katılımcıların Kronik Hastalık Durumu ve Ürik Asit, Mg, Ürik Asit/ Mg İlişkisinin İncelenmesi	32
Tablo 4.6. Katılımcıların Kullandıkları İlaçlar ve Ürik Asit, Mg, Ürik Asit/ Mg İlişkisinin İncelenmesi	34
Tablo 4.7. Bazı Risk Faktörleri ve Hastalık Oluşum Riski.....	36

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) dünya çapında salgın boyutlarına ulaşan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre dünyada yaklaşık 530 milyon diyabetli var. 2045 yılında dünyada 629 milyon diyabet hastası olacağı tahmin edilmektedir (1). Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), DM'nin en sık görülen şeklidir. T2DM, gelişmekte olan ülkelerin %80'ini etkileyen, dünya çapındaki yetişkinlerin %5,9'unu etkileyen, temelde insülin direnci ve beta hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir (2).

Diyabetik nefropati (DN) dünya çapında hızla artmakta ve majör mikrovasküler komplikasyonlardan biri olarak kabul edilmektedir. Proteinüri ile karakterize nefropati, DM'nin en ciddi uzun vadeli komplikasyonlarından biridir. DN, ayrıca dünya çapında diyaliz merkezlerinin ana iş yükünü oluşturan kronik böbrek hastalıklarının ve son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedenidir (3). Çalışmalar uzun yıllardan beri DN'nin ilerlemesini yavaşlatmanın ve hasta sonuçlarını iyileştirmenin potansiyel terapötik yollarını araştırmaktadır (4). Birçok fizyolojik süreçte yer alan önemli bir mineral olan magnezyum (Mg), DN'nin gelişimi ve ilerlemesindeki potansiyel koruyucu işlevi nedeniyle son zamanlarda büyük ilgi görmüştür (5).

Mg, birçok gıdada doğal olarak bulunan son derece önemli bir mineraldir. Normal sinir ve kas fonksiyonu, kardiyak uyarılabilirlik ve insülin metabolizması dahil olmak üzere vücudun fizyolojik aktivitelerinde önemli roller oynar (6).

İnsan pürin metabolizmasının yan ürünü olan ürik asit (UA), sadece gut hastalığına neden olmakla kalmaz aynı zamanda DM, kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği, hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler mortalite gelişimine de neden olur. Hiperürisemi, aterosklerozun gelişiminde ve ilerlemesinde önemli faktörler olan endotel disfonksiyonu ve oksidatif

hasar ile ilişkilendirilmiştir, birçok çalışma bu özellikleri ile UA'nın DN ile yakından ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (7).

Çalışmamızda T2DM hastaların mikroalbuminürinin serum Mg, serum UA ve UA/Mg oranı ile ilişkisini incelemeyi amaçladı



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanımı

DM, mutlak ya da kısmen insülin eksikliği veya dokularda insülin etkisinin azalması nedeni ile ortaya çıkan yüksek glukoz seviyesi ve multisistem tutulumu ile seyreden geniş spektrumlu ve kronik bir metabolizma bozukluğudur (8). Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre ise diyabet, kan şekerinin yüksek düzeyde olmasıyla karakterize ve zamanla kalbe, damarlara, gözlere, böbreklere ve sinirlere zarar veren kronik, metabolik bir hastalıktır (9). T2DM anormal glukoz homeostazının metabolik bir bozukluğudur. DM vakalarının %90'ından fazlasını, pankreatik adacık β hücreleri tarafından yetersiz insülin sekresyonu, doku insülin direnci ve yetersiz insülin salgılanması ile seyreden T2DM oluşturur (10,11). Hastalığın ilerlemesi insülin sekresyonunun glukoz homeostazisini sürdürememesine neden olur ve bu durum da hiperglisemiye yol açar. T2DM'li hastalar çoğunlukla obezdir veya ağırlıklı olarak karın bölgesinde biriken daha yüksek vücut yağ yüzdesine sahiptir. Artan yağ dokusu, serbest yağ asidi salınımı ve adipokin deregülasyonu dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar mekanizmalar yoluyla insülin rezistansını desteklemektedir.

2.1.2. Epidemiyoloji

IDF'ye göre dünya çapında yaklaşık 530 milyon yetişkinde DM görülmektedir. Dünya çapında prevalansı yaklaşık %10.5 olarak bildirilmektedir. Bu prevalans ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Ülkemizde yapılan TURDEP 2 çalışması verilerine göre erişkin nüfusun %16.5'u diyabettir (12).

Epidemiyolojik veriler, T2DM için geleceğe yönelik toplumların sağlığını olumsuz yönde etkileyeceğini göstermektedir. IDF göre 2022 yılında diyabet 4,2

milyon kişinin ölümüne neden olmuştur. 20 ila 79 yaşları arasındaki 463 milyon yetişkin diyabetle yaşamaktadır. Bu sayının 2045 yılına kadar 700 milyona çıkması beklenmektedir (1).

T2DM tüm diyabet olgularının %98 ini oluşturmaktadır. Diyabet hastası olan kişilerin büyük bir kısmı 40 ila 59 yaşları arasındadır. Hastaların %80'inden fazlası düşük ila orta gelirli bölgelerde yaşamaktadır ve bu da etkili tedavide zorluklar yaratmaktadır.

T2DM'li hastalarda, diyabeti olmayan kişilerle karşılaştırıldığında, T2DM ile ilişkili morbidite ve mortalitenin en büyük nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). T2DM'da tüm nedenlere bağlı ölüm riski %15 daha yüksektir (13, 14).

2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

T2DM etiyolojisi hem genetikten hem de çevreden etkilenir. Genetik faktörler, hareketsiz yaşam ve yüksek kalori alımıyla karakterize edilen bir çevreye maruz kalmanın ardından etkilerini gösterir. T2DM için glisemik genetik varyantlar genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ile tanımlanmıştır. Ancak bunlar toplam özellik varyansının yalnızca %10'unu oluşturur (15). Farklı etnik kökenlere sahip insanlar, hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemi dahil olmak üzere KVH risk faktörlerine yatkınlığı artıran çeşitli spesifik fenotiplere sahip olabilirler (16).

T2DM'nin primer risk faktörleri; obezitedeki küresel artış, sedanter yaşam tarzları, yüksek kalorili diyetler ve insidans- prevalansını dört katına çıkaran nüfusun yaşlanmasıdır (17, 18). T2DM gelişiminde rol oynayan organlar arasında pankreas (β -hücreleri ve α -hücreleri), karaciğer, böbrekler, iskelet kası, beyin, ince bağırsak ve yağ dokusu yer alır (19).

Yeni veriler, adipokin düzensizliğinin, inflamasyonun, bağırsak mikrobiyotasındaki anormalliklerin ve immün düzensizliğin önemli patofizyolojik faktörler olarak ortaya çıktığını göstermektedir (20).

2.1.3.1. Risk Faktörleri

T2DM risk faktörleri, birbirleriyle etkileşime girerek hastalığın yaygınlığına katkıda bulunan genetik, metabolik ve çevresel etmenlerin kombinasyonunu içerir. Değiştirilemeyen risk faktörleri etnik köken ve aile geçmişi/genetik yatkınlık olup, obezite, sedanter yaşam tarzı gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin T2DM'nin gelişiminde daha önemli olduğu bildirilmektedir (21, 22).

2.1.3.1.1. Etnik Köken ve Genetik Yatkınlık

Genetik yatkınlık T2DM gelişme riskinde önemli bir rol oynar. Geçtiğimiz on yılda, çeşitli T2DM genom çapında yapılan çalışmalar, T2DM'nin karmaşık çoklu genetik doğasını göstermiştir. Burada gen lokuslarının çoğu, insülin salınımı üzerindeki birincil etkiler yoluyla T2DM riskini artırır ve insülin etkisini azaltarak etki eder (23, 24, 25). Dimas ve ark. bu varyantları T2DM patofizyolojisindeki potansiyel ara mekanizmaları temelinde gruplandırmışlardır (26). Bu verilere göre, T2DM'nin genetik mimarisi oldukça poligeniktir ve T2DM lokuslarının çoğunu tanımlamak için ek genetik çalışmalara ihtiyaç vardır (27). Duyarlılık lokusları ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler, T2DM'nin eksik kalıtilabilirliğinin temelini oluşturabilmektedir. Dolayısıyla hem gözlemsel çalışmalar hem de klinik çalışmalarla kanıtlandığı gibi, belirli bir genetik varyantın etkisi çevresel faktörler tarafından modüle edilebilir (24).

2.1.3.1.2. Obezite, Düşük Fiziksel Aktivite ve Sağlıksız Beslenme

Obezite (vücut kitle indeksi [VKİ] ≥ 30 kg/m²) T2DM için en güçlü risk faktörüdür ve insülin direnci ile sonuçlanan metabolik anormalliklerle ilişkilidir (28,29). VKİ ile T2DM tanı yaşı arasında ters doğrusal bir ilişki vardır (30). Obezitenin T2DM ve insülin direncini tetiklediği kesin mekanizmalar hala açıklığa kavuşturulmayı beklemektedir.

Hareketsiz bir yaşam tarzı, Kadın Sağlığı Çalışması ve Kuipio İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörü Çalışması'nda gösterildiği gibi, T2DM için başka bir risk

faktörüdür. Bu çalışma, haftada 2-3 veya daha fazla yürüyüş yapan katılımcılarda T2DM gelişiminde %56'lık bir azalma olduğunu göstermiştir (31,32). T2DM başlangıcının geciktirilmesinde fiziksel aktivitenin üç temel faydası vardır. Birincisi, iskelet kası hücrelerinin kasılması, kas içine kan akışında bir artışa neden olur ve bu da plazmadan glikoz alımını artırır (33). İkincisi, fiziksel aktivite, insülin direncini artırdığı bilinen bir risk faktörü olan karın içi yağlanmayı azaltır (34). Son olarak, orta yoğunlukta egzersizin kas glikoz tüketimini %40 oranında artırdığı gösterilmiştir (35).

2.1.4. Patofizyoloji

Hastalığın temel patofizyolojisinde, insülin etkisi ile insülin sekresyonu arasındaki döngülerinin hatalı çalışması rol oynamaktadır. Bu da kanda anormal derecede yüksek glikoz seviyelerine yol açar (10). Hiperglisemi kontrol etmek amacıyla β hücrelerinden daha fazla insülin salgılanır. Zamanla β hücresi de fonksiyonunu kaybetmeye başlayınca aşikar DM ortaya çıkar.

Öte yandan insülin rezistansı, karaciğerde glikoz üretiminin artmasına ve hem kas, karaciğer hem de yağ dokusunda glikoz alımının azalmasına katkıda bulunur. Her iki süreç de patogenezin erken safhalarında gerçekleşse ve hastalığın gelişimine katkıda bulunsa bile, β hücre disfonksiyonu genellikle insülin direncinden daha şiddetlidir. Bununla birlikte, hem β hücre disfonksiyonu hem de insülin direnci mevcut olduğunda hiperglisemi şiddetlenir ve T2DM'nin ilerlemesine yol açar (36, 37). T2DM, artan obezite dereceleri ve yaş ile belirgin şekilde yükselen yaygın bir hastalıktır. T2DM etiyopatogenezinde rol alan ana mekanizmalar insülin direnci mekanizması, insülin sekresyonunda azalma ve inkretin hormon yetersizliği olarak değerlendirilebilir.

2.1.4.1. İnsülin Direnci

Hücresinin post reseptör düzeyindeki defektine bağlı vücutta üretilen insülinin kullanımında ortaya çıkan defektler sebebiyle glukoz hücre içine alınıp kullanılamaz. Hücre içi hipoglisemi söz konusu olup, periferik dokularda (en sık da kas ve adipoz dokuda) insülin etkisinin yetersizliği ile glukoz uptake azalmıştır (8).

2.1.4.2. İnsülin Sekresyonunda Azalma

T2DM’de kan glukoz seviyelerine yanıt olarak pankreas yeteri kadar insulin salgılayamaz ve karaciğerdeki glukoz üretimi aşırı miktarda artmıştır. Karaciğerdeki glukoz yapımının artışında başta sabaha karşı daha aktif olan kontr-insüliner hormonlar (büyüme hormonu, adrenalin ve kortizol) ve insulin salınımdaki defekt sorumludur.

Çoğunlukla insulin rezistansı T2DM tanısı konulmadan yıllar öncesinden başlayarak bu tabloya hakim olmakta iken insulin sekresyonundaki ciddi kayıp ise diyabetin daha sonraki dönemlerde ön plana çıkmaktadır (8).

2.1.4.3. İncretin Hormon Yetersizliği

Incretinler besin alınma cevap olarak gastrointestinal sistemde bulunan bazı hücrelerden salınan ve insulin salınımını stimüle eden hormonlardır. İncretinlerin etkisi besin alınımından sonra gerçekleşen toplam insulin sekresyonunun %60’ından sorumludur. Bu incretin hormon yetersizliği T2DM patogenezinde bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu sebepler dışında lipolizin artması, pankreas adacık hücrelerinde glukagon salınımının artması, glukoz reuptake artması ve nörotransmitter disfonksiyon da bu patofizyolojide rol oynar. Özellikle son yapılan çalışmalarla birlikte bağırsak mikrobiyomunu da obezite ve T2DM gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (8).

2.1.5. Tip 2 Diyabetin tanı kriterleri

Tanı testi için açlık plazma glukozu (AKŞ), 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında iki saatlik plazma glukozu veya glikasillenmiş hemoglobin (HbA1C) kullanılabilir.

Belirgin klinik hiperglisemi semptomları olmadığı zaman (susuzluk, poliüri, kilo kaybı, bulanık görme, hiperglisemik kriz) tanı için tarama testlerinin en az iki kez anormal olması gerekir. Asemptomatik hiperglisemi olan bireylerde T2DM tanısı

aşağıdaki tablo 2.1’de gösterilen Amerikan Diyabet Derneği 2024 kılavuzuna göre konulmaktadır.

Tablo 2.1. Amerikan Diyabet Derneği diyabet tanısı için kriterler

1. $A1C \geq \%6,5$. Test, NGSP sertifikalı ve DCCT miktar tayinine göre standartlaştırılmış bir yöntem kullanılarak bir laboratuvar da yapılmalıdır.*
VEYA
2. $FPG \geq 126$ mg/dL (7 mmol/L). Açlık, en az 8 saat boyunca kalori alımı olmaması olarak tanımlanır.*
VEYA
3. Bir OGTT sırasında 2 saatlik plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Test Dünya Sağlık Örgütü tarafından açıklandığı şekilde, suda çözünmüş 75 g susuz glukoz eşdeğeri içeren bir glukoz yüklü kullanılarak yapılmalıdır.*
VEYA
4. Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan bir hastada, rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).
A1C: glikasillenmiş Hemoglobin; DCCT: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyon Denemesi; FPG: Açlık Plazma Glukozu; NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı; OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi.
* Kesin olmayan hiperglisemi yokluğunda, tanı aynı örnekten veya 2 ayrı test örneğinden 2 anormal test sonucu gerektirir.
American Diabetes Association criteria for the diagnosis of diabetes (2024)

2.1.6. Tip 2 Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları, takip ve tedavideki bütün gelişmelere rağmen hala mortalite ve morbidite nedeni olabilmektedir. T2DM’nin komplikasyonları akut ve kronik olarak temel iki ana katagoride ele alınmaktadır. Kronik komplikasyonlar da makrovasküler ve mikrovasküler (retinopati, nöropati ve nefropati) olarak sınıflandırılmaktadır (8).

2.1.6.1. Akut Komplikasyonlar

Diyabetin akut komplikasyonları başlıca diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD), laktik asidoz (LA) ve hipoglisemi olarak değerlendirilebilir.

2.1.6.1.1. Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

DKA ve HHD (hiperosmotik hiperglisemik nonketotik durum [HHNK] olarak da bilinir) diyabetin en ciddi akut komplikasyonlarından ikisidir. DKA ketoasidoz ve hiperglisemi ile karakterize edilir. HHD'de genellikle daha şiddetli hiperglisemi mevcuttur. Ancak ketoasidoz yoktur. DKA'da temel sorun insülin eksikliği iken HHD'de ise dehidratasyondur. Tedavideki temel prensip ise sıvı elektrolit replasmanı ile sıvı dengesinin sağlanması ve insülin tedavisidir (8).

2.1.6.1.2. Laktik Asidoz

LA, kanda laktat konsantrasyonunun artması ile karakterize anyon açıklı bir asidoz durumudur. Çoğunlukla altta yatan neden dokularda oksijen dağılımı ve kullanımı yetersizliğine bağlı gelişen ağır metabolik asidozdur. Metformin kullanan T2DM'de nadir görülen bir komplikasyondur, fakat mortalitesi %50'ye yakın olabilmektedir. Tedavide LA olguları yoğun bakım ünitelerinde takip edilmeli ve temel prensip altta yatan nedeni ortadan kaldırılması olmalıdır. Bunun dışında ağır asidoz durumunda masif dozlarda iv alkali tedavi kullanılabilir. Gerekli olan durumlarda da hemodiyaliz tedavisi önerilmektedir (8).

2.1.6.1.3. Hipoglisemi

Hipoglisemi, glukoz düşürücü tedavinin en yaygın akut komplikasyonudur. Hipoglisemi diyabet tedavisinde sıkı glisemik kontrol sağlamanın önündeki en önemli engeldir. Hipoglisemi T2DM'de genellikle spesifik ilaç sınıfları (örneğin, insülin, sülfonilüreler veya meglitinidler) ile tedavi edilenlerde görülür (38).

Amerikan Endokrin Cemiyeti ve ADA diyabetik hastalar için hipoglisemi sınırını 70 mg/dl olarak kabul etmektedir. Akut hipoglisemi, adrenerejik belirtiler (titreme, soğuk terleme, bulantı, anksiyete, çarpıntı) ve nöroglükopenik belirtiler (baş dönmesi, baş ağrısı, halsizlik, konfüzyon) verebilmektedir (8).

2.1.6.2. Kronik Komplikasyonları

2.1.6.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Son yıllarda dünya çapında artan DM prevalansının bir pandemi ile sonuçlandığı ve yalnızca 2019'da hastalığa atfedilen ölüm sayısının yaklaşık 2 milyon olduğu söylenmektedir. DM hastalarında KVH'lar en önemli mortalite nedenidir (39).

T2DM'da aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH), non-diyabetiklere göre yaklaşık 2-4 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir. ASKVH tanımı içinde akut koroner sendrom (AKS), miyokardiyal enfarktüs (Mİ), stabil ve unstable angina, inme, geçici iskemik atak ve periferik arteriyal hastalıklar bulunmaktadır. DM başlı başına koroner arter hastalığı (KAH) yönünden bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. DM olan hastalar yılda en az bir kez kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Bu risk faktörleri içinde dislipidemi, obezite, hipertansiyon, ailede erken KAH öyküsü, sigara kullanımı ve albuminüri varlığı olmasıdır (8).

2.1.6.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1.6.2.2.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DR), diyabetin yaygın ve spesifik bir mikrovasküler komplikasyonudur ve çalışan yaştaki insanlarda önlenebilir körlüğün önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir (40). Neredeyse DM vakalarının %60'ı 20 yıl sonra DR gelişeceği tahmin edilmektedir (41). Retinopati gelişimi temelde diyabetin süresi ve glisemik kontrol ile ilişkilidir. Buna ek risk faktörleri dislipidemi, hipertansiyon, gebelik ve diyabetle ilişkili diğer mikrovasküler komplikasyonlar (nefropati ve nöropati) varlığı bulunmaktadır (8). DR'den görme kaybı maküler ödeme yeni damarlardan kanama, retina dekolmanı veya neovasküler glokoma sekonder olabilir.

DR retinal kılcal damarların endotelial hücrelerine zarar veren ve anormal vasküler geçirgenliğe, iskemiye ve neovaskülarizasyona neden olan DM'nin

mikrovasküler bir komplikasyonudur. Klinik uygulamada, genellikle retinal neovaskülarizasyon varlığına göre proliferatif DR ve non-proliferatif DR olarak ikiye ayrılır (42).

DR genellikle çok geç aşamalara kadar asemptomatiktir. İlerleme hızlı olabileceğinden ve tedavi ile görme iyileştirme, daha fazla görme kaybının önlenmesi ve hastalığın ilerleme hızındaki azalma için faydalı olabileceğinden, diyabetli hastaların retina hastalığının gelişimi için düzenli olarak taranması önemlidir.

2.1.6.2.2.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetik periferik nöropati (DPN), diğer nedenler hariç tutulduğunda diyabetli hastalarda periferik sinir fonksiyon bozukluğunun gelişimini ifade eder. Diyabetik distal simetrik polinöropati (DSPN) DPN'nin en temsili şeklidir. Enfeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyon nedenidir. DM'nin en sık görülen komplikasyonlarından biri olarak, prevalansı diyabet süresiyle artar. Dünya çapında diyabetik hasta sayısı daha da arttıkça, DPN küresel bir sağlık sorunu haline gelmektedir (43).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ağırlı DPN ve komplikasyonlarını (ayak ülseri ve uzuv amputasyonları gibi) tedavisinin toplam yıllık maliyetinin 4 milyar ile 13 milyar dolar arasında olduğu tahmin edilmektedir; diyabet için doğrudan tıbbi maliyetlerin %27'ye kadar DPN'ye atfedilebilir (44).

DPN'nin etiyolojisi ve patogenezi hala yetersiz olmakla beraber şu anda esas olarak hiperglisemi, dislipidemi ve insülin direncinin neden olduğu bir dizi patofizyolojik süreçle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, diyabetik hastalarda yaygın olarak kullanılan proton pompa inhibitörleri ve metformin gibi kullanılan bazı ilaçlar da B12 vitamini eksikliğini indükleyerek DPN'ye neden olabilir ya da ağırlaştırabilir (45). Türk endokrin klavuzuna göre T2DM'de tanıdan itibaren her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir (8).

Nöropatinin en sık tutulumu DSPN olmakla birlikte otonom nöropati de diyabetli hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir. Bu nedenle hastalar otonom nöropati açısından sorgulanmalıdır. Otonom nöropatinin belirti ve bulguları başlıca ortostatik hipotansiyon, hipoglisemi farkındalığının olmaması, gastroparezi, taşikardi, fekal inkontinans, erektil disfonksiyon, nörojen mesane ve sessiz miyokardiyal enfarktüs ile ani kardiyak ölüm olabilmektedir (8).

2.1.6.2.2.3. Diyabetik Nefropati

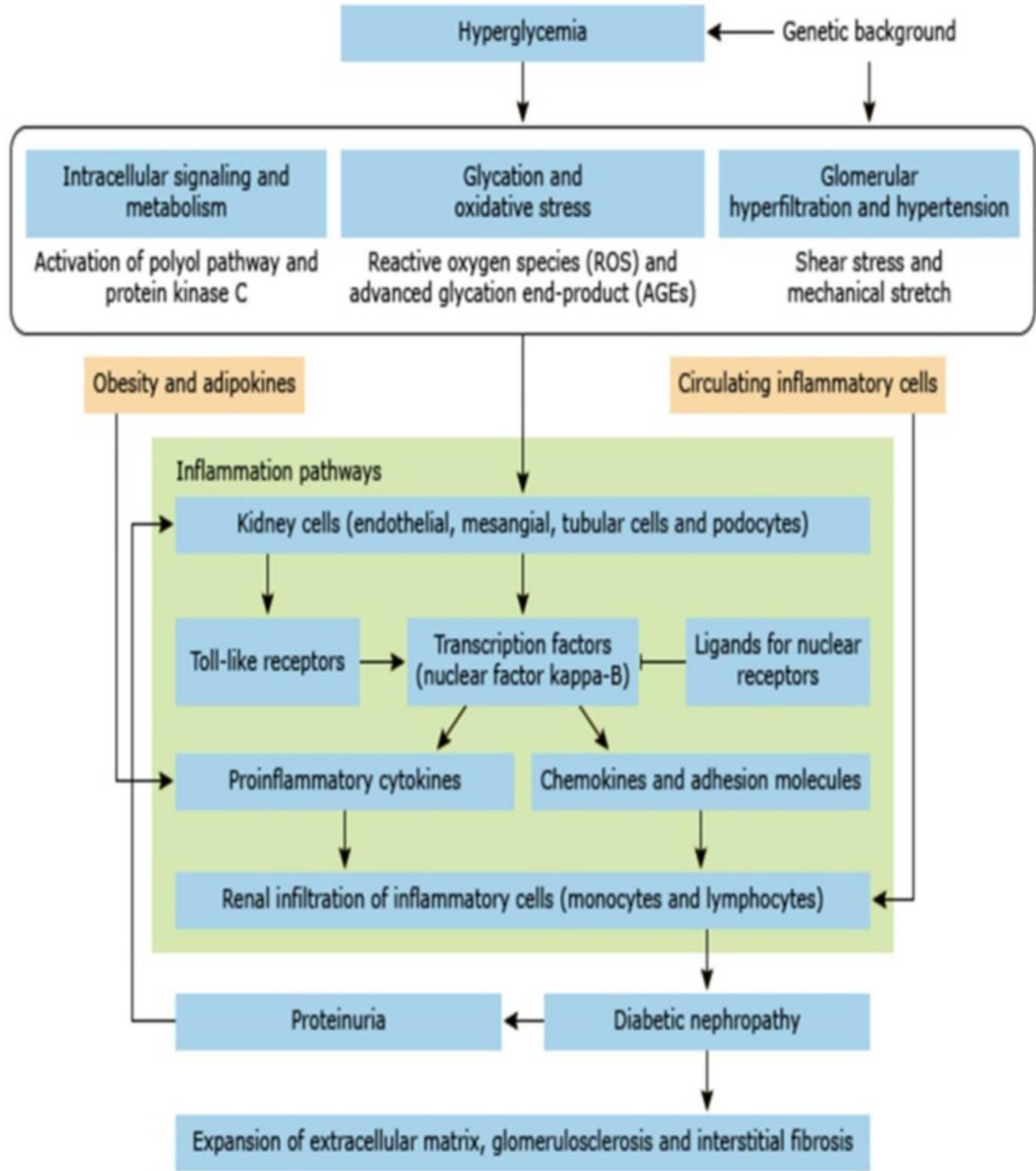
DN, diyabetik hastaların %30 ila %40'ını etkileyen T2DM'nin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Bununla beraber DM ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda böbrek biyopsileri nadiren yapıldığından, KBH olan diyabetik böbrek hastalığının gerçek insidansı ve prevalansı net değerlendirilememektedir. DN erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Diyabetik böbrek hastalığı çok sayıda örtüşen etiyolojik yolu olan karmaşık ve heterojen bir hastalıktır (46). Patogenezinde oksidatif stres (OS) ve inflamasyon rol almaktadır. Dünya çapında son dönem böbrek hastalığının (ESRD) başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (47).

DN'nin erken evrelerinde, hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve ileri glikozile son ürünlerin birikimi gibi faktörler glomerüler mezangiyal hücreleri uyarır. Bu stimülasyon, mesangiyal hücrelerin hiperplazisi de dahil olmak üzere bir dizi olayı tetikleyerek renal mikrovasküler hasara yol açar. Bu hücrel proliferasyon, hücre dışı matrisin (ECM) aşırı birikmesine ve glomerül ve renal tübüller içindeki bazal membranların kalınlaşmasına neden olur. Bu tür değişiklikler, glomerüler sklerozun, glomerüler arterlerdeki hiyalin değişikliklerinin ve mesangiyal bölgelerin genişlemesinin önünü açar. Bu da bir dizi patolojik değişiklikle sonuçlanır. Sonuçta, bu değişiklikler KBH'nin başlangıcına katkıda bulunur (48).

Diyabetik böbrek hastalığı öncelikle birbiri ile kesişen üç ana süreçten kaynaklanır: glomerüler filtrasyon bariyerine (GFB) hiperfiltrasyon hasarı, glomerüler mesangiyumun genişlemesi ve OS.

Glomerüler hiperfiltrasyon, hiperglisemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) ve diğer çok sayıda sistemi aktive ederek böbrek hipertrofisini, artmış renal plazma akışını (RPF) ve artan filtrasyon fraksiyonunu (FF) tetikler. Bu durum anormal derecede yüksek bir glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile sonuçlanır. Diyabetin erken evrelerinde, "tüm böbrek GFR" ve "tek nefron GFR (SNGFR)" artar. Bu durumlar genellikle "glomerüler hiperfiltrasyon " olarak adlandırılır (49,50,51).

Yapılan çalışmalar doğuştan gelen bağışıklığın diyabetik böbrek hastalığının patogeneze daha aktif rol oynadığını ortaya koymaktadır. Doğuştan gelen bağışıklığın önemli bileşenleri OS ve enflamasyondur (Şekil 2.1). DN hastalarında da böbrek hasarı mekanizması inflamasyon ve OS ile yakından ilişkilidir. Önceki çalışmalarda, insan glomerüler mesangiyal hücrelerinin, hiperglisemi ile sürekli stimülasyon koşuluyla tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), fibronektin ve diğer enflamatuar faktörleri salgıladığını göstermiştir (52). Bu enflamatuar faktörlerin artan ekspresyonu, glomerulusun mesangiyal hücrelerinde kolajen sentezini teşvik eder ve renal interstisyel fibrozisi şiddetlendirir (53). Ayrıca, OS, DN'deki patolojik faktörler tarafından uyarıldıktan sonra reaktif oksijen türlerini (ROS) dengesizleştirir ve antioksidan kapasitesini azaltır (54,55). Aynı şekilde ROS, glomerüllerin bazal membranını kalınlaştırır ve böbrek dokusunda, renal interstisyel fibrozis ve glomerüler mezanjial kalınlaşmada ECM birikimine yol açar (56). DN'de ROS'un üretilen ürünleri olan serum maleik dialdehit ve katalaz seviyelerinin genel popülasyondakilere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu, glutatyon seviyelerinin ise önemli ölçüde azaldığı ve bunun DN'de OS varlığını daha da doğruladığı kanıtlanmıştır (57). Bu nedenle, inflamasyon seviyesini ve OS'i azaltmak, DN'ye ilerlemeyi iyileştirmek için büyük önem taşımaktadır.



Şekil 2.1. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy

(Used with permission of Portland Press, from: Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. Clin Sci (Lond) 2013; 124:139; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc)

2.1.6.2.2.3.1. Diyabetik Böbrek Hastalığı İçin Risk Faktörleri

DN çoklu fenotipleri olan karmaşık bir hastalıktır. DN için her ne kadar genetik bir yatkınlık söz konusu olsa da, hem değiştirilebilir hem de değiştirilemeyen çevresel risk faktörlerinin de hastalık oluşumunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

DN için bazı risk faktörleri şöyledir;

Yaş: Artan yaş, azalmış eGFR ile diyabetik böbrek hastalığının prevalansı ile doğrudan ilişkilidir. DN prevalansı 50 yaşlarda %8 iken, 60 'lı yaşlarda %19'a ve 70'li yaşlarda %35'e yükselir (58). Yaşla birlikte DN prevalansındaki artışın diğer nedeni uzun yıllar boyunca diyabete maruz kalmaktır.

Cinsiyet: Erkeklerin diyabette KBH geliştirme olasılığı daha yüksektir ve geç evre KBH'den ESKD'ye ilerleme riski önemli ölçüde daha yüksektir (59).

Obezite: Diyabetin yokluğunda bile obezite, tek başına "obezite ile ilişkili glomerülopati " olarak adlandırılan ikincil fokal segmental glomerüloskleroza yol açabilmektedir. Obezite, RAAS aktivasyonu ile sodyum retansiyonunun artmasına, sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna ve intraglomerüler kılcal basıncın artmasına, diyabetin de neden olduğu bazı benzer süreçleri şiddetlendirerek glomerüloskleroza neden olur (60).

Sigara içmek: Sigara içmek, diyabet durumu ne olursa olsun diyabetik glomerüloskleroza benzer şekilde, böbrekte nodüler skleroz ile sonuçlanabilir. Ayrıca, sigara içmek endotel disfonksiyonu, OS ve inflamasyon gibi diyabetik böbrek hastalığında aktif olan aynı patojenik yolların çoğunu tetikler (61).

Hiperglisemi: İyi bir glisemik kontrolün ilerleyici diyabetik böbrek hastalığının riskini azalttığına dair önemli kanıtlar bulunmaktadır. DM çalışmaları daha düşük bir HbA1c'nin hiperfiltrasyonu geriye çevirdiği, albuminüri regresyonunu, kötüleşen albuminüriye azalttığı gösterilmiştir. Bu tür iyileşmeler, ciddi şekilde artmış albuminüri (idrar albumin-kreatinin oranı ≥ 300 mg/g) ve eGFR <60 mL/dak/1,73 m² dahil olmak üzere diyabetik böbrek hastalığının sonraki aşamalarında bile gözlenebildiği görülmüştür (62).

Hipertansiyon: Kan basıncı kontrolü, diyabetik böbrek hastalığının patogenezi ve ilerlemesi için önemlidir. Hipergliseminin etkisine benzer şekilde, kan basıncı ile olumsuz böbrek sonuçları riski arasında doğrudan bir ilişki gözlemlenmiştir. Sürekli 140 mmHg'den büyük bir sistolik kan basıncının ciddi şekilde artmış albuminüri ve evre 3 KBH gelişme riskini arttırdığı bulunmuştur (63).

Akut Böbrek Hasarı: Akut böbrek hasarı (ABH), kronik hale gelen uyumsuz onarım süreçleri nedeniyle KBH için giderek daha fazla bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Diyabetik böbrek hastalığında, ABH kaynaklı hasarlanmalar glomerülün podosit ve endotelyumunu içerir ve tübüler hücrelerin miyofibroblast dönüşümünü indükler. Sonuç olarak, diyabetik böbrek hastalığı ile ilişkili hem glomerülopati hem de tübülointerstisiyel fibroz, ABH ile hızlanmaktadır.

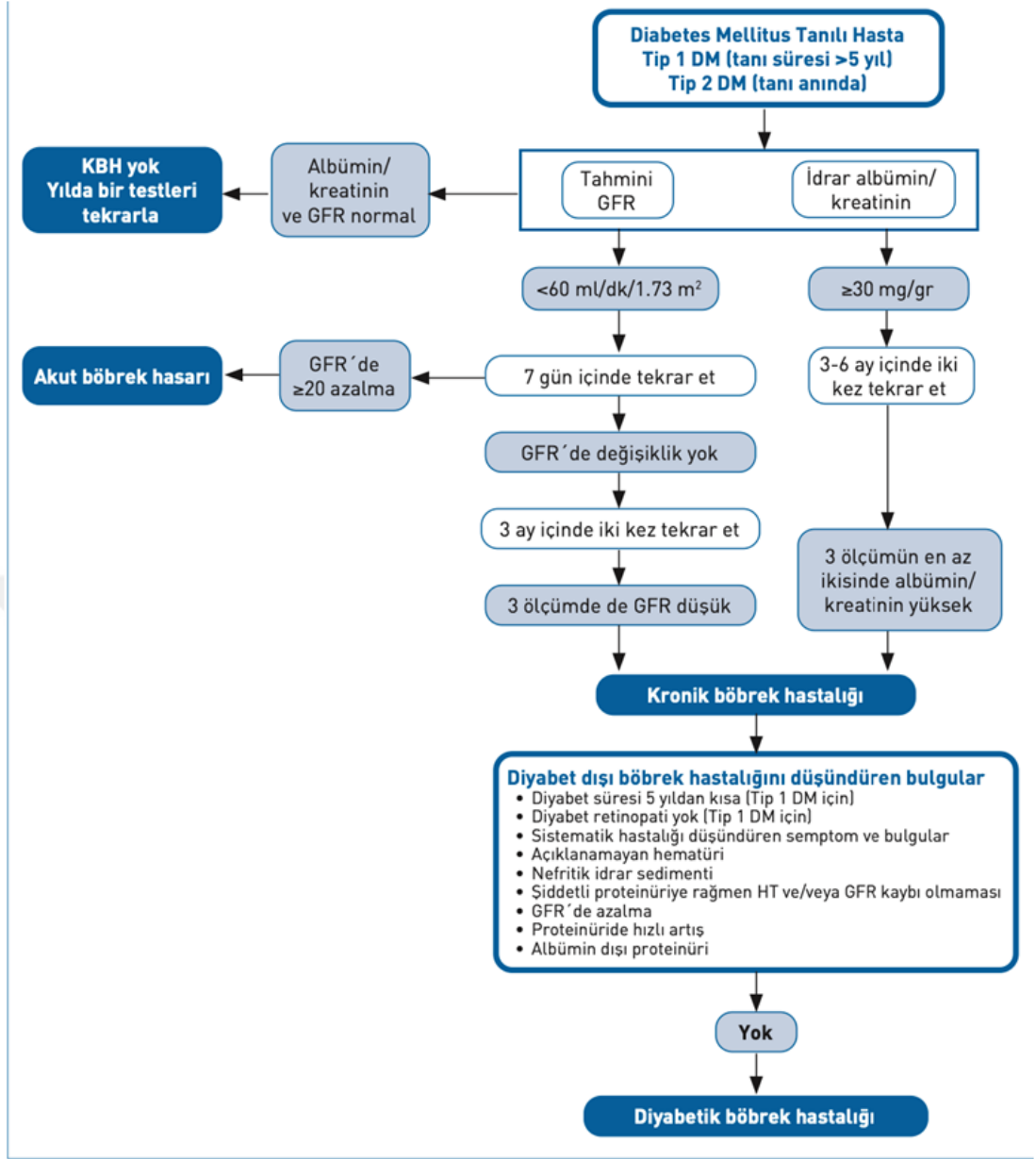
2.1.6.2.2.3.2. Diyabetik Nefropatide Tanı

Erken dönem nefropatiyi değerlendirmek için albuminüri ölçümü ile birlikte eGFR de hesaplanmalıdır. Albuminüri değerlendirmesinde sabah ilk idrarda albümin/kreatin oranına bakılmalıdır. Albuminüri, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri olarak değil, idrarda albümin/kreatinin oranı < 30 mg/dl olması normal, >30 mg/dl olması yüksek idrar albümin atılımı olarak değerlendirilir. 3-6 aylık süreçlerde bakılan üç idrar numunesinin en az iki tanesinde anormal sonuç olması albuminüri tanısı koydurur (Tablo 2.2).

GFR < 60 ml/dk/1,73 m² ise ABH dışlanmak amaçlı ölçüm tekrarlanmalıdır. En az bir hafta sonraki ölçümde anlamlı bir değişim yoksa KBH tanısı için üç ay içinde iki ölçüm daha yapılmalıdır. Ayrıca GFR düşüklüğü ve albuminüriye neden olabilecek geçici durumlar örneğin yüksek ateş, belirgin hiperglisemi, dekompanze kalp yetmezliği, üriner enfeksiyonu, kontrolsüz hipertansiyon gibi durumların varlığında altta yatan bu patolojiler düzeltilene kadar yeni bir nefropati taraması yapılmamalıdır (Şekil 2.2).

Tablo 2.2. Diyabetik nefropati için tanı kriterleri

	Sabah ilk idrarda	24 saatlik idrarda	
	AKO (mg/g)	UAE (mg/gün)	UAE hızı (µg/dk)
Normoalbuminüri	<30	<30	<20
Mikroalbuminüri^(*)	30-300	30-300	20-200
Makroalbuminüri (Klinik albuminüri)	>300	>300	>200



Şekil 2.2. Diyabetik nefropati için tanı kriterleri
(TEMMD diyabetes mellitus kılavuzu 2022)

2.2. Magnezyum

Mg, insan vücudunun en çok bulunan ikinci hücre içi katyon ve dördüncü en çok bulunan katyondur. Hemen hemen tüm vücutta Mg kemiklerde (yaklaşık %60) ve yumuşak dokularda (yaklaşık %40) bulunurken, <%1'i kanda bulunur. Hem yapısal veya katalitik bir bileşen olarak enzimlere hem de substratlara etki eden yüzlerce enzimatik reaksiyonun bir kofaktörüdür (64).

İnsan vücudundaki Mg dengesi, bağırsak emilimi, böbrek rezorpsiyonu ve atılımı ile kemik dokusundaki Mg dönüşümü arasındaki dinamik etkileşimle kontrol edilir. Mg yaklaşık %30'u paraselüler ve transselüler yollardan kana girer (65). Mg, insan organizmasında birçok fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynayan kritik bir mineraldir. Bu mikro besin, 300'den fazla enzimatik reaksiyonda bir kofaktör veya aktivatör görevi görür. Kan şekeri kontrolü de dahil olmak üzere RNA ve DNA sentezine, proteine, lipidlere ve karbonhidrat metabolizmasına, hücre zarlarının stabilitesine, kemik ve kalsiyum metabolizmasına veya sinir ve bağışıklık sistemi işleyişine katılır (66). Belirtilen süreçlerin doğru çalışması için, yiyecek ve içeceklerde Mg'nin diyetle tedariki gereklidir. Mg alımı için önerilen günlük alım yetişkin kadınlar ve erkekler için sırasıyla 320 mg ve 420 mg'dır. Buna karşılık, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi yeterli Mg alımını erkekler için 350 mg/gün ve kadınlar için 300 mg/gün olarak belirlemiştir (67). Maalesef, epidemiyolojik verilerde çoğunlukla sağlıklı beslenme düzenleri, özellikle de sözde "Batı diyeti" nedeniyle çoğu popülasyonda günlük Mg ihtiyacı genellikle karşılanmadığını göstermektedir (68). Su, günlük magnezyum alımının ~%10'unu oluşturmakta ve klorofil (ıspanak gibi yeşil sebzeler) ana Mg kaynağıdır. Kuruyemişler, tohumlar ve işlenmemiş tahıllar da Mg açısından zengin besin grubunda olup, baklagiller, meyve, balık ve et orta düzeyde Mg konsantrasyonuna sahiptir. Tahılları besin açısından zengin değerleri ve kepeği çıkaracak şekilde rafine etmek gibi bazı gıda işleme türleri, Mg içeriğini önemli ölçüde azaltmakta ve bu da diyetle yeteri kadar Mg ihtiyacı karşılanamamasına neden olmaktadır (69).

DN, kontrolsüz diyabetten kaynaklanan dünya çapında ESRD'nin önemli bir nedenidir. OS, daha önce de bahsedildiği gibi DN'nin patofizyolojisinde kritik bir rol oynar, hücre hasara ve hastalığın ilerlemesine yol açar. Esansiyel bir mineral olan Mg, antioksidan, anti-inflamatuar ve antifibrotik özellikleri nedeniyle potansiyel bir terapötik ajan olarak düşünülmektedir. Mg antioksidan enzimler için bir kofaktör görevi görür, ROS'ni doğrudan temizler ve antioksidan proteinlerin ekspresyonunu artırır. Ayrıca Mg pro-inflamatuar sitokin üretimini baskılayarak ve inflamatuar sinyal yollarını inhibe ederek anti-inflamatuar etkiler sağlar. Mg takviyesinin birçok klinik çalışmada OS belirteçlerini azalttığı ve antioksidan enzim aktivitelerini iyileştirdiği gösterilmiştir. Ek olarak, Mg renal fibrozu hafiflettiği, tübüler bütünlüğü

ve fonksiyonu koruduğu, endotel fonksiyonunu iyileştirdiği ve renal hemodinamiğini modüle ettiği bulunmuştur (70).

2.3. Ürik Asit

UA, lipid ve glukoz metabolizmasında yer alan pürin metabolizmasının bir ürünüdür. UA, tarihsel olarak pürin parçalanmasının atık ürünü olarak biliniyordu ve en önemli klinik önemi guttu. Bununla birlikte, son yıllarda yapılan araştırmalar, serum UA hem artmış hem de azalmış düzeylerinin (sırasıyla hiperürisemi ve hipöürisemi) KBH dahil olmak üzere çok sayıda kronik durumla ilişkili olduğunu göstermiştir (71).

Pürin metabolizması esas olarak karaciğerde meydana gelir, ancak kalp veya pulmoner doku gibi ksantin oksidaz içeren herhangi bir dokuda da olabilir. Vücudun toplam UA üretiminin yaklaşık üçte ikisi böbreklerle atılır ve üçte biri bağırsağına geçer. Ürat glomerüllerde süzölür ve salgılanır, daha sonra %90'ı proksimal tübülde yeniden emilir. Başlangıç evrelerinde aterosklerozun korunmasına yardımcı olan bir antioksidandır. Ancak aterosklerozun sonraki aşamalarında UA seviyesi yükseldiğinde, bir antioksidandan ziyade bir pro-oksidan olarak çalışır. Diğer memeliler, üratı daha fazla suda çözölür allantoin'e dönüştören ürikazın aktivitesi nedeniyle, çok daha düşük UA seviyelerine sahiptir. Ancak insanlarda bu enzim işlevsizdir ve insanların diğer memelilere göre hiperürisemiye maruz kalma olasılığı daha yüksektir. Pürin bakımından zengin diyetler, endojen pürin üretimi ve yüksek hücre parçalanması UA üretimini hızlandırır (72).

Hiperürisemi diyabetik bireylerde morbidite ve mortaliteyi artırır. Diyabetin ilerlemesinde kötü bir prognoza ve diyabetik nöropati, retinopati ve nefropati dahil olmak üzere diyabetik komplikasyonların artmasına yol açmaktadır. Ayrıca aterosklerotik mekanizmalar aracılığıyla, çeşitli kardiyovasküler hastalıklarla da bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Hiperüriseminin DN bağlantılı endotel disfonksiyonu, gelişmiş RAAS aktivitesi ve inflamatuvar yolların uyarılması ve ayrıca pro-fibrotik sitokin aktivasyonu aracılığıyla DN'de mikrovasküler hastalığın ve dolayısıyla böbrek hasarının ilerlemesine katkıda bulunduğu bilinmektedir (73,74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tıpta uzmanlık tez konusu T.C Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2022/150 sayılı karar ve 07.12.2022 tarihli onayı ile başlanmıştır.

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif kohort çalışması olarak planlandı. Balıkesir Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2022 – Ağustos 2022 tarihleri arasında İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde değerlendirilmiş T2DM tanılı 125 hasta çalışmaya alındı.

3.2. Çalışma Popülasyonu

Çalışmada 1 Ocak 2022 ile 1 Ağustos 2022 tarihleri arasında İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde T2DM tanısı ile takip edilen hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hasta dosyalarında yer alan; hasta ile ilgili yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, ek kronik hastalıkları, kullandığı ilaçların bilgisi kaydedildi. Rutin istenilen tetkiklerden, açlık glukozu, üre, kreatinin, GFR, UA, spot idrarda albümin /kreatinin oranı, HBA1C, kan lipit düzeyleri (trigliserid, LDL- kolesterol, total kolesterol), Mg düzeyleri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. UA/Mg oranı hesaplandı. Nefropatisi olan T2DM hastalarla çalışma grubu ve nefropatisi olmayan T2DM hastaları ile kontrol grubu oluşturuldu.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak
- İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine T2DM tanısı ile başvurusu olmak

Hastaların çalışmadan dışlama kriterleri:

- 18 yaş altı
- Gebelik durumu
- Hematolojik ve/veya solid organ malignitesi olmak
- Gut hastalığı varlığı
- Renal replasman tedavisi almış olmak
- Plazma ürik asit seviyesini etkileyen ilaçların (ürikoliz, diüretik) ve magnezyum takviyesi kullanım öyküsünün varlığı

3.3. İstatistik

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Science) 22.0 istatistiksel paket programı kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan bireylerden elde edilen ölçümlerle belirtilen veriler için ortalama, standart sapma, en az ve en çok değerler hesaplanmıştır. Sayılarla belirlenen verilerin, sayı yüzde tabloları ile dağılımları verilmiştir. Sürekli veriler değerlendirilirken öncelikle Kolmogorov Smirnow testi ile normal dağılım gösterip göstermediği tespit edilmiştir. Bireylerin normal dağılım gösteren verileri parametrik, normal dağılım göstermeyen verileri ise parametrik olmayan istatistik testlerle analiz edilmiştir. Olgu grubu ve kontrol grubunda gruplar arasındaki farklılıklar parametrik sürekli veriler için iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi olan bağımsız iki örneklem t testi ile parametrik olmayan veriler ise Mann Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. Ölçümlerle belirlenen verilerin ve sayısal verilerin sunulmasında tanımlayıcı istatistik olarak ortalama $\pm$ standart sapma kullanılmıştır. Sayısal verilerin arasındaki korelasyonun belirlenmesinde, iki değişkenin de normal dağıldığı durumlarda Pearson korelasyon katsayısı, iki değişkenden en az birinin normal dağılmadığı durumlarda Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Yaş, eğitim süresi gibi düzeltme faktörlerine göre olgu oluşumu ile bazı bileşenler arasındaki OR (göreceli olasılıklar oranı)

hesaplanmasında bağımlı değişkenin iki kategorili olduğu durumlarda ikili lojistik regresyon (Binary lojistik regresyon analizi) kullanılmıştır.

Elde edilen katsayıların işareti pozitif ise değişkenin riski arttırdığı, negatif ise değişkenin riski azalttığı şeklinde yorumlanmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığı, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

Bu çalışmada, toplam 125 katılımcıya bakılarak olgu (n=62) ve kontrol (n=63) grupları arasında Tablo 4.1’de çeşitli değişkenler incelenmiştir. Cinsiyet dağılımına göre, kontrol grubunda (n=63) 26 (%41.3) erkek ve 37 (%58.7) kadın bulunurken, olgu grubunda (n=62) bu sayılar sırasıyla 21 (%33.9) erkek ve 41 (%66.1) kadındır. Toplamda ise (n=125) 47 (%37.6) erkek ve 78 (%62.4) kadın mevcuttur. Cinsiyet dağılımı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.252). Yaş dağılımı incelendiğinde, kontrol grubunun (n=63) yaş ortalaması $\pm$ standart sapma olarak 54.63 ± 8.89 (min-max: 36-72) iken, olgu grubunun (n=62) yaş ortalaması 57.84 ± 8.84 (min-max: 34-72) olarak bulunmuştur. Toplamda ise (n=125) yaş ortalaması $\pm$ standart sapma 56.22 ± 8.98 (min-max: 34-72) olarak hesaplanmıştır. İki grup arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05). Eğitim düzeyine göre, kontrol grubunda (n=63) okur-yazar olan 1 (%1.6) kişi, ilkokul mezunu 45 (%71.2) kişi, ortaokul mezunu 2 (%3.2) kişi, lise mezunu 10 (%16.0) kişi ve lisans mezunu 5 (%8.0) kişi bulunmaktadır. Olgu grubunda (n=62) ise okur-yazar olan 0 (%0.0) kişi, ilkokul mezunu 56 (%90.4) kişi, ortaokul mezunu 1 (%1.6) kişi, lise mezunu 2 (%3.2) kişi ve lisans mezunu 3 (%4.8) kişi yer almaktadır. Toplamda ise (n=125) eğitim düzeyi dağılımı okur-yazar 1 (%0.8), ilkokul mezunu 101 (%80.8), ortaokul mezunu 3 (%2.4), lise mezunu 12 (%9.6) ve lisans mezunu 8 (%6.4) olarak belirlenmiştir. Eğitim düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05). Boy (cm) değerlerine bakıldığında, kontrol grubunun (n=63) boy ortalaması $\pm$ standart sapması 164.67 ± 10.41 (min-max: 150-193) iken, olgu grubunun (n=62) boy ortalaması 159.65 ± 7.59 (min-max: 143-175) olarak hesaplanmıştır. Toplamda ise (n=125) boy ortalaması $\pm$ standart sapması 162.18 ± 9.43 (min-max: 143-193) olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki boy farkı istatistiksel olarak anlamlıdır (p>0.05). Ağırlık (kg) değerleri incelendiğinde, kontrol grubunun (n=63) ağırlık ortalaması $\pm$ standart sapması 83.14 ± 16.62 (min-max: 52-120) iken, olgu grubunun (n=62) ağırlık ortalaması 78.47 ± 15.76 (min-max: 40-130) olarak hesaplanmıştır. Toplamda ise (n=125) ağırlık ortalaması $\pm$ standart sapması 80.82 ± 16.30 (min-max: 40-130) olarak bulunmuştur.

İki grup arasındaki ağırlık farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m^2) değerlerine göre, kontrol grubunun ($n=63$) VKİ ortalaması $\pm$ standart sapması 30.69 ± 5.89 (min-max: 22.27-49.33) iken, olgu grubunun ($n=62$) VKİ ortalaması 31.00 ± 7.74 (min-max: 18.0-57.78) olarak hesaplanmıştır. Toplamda ise ($n=125$) VKİ ortalaması $\pm$ standart sapması 30.85 ± 6.57 (min-max: 18.0-57.78) olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki VKİ farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).



Tablo 4.1. Katılımcıların demografik ve antropometrik özellikleri

Değişkenler	Kontrol (n=63)	Olgu (n=62)	Toplam (n=125)	P
Cinsiyet				
Erkek	26 (41.3)	21(33.9)	47 (37.6)	0.252***
Kadın	37(58.7)	41(66.1)	78 (62.4)	
Yaş (yıl)				
(Mean $\pm$ SD)	54.63 $\pm$ 8.89	57.84 $\pm$ 8.84	56.22 $\pm$ 8.98	0.059*
(min-max)	(36-72)	(34-72)	(34-72)	
Eğitim				
Okur-yazar	1 (1.6)	0 (0.0)	1(0.8)	0.079**
İlkokul	45 (71.2)	56 (90.4)	101(80.8)	
Ortaokul	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (2.4)	
Lise	10 (16.0)	2 (3.2)	12 (9.6)	
Lisans	5 (8.0)	3 (4.8)	8 (6.4)	
Boy (cm)				
(Mean $\pm$ SD) (min-max)	164.67 $\pm$ 10.41 (150-193)	159.65 $\pm$ 7.59 (143-175)	162.18 $\pm$ 9.43 (143-193)	0.016*
Ağırlık (kg)				
(Mean $\pm$ SD) (min-max)	83.14 $\pm$ 16.62 (52-120)	78.47 $\pm$ 15.76 (40-130)	80.82 $\pm$ 16.30 (40-130)	0.118*
BKİ (kg/m²)				
(Mean $\pm$ SD) (min-max)	30.69 $\pm$ 5.89 (22.27- 49.33)	31.00 $\pm$ 7.74 (18.0 -57.78)	30.85 $\pm$ 6.57 (18.0 -57.78)	0.972*

*Mann Whitney-U, ** Pearson Chi- Square, *** Fisher's exact test

Çalışmada, 125 katılımcı üzerinde yapılan analizlerde, olgu (n=62) ve kontrol (n=63) grupları arasında Tablo 4.2’de çeşitli değişkenler incelenmiştir. Araştırma sonuçlarına göre, hipertansiyon oranları kontrol grubunda (%33.3) ve olgu grubunda (%59.7) anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.05$). Benzer şekilde, hiperlipidemi sıklığı kontrol grubunda (%57.1) daha düşükken, olgu grubunda (%77.4) anlamlı daha yüksektir ($p<0.05$). Ek mikrovasküler komplikasyonlar incelendiğinde, kontrol grubunda (%19.0) daha azken, olgu grubunda (%98.4) belirgin bir artış vardır, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Ayrıca, metformin kullanımında da anlamlı bir fark saptanmıştır, kontrol grubunda (%85.7). kullanım oranı olgu grubuna (%69.4) göre daha yüksektir ($p<0.05$). Diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Katılımcıların hastalık ile ilgili parametreleri arasındaki ilişki

Değişkenler	Kontrol (n=63)	Olgu (n=62)	Toplam (n=125)	p
Hipertansiyon				
Var	21 (33.3)	37 (59.7)	58 (46.4)	0.003
Yok	42 (66.7)	25 (40.3)	67 (53.6)	
Koroner Arter Hastalığı				
Var	7 (11.1)	12 (19.4)	19 (15.2)	0.150
Yok	56 (88.9)	50 (80.6)	106 (84.8)	
KOAH ve Astım				
Var	1 (1.6)	4 (6.5)	5 (4.0)	0.177
Yok	62 (98.4)	58 (93.5)	120 (96.0)	
Tiroit				
Var	6 (9.5)	10 (16.1)	16 (12.8)	0.201
Yok	57 (90.5)	52 (83.9)	109 (87.2)	
Kronik Böbrek Yetmezliği				
Var	1 (1.6)	5 (8.1)	6 (4.8)	0.100
Yok	62 (98.4)	57 (91.9)	119 (95.2)	
Hiperlipidemi				
Var	36 (57.1)	48 (77.4)	84 (67.2)	0.013
Yok	27 (42.9)	14 (22.6)	41 (32.8)	

Tablo 4.2. Katılımcıların hastalık ile ilgili parametreleri arasındaki ilişki (devam)

Değişkenler	Kontrol (n=63)	Olgu (n=62)	Toplam (n=125)	p
Karaciğer Hastalığı				
Var	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	0.496
Yok	63 (100.0)	61 (98.4)	124 (99.2)	
Komplikasyon				
Var	12 (19.0)	61 (98.4)	73 (58.4)	0.000
Yok	51 (81.0)	1 (1.6)	52 (41.6)	
Retinopati				
Var	3 (4.8)	5 (8.1)	8 (6.4)	0.350
Yok	60 (95.2)	57 (91.9)	117 (93.6)	
Nöropati				
Var	11 (17.5)	14 (22.6)	25 (20.0)	0.312
Yok	52 (82.5)	48 (77.4)	100 (80.0)	
Nefropati				
Var	0 (0.0)	62 (100.0)	64 (51.2)	0.000
Yok	63 (100)	0 (0.0)	61 (48.8)	
DM Süresi (Mean ± SD)	8.48 ± 7.14	10.63 ± 6.95	9.55 ± 7.10	0.037*
(min-max)	(0.20-30)	(1-30)	(0.20-30)	
DM Süresi Sınıflandırma				
5 yıl ve az	32 (50.8)	19 (30.6)	51 (40.8)	0.017
5 yıldan fazla	31 (49.2)	43 (69.4)	74 (59.2)	
DM Eğitimi				
Var	63 (100.0)	62 (100.0)	125 (100.0)	-
Yok	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Kullanılan İlaçlar				
SGLT2				
Kullanıyor	21 (33.3)	24 (38.7)	45 (36.0)	0.330
Kullanmıyor	42 (66.7)	38 (61.3)	80 (64.0)	
İnsülinler				
Kullanıyor	23 (36.5)	34 (54.8)	57 (45.6)	0.030
Kullanmıyor	40 (63.5)	28 (45.2)	68 (54.4)	
DDP4				
Kullanıyor	32 (50.8)	26 (41.9)	58 (46.4)	0.208
Kullanmıyor	31 (49.2)	36 (58.1)	67 (53.6)	

Tablo 4.2. Katılımcıların hastalık ile ilgili parametreleri arasındaki ilişki (devam)

Değişkenler	Kontrol (n=63)	Olgu (n=62)	Toplam (n=125)	p
Metformin				
Kullanıyor	54 (85.7)	43 (69.4)	97 (77.6)	0.023
Kullanmıyor	9 (14.3)	19 (30.6)	28 (22.4)	
Sülfonüre				
Kullanıyor	8 (12.7)	6 (9.7)	14 (11.2)	0.401
Kullanmıyor	55 (87.3)	56 (90.3)	111 (88.8)	
Glitazon				
Kullanıyor	8 (12.7)	3 (4.8)	11 (8.8)	0.108
Kullanmıyor	55 (87.3)	59 (95.2)	114 (91.2)	
Ace. Arb				
Kullanıyor	8 (12.7)	19 (30.6)	27 (21.6)	0.013
Kullanmıyor	55 (87.3)	43 (69.4)	98 (78.4)	
Ace. Arb. Ca Kanal				
Kullanıyor	4 (6.3)	6 (9.7)	10 (8.0)	0.362
Kullanmıyor	59 (93.7)	56 (90.3)	115 (93.0)	
Beta Blok				
Kullanıyor	12 (19.0)	16 (25.8)	28 (22.4)	0.245
Kullanmıyor	51 (81.0)	46 (74.2)	97 (77.6)	
Ca. Kanal . Blok				
Kullanıyor	4 (6.3)	9 (14.5)	13 (10.4)	0.114
Kullanmıyor	59 (93.7)	53 (85.5)	112 (89.6)	
Diğer İlaçlar HT				
Kullanıyor	0 (0.0)	3 (4.8)	3 (2.4)	0.119
Kullanmıyor	63 (100.0)	59 (95.2)	122 (97.6)	

Pearson Chi- Square, * Mann Whitney-U p<0.05

Çalışmada, 125 katılımcı üzerinde yapılan analizlerde, olgu (n=63) ve kontrol (n=62) grupları arasında Tablo 4.3'te çeşitli biyokimyasal parametreler incelenmiştir. Araştırmanın bulgularına göre, glukoz seviyeleri kontrol grubunda 154.51 ± 67.11 iken, olgu grubunda 176.92 ± 84.83 olarak bulunmuştur. HbA1c değerleri ise kontrol grubunda 7.86 ± 2.02 iken, olgu grubunda 8.56 ± 2.29 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında bu parametreler için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerleri arasında anlamlı bir fark vardır; kontrol grubunda 94.38 ± 14.83 iken, olgu grubunda 85.89 ± 21.69 olarak bulunmuştur. Biyokimyasal parametrelerden UA, Mg dahil diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.3. Katılımcıların biyokimyasal bulgularının incelenmesi

Değişkenler	Kontrol(n=63) (n=62) (Mean ± SD) (min-max)	Olgu (n=62) (n=63) (Mean ± SD) (min-max)	Toplam (n=125) (Mean ± SD) (min-max)	P
Glukoz	154.51 ±67.11 (84-432)	176.92 ± 84.83 (74-442)	165.62 ± 76.93 (74-442)	0.163
HbA1c	7.86 ±2.02 (5.60-16.0)	8.56 ±2.29 (5.50-14.80)	8.20 ± 2.18 (5.50-16)	0.077
Üre	30 ±11.35 (12-80)	32.32 ± 11.41 (11-60)	31.15 ± 11.39 (11-80)	0.254
Kreatinin	0.76 ± 0.17 (0.50-1.36)	0.83 ± 0.29 (0.52-1.78)	0.80 ± 0.24 (0.50-1.78)	0.483
GFR	94.38 ± 14.83 (38-119)	85.89 ± 21.69 (28-121)	90.17 ± 18. 96 (28-121)	0.040
ALT	20.21 ± 8.67 (7-52)	22.60 ± 15.00 (8-85)	21.39 ± 12.24 (7-85)	0.886
AST	18.02 ± 5.52 (10-41)	20.29 ± 10.24 (8-54)	19.14 ± 8.25 (8-54)	0.738
GGT	25.98 ± 16.92 (8-102)	30.26 ± 20.40 (9-100)	28.10 ± 18.78 (8-102)	0.291
Total Kolesterol	202.13 ± 43.64 (119-309)	202.90 ± 51.79 (98-330)	202.51 ± 47.67 (98-330)	0.992
Trigliserit	186.78 ± 156.99 (58-1083)	168.66 ± 103.09 (53-673)	177.79 ± 132.80 (53-1083)	0.743
LDL	119.98 ± 34.33 (63-188)	116.90 ± 39.76 (33- 207)	118.46 ± 37.00 (33-207)	0.611
Ürik Asit	4.99 ± 1.40 (2.30-8.0)	4.87 ± 1.73 (2.10-9.20)	4.93 ± 156 (2.10-9.20)	0.432
Mg	1.83 ± 0.16 (1.40-2.20)	1.86 ± 0.21 (1.10-2.30)	1.84 ± 0.19 (1.10-2.30)	0.288
Ürik Asit/Mg	2.74 ± 0.79 (1.15-4.71)	2.65 ± 1.02 (1.16- 5.75)	2.70 ± 0.91 (1.15-5.75)	0.230
Hgb	13.46 ± 1.50 (9.50-16.30)	13.13 ± 1.95 (7.0-17.40)	13.29 ± 1.74 (7.0-17.40)	0.545
WBC	8.14 ± 1.86 (4.30-13.0)	8.90 ± 7.68 (1.90-66.0)	8.52 ±5.56 (1.90-66.0)	0.632
PLT	286.16 ± 75.78 (148-547)	279.73 ± 91.58 (135-610)	282.97 ± 83.71 (135-610)	0.342
NEU	4738.79 ± 1370.98 (2100-8000)	4708.06 ± 1698.44 (900-8600)	4723.55 ± 1535.94 (900-8600)	0.780
Lenfosit	2523.17 ± 840.49 (1300-4700)	2322.58 ± 736.72 (800-4900)	2423.68 ± 793.95 (800-4900)	0.285
Microalbümin	1.29 ± 1.02 (0.50-5.0)	15.86 ± 33.39 (0.70-224)	8.52 ± 24.54 (0.50-224)	0.000
Alb/cre	9.79 ± 6.63 (0.0-27.70)	102.11 ± 80.82 (30.10-300)	64.31 ± 77.00 (0.0-300)	0.000

Mann Whitney-U p<0.05

Tablo 4.4'te UA (mg/dl) değerleri incelendiğinde, kontrol grubunda 10 (%15.9) kişi düşük seviyede (<3.5), 50 (%79.4) kişi normal seviyede (3.5-7.2) ve 3 (%4.7) kişi yüksek seviyede (>7.2) UA değerine sahiptir. Olgu grubunda ise bu değerler sırasıyla 13 (%21.0), 43 (%69.4) ve 6 (%9.6) olarak belirlenmiştir. Toplamda düşük, normal ve yüksek UA değerlerine sahip kişi sayıları sırasıyla 23 (%18.4), 93 (%74.4) ve 9 (%7.2) olarak hesaplanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Mg (mg/dl) seviyeleri değerlendirildiğinde, kontrol grubunda 40 (%63.5) kişi düşük seviyede (<1.9) ve 23 (%36.5) kişi normal seviyede (1.9-2.5) Mg değerine sahiptir. Olgu grubunda ise bu değerler sırasıyla 32 (%51.6) ve 30 (%48.4) olarak belirlenmiştir. Toplamda, düşük ve normal Mg seviyelerine sahip kişi sayıları sırasıyla 72 (%57.6) ve 53 (%42.4) olarak hesaplanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p<0.05$). HbA1c (mg/dl) seviyeleri incelendiğinde, kontrol grubunda 27 (%42.9) kişi normal seviyede (≤ 7) ve 36 (%57.1) kişi yüksek seviyede (>7) HbA1c değerine sahiptir. Olgu grubunda ise bu değerler sırasıyla 18 (%29.0) ve 44 (%71.0) olarak belirlenmiştir. Toplamda, normal ve yüksek HbA1c seviyelerine sahip kişi sayıları sırasıyla 45 (%36.0) ve 80 (%64.0) olarak hesaplanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Tablo 4.4. Katılımcıların referans değerlerine göre ürik asit ve magnezyum değerlerinin incelenmesi

	Kontrol(n=63)	Olgu (n=62)	Toplam(n=125)	p
Ürik Asit (mg/dl)				
Düşük (<3.5)	10 (15.9)	13 (21.0)	23 (18.4)	0.385
Normal (3.5-7.2)	50 (79.4)	43 (69.4)	93 (74.4)	
Yüksek (>7.2)	3 (4.7)	6 (9.6)	9 (7.2)	
Magnezyum(mg/dl)				
Düşük (<1.9)	40 (63.5)	32 (51.6)	72 (57.6)	0.122
Normal (1.9-2.5)	23 (36.5)	30 (48.4)	53 (42.4)	
HbA1c (mg/dl)				
Normal (≤ 7)	27 (42.9)	18 (29.0)	45 (36.0)	0.077
Yüksek (>7)	36 (57.1)	44 (71.0)	80 (64.0)	

Pearson Chi- Square, $p<0.05$

Tablo 4.5’de katılımcıların kronik hastalık varlığı ve UA, Mg, UA/ Mg ilişkisi değerlendirilmiştir. Olgu grubunda UA seviyeleri ile hipertansiyon ve KBH arasında anlamlı orta düzeyde bir ilişki olduğu, tiroit hastalığı ile pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Olgu grubunda UA/Mg düzeyleri ile hipertansiyon ve KBH arasında anlamlı pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Diğer Kronik hastalıklar ile UA, Mg, UA/ Mg arasında vaka ve kontrol gruplarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).



Tablo 4.5. Katılımcıların kronik hastalık durumu ve ürik asit, mg, ürik asit/ mg ilişkisinin incelenmesi

Değişkenler	Ürik Asit				Mg				Ürik Asit/ Mg			
	Vaka		Kontrol		Vaka		Kontrol		Vaka		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Hipertansiyon	0.390	0.002	0.105	0.414	-0.047	0.719	-0.173	0.176	0.403	0.001	0.159	0.212
Koroner Arter Hastalığı	0.163	0.205	0.011	0.931	0.115	0.375	0.041	0.748	0.145	0.261	0.018	0.888
KOAH ve Astım	-0.037	0.777	0.063	0.624	0.212	0.097	0.139	0.276	-0.103	0.427	0.014	0.913
Tiroit	0.267	0.036	0.207	0.104	0.174	0.176	0.065	0.610	0.228	0.075	0.172	0.176
Kronik Böbrek Yetmezliği	0.366	0.003	0.161	0.208	-0.185	0.150	0.197	0.122	0.353	0.005	0.112	0.383
Hiperlipidemi	-0.024	0.855	0.069	0.592	-0.011	0.933	-0.236	0.063	-	-	0.137	0.285
Karaciğer Hastalığı	0.129	0.318	-	-	-0.189	0.141	-	-	0.179	0.164	-	-

Spearman korelasyon katsayısı, p<0.05

Tablo 4.6’da katılımcıların kullandıkları ilaçlar ve UA Mg, UA/ Mg ilişkisi incelenmiştir. Vaka grubunda Beta Bloker ilaç kullanma ile UA seviyeleri ve UA/Mg seviyeleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Vaka grubunda Diğer HT ilacı kullanımı ile UA/Mg düzeyleri arasında pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Diğer kullanılan ilaçlar ve UA Mg, UA/ Mg değerleri arasında vaka ve kontrol grubunda anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).



Tablo 4.6. Katılımcıların kullandıkları ilaçlar ve Ürik Asit, Mg, Ürik Asit/ Mg ilişkisinin incelenmesi

Değişkenler	Ürik Asit				Mg				Ürik Asit/ Mg			
	Vaka		Kontrol		Vaka		Kontrol		Vaka		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
SGLT2	0.051	0.694	-0.186	0.144	-0.073	0.571	0.094	0.464	0.080	0.534	-0.223	0.079
İnsülinler	-0.073	0.571	-0.048	0.708	-0.015	0.910	0.026	0.840	-0.080	0.538	-0.025	0.843
DDP4	0.026	0.838	-0.011	0.930	-0.218	0.089	-0.225	0.076	0.090	0.489	0.054	0.673
Metformin	-0.017	0.898	0.178	0.162	-0.158	0.220	0.013	0.921	0.036	0.780	0.147	0.250
Sülfonüre	-0.038	0.769	0.038	0.767	-0.115	0.375	-0.021	0.867	-0.030	0.814	0.037	0.775
Glitazon	-0.067	0.604	-0.153	0.230	0.119	0.355	-0.016	0.900	-0.078	0.548	-0.128	0.316
Ace. Arb	0.185	0.150	0.127	0.320	-0.066	0.613	0.097	0.451	0.193	0.134	0.098	0.443
Ace. Arb. Ca Kanal	-0.093	0.472	-0.111	0.386	-0.098	0.451	-0.236	0.062	-0.043	0.742	-0.041	0.749
Beta Blok	0.404	0.001	0.109	0.395	0.094	0.467	-0.247	0.051	0.345	0.006	0.203	0.110
Ca.Kanal Blok	0.205	0.110	-0.034	0.791	-0.061	0.637	-0.070	0.587	0.202	0.115	0.005	0.967
Diğer İlaçlar HT	0.183	0.155	-	-	-0.237	0.064	-	-	0.258	0.043	-	-

Spearman korelasyon katsayısı, p<0.05

Tablo 4.6’da istatistiksel lojistik regresyon analizinin enter yöntemiyle bazı risk faktörleri vaka ve kontrol grupları arasında değerlendirilmiş ve mikroalbuminüri oluşum riskine ait sonuçları verilmiştir. Modelin Nagelkerke R square değeri 0.891 bulunmuş olup modelin açıklayıcılığı 89.1’dir.

Ağırlıktaki bir birimlik artış, mikroalbuminüri oluşma riskini arttırdığı saptanmıştır (OR:0.35, $p<0.05$). VKİ’deki her bir birimlik artış mikroalbuminüri riskini 11.1 kat arttırdığı bulunmuştur ($P<0.05$). Yaş, cinsiyet, boy uzunluğu ve DM süresinin mikroalbuminüri riskini arttırma durumu incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Trigliserit ve LDL değerleri incelendiğinde bu parametrelerin serum düzeylerindeki her bir birimlik artış mikroalbuminüri riskini sırasıyla 0.96 ve 0.86 kat arttırdığı saptanmıştır ($p<0.05$). Yine kandaki düzeylerine göre serum Glukoz, HbA1c, Üre, Kreatinin, GFR, ALT, AST, GGT, Total Kolesterol ile mikroalbuminüri riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Katılımcıların UA, Mg, UA/Mg değerlerinin mikroalbuminüri riskini arttırma durumu incelendiğinde UA düzeylerindeki artış mikroalbuminüri riskini istatistiksel olarak anlamlı etkilemediği bulunmuştur (OR: 0.990, $p>0.05$). UA/Mg oranındaki bir birimlik artış mikroalbuminüri riskini yüksek düzeyde arttırdığı görülse de bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Katılımcıların Hgb, WBC, PLT, NEU, Lenfosit değerlerinin mikroalbuminüri riskini arttırma durumu incelendiğinde bu değerlerin hastalık riskini istatistiksel olarak anlamlı etkilemediği bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.7. Bazı risk faktörleri ve hastalık oluşum riski

	OR	SE	%95 GA	p
Yaş (yıl)	0.957	0.135	0.734-1.247	0.745
Cinsiyet				
Erkek*				
Kadın	3.408	2.276	0.039-294.819	0.590
Boy (cm)	2.130	0.492	0.812-5.586	0.124
Ağırlık (kg)	0.351	0.501	0.131-0.936	0.036
BKİ (kg/m2)	11.163	1.214	1.034-120.482	0.047
DM Süresi (yıl)	1.241	0.120	0.980-1.571	0.073
Glukoz	1.011	0.028	0.956-1.068	0.710
HbA1c	0.809	0.774	0.177-3.687	0.784
Üre	0.980	0.062	0.868-1.106	0.738
Kreatinin	1.517	9.268	0.000-117339130.1	0.964
GFR	0.904	0.114	0.724-1.129	0.375
ALT	0.909	0.173	0.648-1.276	0.582
AST	1.328	0.204	0.890-1.980	0.165
GGT	0.989	0.050	0.896-1.091	0.823
Total Kolesterol	1.117	0.057	1.000-1.248	0.051
Trigliserit	0.969	0.014	0.942-0.997	0.029
LDL	0.868	0.067	0.761-0.990	0.035
Ürik Asit	0.990	0.005	0.979-1.000	0.057
Mg	1.031	0.014	1.002-1.060	0.034

Ürik Asit/Mg	102390183.9	9.854	0.420-2.499E+16	0.061
Hgb	2.185	0.624	0.644-7.420	0.210
WBC	1.672	1.393	0.109-25.657	0.712
PLT	1.015	0.010	0.996-1.035	0.111
NEE	1.000	0.002	0.997-1.004	0.876
Lenfosit	1.000	0.001	0.997-1.002	0.806

*Kategorik değişkenler için “referans” kategori ilk kategori alındığından bunlara ilişkin değerler hesaplanmamıştır, Lojistik Regresyon, $p < 0.05$

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Tartışma

Çalışmamızda Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniği ile İç Hastalıkları polikliniğine başvuran T2DM tanılı mikroalbuminüri olan ve olmayan hastalarda, mikroalbuminüri varlığının serum Mg, serum UA ve UA/Mg oranı ile ilişkisini incelemeye aldık. Mikrolabuminuri ile serum Mg ve serum UA arasında ilişkiyi incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunamamıştır. Lojistik regresyon analizinin verilerine göre UA/Mg oranındaki bir birimlik artış, mikroalbuminüri riskini yüksek düzeyde arttırdığı görülmüş, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hastaların ek komorbid hastalıkları ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki irdelendiğinde, hipertansiyon ve hiperlipidemi, mikrolabuminüri olan vaka grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sıkı. Aynı zamanda lojistik regresyon analizinde trigliserit ve LDL değerlerinin serum düzeyindeki bir birimlik artışının mikrolabuminüri oluşma riskini arttırdığı görülmüştür. Mikroalbuminüri için risk faktörlerini değerlendirdiğimizde, çalışmamız ağırlık ve VKİ artışın da mikroalbuminüri riskini arttırdığını göstermiştir.

Mg insan metabolizması için esansiyel element olup, birçok enzimatik süreçlerde kofaktör rolü vardır. Mg eksikliği çok çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Literatürde nefropati ile serum Mg ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışmalar mevcut olup, mikroalbuminüri ile Mg eksikliği arasındaki ilişki konusunda tartışmalı görüşler vardır. Birçok çalışmada Mg ile nefropati arasından negatif bir korelasyon gösterilmiş olsa da, bazı çalışmalar mikroalbuminüri ve hatta belirgin proteinürinin plazma Mg düzeyinin ilişkili olmadığını göstermiştir. 2000 yılında Corsonello ve ark., mikroalbuminüri veya klinik proteinüri olan diyabetik hastaların, idrarda normal albümin seviyeleri olan hastalara kıyasla serum iyonize

Mg konsantrasyonunda anlamlı bir düşüş sergilediğine dikkat çekti (75). Çalışmada Mg düşüklüğünün diyabete bağlı gelişen nefropatide, bozulan böbrek fonksiyonlarına bağlı böbrekten Mg kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmada iyonize Mg ölçümünün yapıldığı bilinmektedir. İyonize Mg düzeyi hücre içi değerini yansıtmakta olup, serum total Mg düzeyine göre daha doğru klinik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir. Çok az merkezde iyonize Mg ölçümü yapılmaktadır. Ancak günlük pratikte total serum Mg düzeyi sık kullanılmaktadır. Bizim çalışmamız benzer dizaynda olup, daha fazla hastanın dahil edilmesine rağmen, serum total Mg ölçümü ile gerçekleştiği için farklı sonuç elde edilmiş olabilir. 2021 yılında yapılan bir çalışmada da T2DM nefropatisi olan hastalarda serum Mg düzeyi nefropatisi olmayan T2DM ve sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düşük saptanmış (76). Yapılmış başka bir çalışmada da DN olan hastalarda Mg düşüklüğü saptanmış, Mg düşüklüğünün kötü glisemik kontrolle ilişkili olduğu bildirilmiştir (77).

Çalışmamızda mikroalbümin varlığında serum Mg düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Benzer şekilde Çin'de yapılan küçük bir çalışma, Mg eksikliği ile mikrovasküler komplikasyonlar arasında bir ilişki bulamadığını belirtmiştir. Bu çalışmada J Xu ve arkadaşları, Çin Kuzeydoğu popülasyonunda serum ve üriner Mg düzeyi ile pre-diyabet, diyabet ve diyabetik komplikasyonlarla ilişkisini incelemişlerdir. Çalışmada, komplike olmayan T2DM hastaları ile DN ve DR veya DPN'li T2DM hastaları arasında ne serum ne de idrar Mg için anlamlı bir fark bulamamışlar (78). Yine 2019 yılında İran'ın Birjand kentinde Razaeri ve ark., yapmış olduğu çalışmada mikroalbüminüri ve normoalbüminüri olan T2DM tanılı hastalarda serum Mg konsantrasyonlarını incelenmiştir. Değerlendirmede mikroalbüminüri hastalarda serum Mg düzeyleri ile idrar albümin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon olmadığı saptanmıştır (79).

Pürin metabolizmasının son ürünü olan UA, hem oksidan hem antioksidan özellik sergiler. Hiperürisemi DM, KAH, serebrovasküler hastalık ve KBH gibi çok sayıda hastalıklarda aterosklerotik kalp hastalık riskinin artışı ile ilişkilidir (80,81). UA düzeyinin DN ile ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Literatür incelendiğinde Guo ve ark., yaptığı geniş veri tabanlı çalışmada T2DM hastalarda diyabetik böbrek hastalığının rutin klinik parametrelerle doz-yanıt ilişkisini incelenmiştir. Meta analizde UA'daki her 1 mg/dL artışının DN başlangıcı riskinde

%11'lik bir artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (82). 2022 yılında Lin ve ark., Çin'de 1210 katılımcı ile yürüttükleri çalışmanın sonucunda artan serum UA'nın T2DM hastalarında albüminüri için bağımsız bir prediktif risk faktörü olduğunu, fakat farklı albüminüri seviyelerine göre yapılan daha ileri analizlerde, serum UA'nın mikroalbüminüri varlığı ile ilişkili olmadığını, ancak T2DM kohortunda makroalbüminüri ile anlamlı olarak ilişkili olduğu görülmüştür. Bulgular doğrultusunda yüksek serum UA seviyesinin T2DM hastalarında erken DN başlangıcı için bağımsız bir risk faktörü olmadığını, ancak artan serum UA seviyesi, ileri T2DM'de DN'de mikroalbüminürinin makroalbüminüriye gelişimi için önemli bir etken olabileceğini öne sürmüştür (83). Yine buna benzer başka bir çalışmada Hayashino ve ark. 2518 hasta ile Japonya'daki yapmış olduğu prospektif kohort çalışmasında yüksek serum UA, T2DM hastalarında albüminüride gelişme değil, albuminürinin sonraki ilerleme riski ile ilişkili olduğunu, bu nedenle serum UA değerinin mikroalbüminürinin gelecekteki ilerleme riskini tahmin etmek için kullanılabileceğini öne sürmüştür (84). Yapmış olduğumuz çalışmada da serum UA seviyeleri mikrolabuminüri ile ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup, hastaların takipte nefropatisinin progresyonu irdelenememiş, ilişki gözlenememiştir.

T2DM sıklığı yıldan yıla artmaktadır. T2DM nin temel risk faktörlerinin yoğun kalorili diyet, azalmış fiziksel aktivite ve obezite olduğunu biliyoruz. Dünya çapında obezite sıklığı da artmaktadır. Bu artışa paralel olarak obezite ile ilişki kardiyovasküler mortalite ve morbidite, serebrovasküler olay sıklığı, DM, nefropati ve malignitelerde artış izlenmektedir (85). Yaptığımız çalışmada DN olan hastalarda VKİ ortalama 31.0, DN olmayan hastalarda ise VKİ ortalama 30.69 olup hastalarımıza büyük çoğunlukta aşırı kilolu ve obez kişilerdi. İstatistiksel lojistik regresyon analizinde ağırlıktaki bir birimlik artışın, mikrolabuminüri riskini arttırdığı saptanmıştır. VKİ'deki her bir birimlik artış mikrolabuminüri riskini 11.1 kat arttırdığı bulduk. Literatürde, 2021 yılında Tayvan da Ou ve ark., 1872 T2DM hastası ile yaptığı çalışmada albüminüri olan ve olmayan hastalar arasındaki başlangıç özelliklerinin yaptıkları karşılaştırmalarda, albüminürisi olan hastalarda obezite ile ilişkili tüm indekslerin (VKİ, vb) daha yüksek değerlerine sahip olduğunu tespit etmişler (86). Çalışmamızda çok daha az hasta ile değerlendirme olmasına rağmen benzer sonuç elde edilmiştir. Yine 2009 yılında Birleşik Krallık tarama

programından elde edilen veriler, mikroalbuminüri insidansının artan VKİ ile arttığını ve bu ilişkinin daha yüksek VKİ'li hastalarda daha da önemli olduğunu göstermiştir (87).

Dünya çapında sık görülen T2DM obezite, hipertansiyon, dislipidemi gibi birçok hastalıklarla birlikte görülebilmektedir. Ek hastalıklar DM komplikasyonlarının sıklığını, morbidite ve mortalite riskini arttırmaktadır. Çalışmamızda mikroalbuminüri olan nefropatili grupta hipertansiyon oranları kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Benzer şekilde, hiperlipidemi sıklığı DN olgularında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda Trigliserit ve LDL değerleri incelendiğinde bu parametrelerin serum düzeylerindeki her bir birimlik artış mikroalbuminüri oluşma riskini arttırdığı tespit ettik. Literatür taramasında benzer durumun saptandığı birçok çalışma bulunmaktadır. 2016 yılında Verma ve ark., Hindistan'da gelişmekte olan ülkelerdeki T2DM hastalarını araştıran prospektif bir çalışmada, hipertansiyonlu hastalarda daha düşük eGFR'nin diyabetik nefropatinin gelişmesine yol açan önemli bir faktör olduğunu buldu ve hipertansiyonun diyabetik nefropati için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dikkat çekti (88). Benzer diğer çalışmalarda Agarwal ve ark., 300 yeni teşhis edilen T2DM hastası üzerinde çalıştı ve %17,5'lik bir nefropati insidansı buldular ve hipertansiyonu böbrek hastalığının gelişimine katkıda bulunan en önemli ilişkili faktör olarak bildirdiler (89). Geniş bir kesitsel çalışmada da Young Ba ve ark., 2969 T2DM tanılı hastadan 731'inde (%24,62) mikroalbuminüri bildirilmiş ve bu 731 hastanın %44,9'unda hipertansiyon mevcut olduğunu göstermişler (90). 2021 nisan ayında honkong da Wan ve ark., tarafından yapılan 10 yıllık bir kohort diyabet kohort çalışmasında 1. basamak sağlık hizmetlerinde T2DM hastalarda lipid parametrelerinin değişkenliği ile böbrek hastalığı riski arasındaki ilişkileri değerlendirmiş ve Çinli T2DM hastalarında LDL-C ve TC- HDL-C oranındaki değişkenlik ile böbrek hastalıkları arasında pozitif bir doğrusal ilişki gösterdiğini savunmuş (91). Yine yakın zamanda Ocak 2024 de Karimi ve ark., diyabetik hastalarda lipit değişikliği ve mikrovasküler komplikasyon riski ile yaptığı sistemik derleme ve meta-analiz sonucunda, mikrovasküler komplikasyonlar, özellikle nefropati ve nöropati üzerindeki lipid değişiklikleri (LDL, HDL ve TG) arasındaki ilişki kanıtlayan sonuçlar elde etmiştir (92). Bu büyük çalışmalarda belirtildiği gibi bizim yaptığımız çalışmada da DN hastalarında LDL kolesterol ve trigliserit

değerleri yüksek saptanmıştır. Bu durum T2DM hastalarında diyet uyumsuzluğu, inaktivite veya kan şekeri regülasyon bozukluğundan kaynaklanabilir. Çalışmamızda HBA1C değeri 7'nin üzerinde DN grubunda %71 hasta, kontrol grubunda %57 hasta bulunmaktadır. Bu da DN grubunda kan şekeri regülasyonun daha kötü olduğunu göstermektedir. Ancak veriler incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Daha fazla hasta grubuyla yapılacak yeni çalışmalarda korele sonuçlar bulunabileceğini düşünüyoruz.

Metformin, böbrek fonksiyonu korunmuş hastalarda klinik sonuçları iyileştirmedeki etkinliği nedeniyle T2DM için birincil tedavi olarak önerilmektedir (8). 2024 yılı Ocak ayında Yi ve ark., Kore'de yaptıkları çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında T2DM'li hastalarda metformin uygulamasının daha düşük belirgin DN ve majör kardiyovasküler olaylar riski ile ilişkili olduğunu göstermiş. Ayrıca, böbrek fonksiyonlarını azalmış T2DM'li hastalar için, devam eden metformin tedavisi, daha düşük majör böbrek ve kardiyovasküler olay riskleri ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşler (93). Çalışmamızda mikroalbuminürisi olmayan kontrol grubunda, mikrolabumünirisi olan hasta grubuna göre metformin kullanımı daha fazlaydı. İki grup karşılaştırıldığında metformin kullanım sıklığı istatistiksel olarak belirgin anlamlıydı.

DN'de serum Mg ve UA düzeyleri ile yapılmış, çok çeşitli sonuçların olduğu literatür taramasını görmekteyiz. Tek başına değerlendirmelerinden öte UA/Mg düzeyinin mikroalbuminüri ile daha ilişkili olabileceğini düşündük. Artmış UA seviyesine karşılık daha fazla azalmış Mg düzeyinin artmış OS, artmış inflamatuvar durum ve azalmış anti-oksidan etkiyle, mikroalbuminüri ile ilişkili olabileceğini ve kötü prognozu belirleyebileceğini varsaydık. Bu nedenle çalışmamızda mikroalbuminürisi olan T2DM hastalarında bu oranı irdeledik. Çalışmamızda UA/Mg oranının mikroalbuminüri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamız bu oran ile yapılmış ilk çalışma olup, literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Araştırmamız geneli değerlendirildiğinde çalışmamızın tek merkezli ve düşük katılımcı sayısı nedeni ile kısıtlılığı bulunmaktadır. Çalışmamızda yer alan katılımcıların ilaç kullanımları detaylı değerlendirilmiş, UA ve Mg metabolizmasını

etkileyecek ilaç kullanımları olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu nedenle çalışmamızın verilerinin yapılmış birçok çalışmaya göre daha güvenli olduğunu düşünmekteyiz. Bu alanda çok merkezli ve daha fazla katılımcı ile yapılacak olan araştırmalarda istatistiksel olarak daha kesin sonuçlar elde edilebileceği ve literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

5.2. Sonuç

Çalışmamızda T2DM tanılı hastalarda serum Mg, serum UA konsantrasyonları ve serum UA/Mg oranı ile mikroalbuminemi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. FID *Diabetes Québec no longer has affiliated associations*.2017. <https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/ressources/documentsutiles/atlas/>
2. Agrawal P, Arora S, Singh B, Manamalli A, Dolia PB. Association of macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus with serum magnesium levels. *Diabetes Metab Syndr*. 2011 Jan-Mar;5(1):41-4. doi: 10.1016/j.dsx.2010.12.003. Epub 2010 Dec 30. PMID: 22814841.
3. Tomino Y, Gohda T. The Prevalence and Management of Diabetic Nephropathy in Asia. *Kidney Dis (Basel)*. 2015 May;1(1):52-60. doi: 10.1159/000381757. Epub 2015 Apr 30. PMID: 27536665; PMCID: PMC4934822.
4. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28(1):164-76. doi: 10.2337/diacare.28.1.164. PMID: 15616252.
5. Feng J, Wang H, Jing Z, Wang Y, Wang W, Jiang Y, Sun W. Relationships of the Trace Elements Zinc and Magnesium With Diabetic Nephropathy-Associated Renal Functional Damage in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 30;8:626909. doi: 10.3389/fmed.2021.626909. PMID: 33859989; PMCID: PMC8042293.
6. Odusan OO, Familoni OB, Odewabi AO, Idowu AO, Adekolade AS. Patterns and Correlates of Serum Magnesium Levels in Subsets of Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Nigeria. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017 May-Jun;21(3):439-442. doi: 10.4103/ijem.IJEM_190_16. PMID: 28553602; PMCID: PMC5434730.
7. Han R, Duan L, Zhang Y, Jiang X. Serum Uric Acid is a Better Indicator of Kidney Impairment Than Serum Uric Acid-to-Creatinine Ratio and Serum Uric Acid-to-High-Density Lipoprotein Ratio: A Cross-Sectional Study of Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023 Sep 5;16:2695-2703. doi: 10.2147/DMSO.S425511. PMID: 37693325; PMCID: PMC10492542.
8. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği diyabet kılavuzu (2022)
9. Roden M., Shulman G.I. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*. 2019;576:51–60. doi: 10.1038/s41586-019-1797-8.
10. Stumvoll M., Goldstein B.J., van Haeften T.W. Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365:1333–1346. doi: 10.1016/S0140-6736(05)61032-X.
11. Weyer C., Bogardus C., Mott D.M., Pratley R.E. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Investig*. 1999;104:787–794. doi: 10.1172/JCI7231.
12. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-80. 20130214. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5.
13. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2003;348:383–393. doi: 10.1056/NEJMoa021778.
14. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E., Ingelsson E., Lawlor D.A., Selvin E., Stampfer M., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
15. Grarup N., Sandholt C.H., Hansen T., Pedersen O. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: From genome-wide association studies to rare variants and beyond. *Diabetologia*. 2014;57:1528–1541. doi: 10.1007/s00125-014-3270-4.
16. Wong N.D., Zhao Y., Patel R., Patao C., Malik S., Bertoni A.G., Correa A., Folsom A.R., Kachroo S., Mukherjee J., et al. Cardiovascular Risk Factor Targets and Cardiovascular Disease Event Risk in Diabetes: A Pooling Project of the Atherosclerosis Risk in Communities Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and Jackson Heart Study. *Diabetes Care*. 2016;39:668–676. doi: 10.2337/dc15-2439.
17. Chatterjee S., Khunti K., Davies M.J. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017;389:2239–2251. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2.
18. NCD Risk Factor Collaboration Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387:1513–1530. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00618-8.

19. DeFronzo R.A. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58:773–795. doi: 10.2337/db09-9028.
20. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., Grant S.F., Gavin J.R., 3rd, Aguilar R.B. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the beta-Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care*. 2016;39:179–186. doi: 10.2337/dc15-1585.
21. Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J., Colditz G., Liu S., Solomon C.G., Willett W.C. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N. Engl. J. Med.* 2001;345:790–797. doi: 10.1056/NEJMoa010492.
22. Schellenberg E.S., Dryden D.M., Vandermeer B., Ha C., Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2013;159:543–551. doi: 10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00007.
23. Haines L., Wan K.C., Lynn R., Barrett T.G., Shield J.P. Rising incidence of type 2 diabetes in children in the U.K. *Diabetes Care*. 2007;30:1097–1101. doi: 10.2337/dc06-1813.
24. Fuchsberger C., Flannick J., Teslovich T.M., Mahajan A., Agarwala V., Gaulton K.J., Ma C., Fontanillas P., Moutsianas L., McCarthy D.J., et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*. 2016;536:41–47. doi: 10.1038/nature18642. [PMC free article]
25. McCarthy M.I. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:2339–2350. doi: 10.1056/NEJMra0906948.
26. Dimas A.S., Lagou V., Barker A., Knowles J.W., Magi R., Hivert M.F., Benazzo A., Rybin D., Jackson A.U., Stringham H.M., et al. Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity. *Diabetes*. 2014;63:2158–2171. doi: 10.2337/db13-0949.
27. Flannick J., Florez J.C. Type 2 diabetes: Genetic data sharing to advance complex disease research. *Nat. Rev. Genet.* 2016;17:535–549. doi: 10.1038/nrg.2016.56.
28. Bellou V., Belbasis L., Tzoulaki I., Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS ONE*. 2018;13:e0194127. doi: 10.1371/journal.pone.0194127.
29. Carey V.J., Walters E.E., Colditz G.A., Solomon C.G., Willett W.C., Rosner B.A., Speizer F.E., Manson J.E. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 1997;145:614–619. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009158.
30. Sinha R., Dufour S., Petersen K.F., LeBon V., Enoksson S., Ma Y.Z., Savoye M., Rothman D.L., Shulman G.I., Caprio S. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by (1)H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: Relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes*. 2002;51:1022–1027. doi: 10.2337/diabetes.51.4.1022.
31. Weinstein A.R., Sesso H.D., Lee I.M., Cook N.R., Manson J.E., Buring J.E., Gaziano J.M. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA*. 2004;292:1188–1194. doi: 10.1001/jama.292.10.1188.
32. Lynch J., Helmrigh S.P., Lakka T.A., Kaplan G.A., Cohen R.D., Salonen R., Salonen J.T. Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. *Arch. Intern. Med.* 1996;156:1307–1314. doi: 10.1001/archinte.1996.00440110073010.
33. Venkatasamy V.V., Pericherla S., Manthuruthil S., Mishra S., Hanno R. Effect of Physical activity on Insulin Resistance, Inflammation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013;7:1764–1766. doi: 10.7860/JCDR/2013/6518.3306.
34. Strasser B. Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2013;1281:141–159. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06785.x.
35. Ross R. Does exercise without weight loss improve insulin sensitivity? *Diabetes Care*. 2003;26:944–945. doi: 10.2337/diacare.26.3.944.
36. Cerf M.E. Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2013;4:37. doi: 10.3389/fendo.2013.00037.
37. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14:88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1384-95. doi: 10.2337/dc12-2480. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23589542; PMCID: PMC3631867.

38. Standl E, Khunti K, Hansen TB, Schnell O. The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 Dec;26(2_suppl):7-14. doi: 10.1177/2047487319881021. PMID: 31766915.
39. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet.* 2010 Jul 10;376(9735):124-36. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62124-3. Epub 2010 Jun 26. PMID: 20580421.
40. Fouda AY, Xu Z, Suwanpradid J, Rojas M, Shosha E, Lemtalsi T, Patel C, Xing J, Zaidi SA, Zhi W, Stansfield BK, Cheng PN, Narayanan SP, Caldwell RW, Caldwell RB. Targeting proliferative retinopathy: Arginase 1 limits vitreoretinal neovascularization and promotes angiogenic repair. *Cell Death Dis.* 2022 Aug 29;13(8):745. doi: 10.1038/s41419-022-05196-8. PMID: 36038541; PMCID: PMC9424300.
41. Wu L, Gao L, Cao Y, Chen F, Sun T, Liu Y. Analysis of the protective mechanism of liraglutide on retinopathy based on diabetic mouse model. *Saudi J Biol Sci.* 2019 Dec;26(8):2096-2101. doi: 10.1016/j.sjbs.2019.09.032. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31889801; PMCID: PMC6923456.,
42. Zhu J, Hu Z, Luo Y, Liu Y, Luo W, Du X, Luo Z, Hu J, Peng S. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Jan 9;14:1265372. doi: 10.3389/fendo.2023.1265372. PMID: 38264279; PMCID: PMC10803883.
43. Gordo A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care.* 2003 Jun;26(6):1790-5. doi: 10.2337/diacare.26.6.1790. PMID: 12766111.
44. Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. *Adv Nutr.* 2018 Jul 1;9(4):511S-518S. doi: 10.1093/advances/nmy023. PMID: 30032223; PMCID: PMC6054240.
45. Wyld MLR, Morton RL, Aouad L, Magliano D, Polkinghorne KR, Chadban S. The impact of comorbid chronic kidney disease and diabetes on health-related quality-of-life: a 12-year community cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 May 27;36(6):1048-1056. doi: 10.1093/ndt/gfaa031. PMID: 32170940.
46. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jun;71(6):884-895. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.10.026. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29398179.
47. Wen F, Zhang S, Sun L, Qian M, Xu H. Salvianolic Acid B Inhibits Oxidative Stress in Glomerular Mesangial Cells Alleviating Diabetic Nephropathy by Regulating SIRT3/FOXO1 Signaling. *Kidney Blood Press Res.* 2023;48(1):738-751. doi: 10.1159/000534832. Epub 2023 Nov 7. PMID: 37935137.
48. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, Joles JA. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Apr;28(4):1023-1039. doi: 10.1681/ASN.2016060666. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28143897; PMCID: PMC5373460.
49. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol.* 2012 Feb 21;8(5):293-300. doi: 10.1038/nrneph.2012.19. PMID: 22349487.
50. Hostetter TH. Diabetic nephropathy. Metabolic versus hemodynamic considerations. *Diabetes Care.* 1992 Sep;15(9):1205-15. doi: 10.2337/diacare.15.9.1205. PMID: 1396017.
51. LI, Huili, et al. Combination of leflunomide and benazepril reduces renal injury of diabetic nephropathy rats and inhibits high-glucose induced cell apoptosis through regulation of NF-κB, TGF-β and TRPC6. *Renal Failure*, 2019, 41.1: 899-906.,
52. Pérez-Morales, Rosa E., et al. Inflammation in diabetic kidney disease. *Nephron*, 2019, 143.1: 12-16
53. Daenen, Kristien, et al. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatric nephrology*, 2019, 34: 975-991.,
54. Lassén, Emelie; Daehn, Ilse S. Molecular mechanisms in early diabetic kidney disease: glomerular endothelial cell dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21.24: 9456
55. Sifuentes-Franco, Sonia, et al. Oxidative stress, apoptosis, and mitochondrial function in diabetic nephropathy. *International journal of endocrinology*, 2018, 2018.
56. MA, Leyi, et al. Baicalin alleviates oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy via Nrf2 and MAPK signaling pathway. *Drug design, development and therapy*, 2021, 3207-3221.]
57. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease Surveillance System - United States 2018

58. Tuttle KR, Jones CR, Daratha KB, Koyama AK, Nicholas SB, Alicic RZ, Duru OK, Neumiller JJ, Norris KC, Ríos Burrows N, Pavkov ME. Incidence of Chronic Kidney Disease among Adults with Diabetes, 2015-2020. *N Engl J Med*. 2022 Oct 13;387(15):1430-1431. doi: 10.1056/NEJMc2207018.
59. Hostetter TH. Hyperfiltration and glomerulosclerosis. *Semin Nephrol*. 2003 Mar;23(2):194-9. doi: 10.1053/anep.2003.50017. PMID: 12704579.61.
60. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Mar;34(3):509-15. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.300156. PMID: 24554606.
61. de Boer IH, Afkarian M, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Sun W, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Renal outcomes in patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Oct;25(10):2342-50. doi: 10.1681/ASN.2013091004.
62. Ku E, McCulloch CE, Mauer M, Gitelman SE, Grimes BA, Hsu CY. Association Between Blood Pressure and Adverse Renal Events in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Dec;39(12):2218-2224. doi: 10.2337/dc16-0857. PMID: 27872156; PMCID: PMC5127223.
63. Piuri G, Zocchi M, Della Porta M, Ficara V, Manoni M, Zuccotti GV, Pinotti L, Maier JA, Cazzola R. Magnesium in Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2021 Jan 22;13(2):320. doi: 10.3390/nu13020320. PMID: 33499378; PMCID: PMC7912442
64. Vormann J. Magnesium: Nutrition and Homoeostasis. *AIMS Public Health*. 2016 May 23;3(2):329-340. doi: 10.3934/publichealth.2016.2.329. PMID: 29546166; PMCID: PMC5690358.
65. Schwalfenberg G.K., Genuis S.J. The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare. *Scientifica*. 2017;2017:4179326. doi: 10.1155/2017/4179326.
66. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Magnesium: Dietary Reference Values for Magnesium. *EFSA J*. 2015;13:4186. doi: 10.2903/j.efsa.2015.4186.
67. Pelczyńska M, Moszak M, Bogdański P. The Role of Magnesium in the Pathogenesis of Metabolic Disorders. *Nutrients*. 2022 Apr 20;14(9):1714. doi: 10.3390/nu14091714. PMID: 35565682; PMCID: PMC9103223
68. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015 Sep 23;7(9):8199-226. doi: 10.3390/nu7095388. PMID: 26404370; PMCID: PMC4586582.
69. Mamilla M, Yaritha SGR, Tuli R, Konipineni S, Rayaprolu DT, Borgharkar G, Kalluru PKR, Thugu TR. Role of Magnesium in Diabetic Nephropathy for Better Outcomes. *Cureus*. 2023 Aug 7;15(8):e43076. doi: 10.7759/cureus.43076. PMID: 37692668; PMCID: PMC10484355.
70. Dissanayake LV, Spires DR, Palygin O, Staruschenko A. Effects of uric acid dysregulation on the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020 May 1;318(5):F1252-F1257. doi: 10.1152/ajprenal.00066.2020. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32223309; PMCID: PMC7294331.
71. George C, Leslie SW, Minter DA. Hyperuricemia. 2023 Oct 14. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29083565.
72. Zharikov S, Krotova K, Hu H, Baylis C, Johnson RJ, Block ER, Patel J. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008 Nov;295(5):C1183-90. doi: 10.1152/ajpcell.00075.2008. Epub 2008 Sep 10. PMID: 18784379; PMCID: PMC2584985.
73. Alemayehu E, Fiseha T, Bambo GM, Sahile Kebede S, Bisetegn H, Tilahun M, Debash H, Ebrahim H, Mohammed O, Belete MA, Gedefie A. Prevalence of hyperuricemia among type 2 diabetes mellitus patients in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2023 Jul 18;23(1):153. doi: 10.1186/s12902-023-01408-0.
74. Corsonello A, Ientile R, Buemi M, Cucinotta D, Mauro VN, Macaione S, Corica F. Serum ionized magnesium levels in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or clinical proteinuria. *Am J Nephrol*. 2000 May-Jun;20(3):187-92. doi: 10.1159/000013582. PMID: 10878399.

75. Feng J, Wang H, Jing Z, Wang Y, Wang W, Jiang Y, Sun W. Relationships of the Trace Elements Zinc and Magnesium With Diabetic Nephropathy-Associated Renal Functional Damage in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 30;8:626909. doi: 10.3389/fmed.2021.626909.
76. Zahra H, Berriche O, Mizouri R, Boukhatia F, Khiari M, Gamoudi A, Lahmar I, Ben Amor N, Mahjoub F, Zayet S, Jamoussi H. Plasmatic Magnesium Deficiency in 101 Outpatients Living with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Pract*. 2021 Oct 27;11(4):791-800. doi: 10.3390/clinpract11040095.
77. Xu J, Xu W, Yao H, Sun W, Zhou Q, Cai L. Associations of serum and urinary magnesium with the pre-diabetes, diabetes and diabetic complications in the Chinese Northeast population. *PLoS One*. 2013;8(2):e56750. doi: 10.1371/journal.pone.0056750. Epub 2013 Feb 13.
78. Rezaei M, Khazaei R, Mohaqiq Z, Raeesi V, Farkhondeh T, Samarghandian S. Effect of Magnesium Status on Microalbuminuria in Type 2 Diabetic Patients. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2023;21(1):55-59. doi: 10.2174/1871525720666220425120457.
79. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008 Oct 23 [cited 2023 Apr 18];359(17):1811–21. Available from: [pmc/articles/PMC2684330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18442624/)
80. Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E, Harusato I, Hosoda H, Asano M, et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008 May [cited 2023 Apr 18]; 57(5):625-9. Available from: [PMID18442624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18442624/)
81. Guo J, Liu C, Wang Y, Shao B, Fong TL, Lau NC, Zhang H, Li H, Wang J, Lu X, Wang A, Leung CL, Chia XW, Li F, Meng X, He Q, Chen H. Dose-response association of diabetic kidney disease with routine clinical parameters in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2024 Feb 13;69:102482. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102482. PMID: 38374967; PMCID: PMC10875261.
82. Zhu L, Sun J, Wang X, Tian R, Zhou Y, Yu J, An X. Elevated serum uric acid is not an independent risk factor for the occurrence of Type 2 diabetic kidney disease in Chinese populations. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 16;101(50):e32128. doi: 10.1097/MD.00000000000032128. PMID: 36550864; PMCID: PMC9771223.
83. Hayashino Y, Okamura S, Tsujii S, Ishii H. Association of serum uric acid levels with the risk of development or progression of albuminuria among Japanese patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study [Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 10)]. *Acta Diabetol*. 2016 Aug;53(4):599-607. doi: 10.1007/s00592-015-0825-x. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26935413.
84. Cole CB, Nikpay M, Stewart AF, et al. Increased genetic risk for obesity in premature coronary artery disease. *Eur. J. Hum. Genet*. 2016;24(4):587–591. doi: 10.1038/ejhg.2015.162.
85. Ou YL, Lee MY, Lin IT, Wen WL, Hsu WH, Chen SC. Obesity-related indices are associated with albuminuria and advanced kidney disease in type 2 diabetes mellitus. *Ren Fail*. 2021 Dec;43(1):1250-1258. doi: 10.1080/0886022X.2021.1969247. PMID: 34461808; PMCID: PMC8409948.
86. Kavar B, Bello AK, El Nahas AM. High prevalence of microalbuminuria in the overweight and obese population: data from a UK population screening programme. *Nephron Clin Pract*. 2009;112(3):c205-12. doi: 10.1159/000218365. Epub 2009 May 15. PMID: 19451722.
87. Verma A, Vyas S, Agarwal A, Abbas S, Agarwal DP, Kumar R. Diabetic Kidney Disease and Hypertension: A True Love Story. *J Clin Diagn Res*. 2016 Mar;10(3):OC11-3. doi: 10.7860/JCDR/2016/18806.7511. Epub 2016 Mar 1. PMID: 27134912; PMCID: PMC4843298.
88. Agarwal N, Sengar NS, Jain PK, Khare R. Nephropathy in newly diagnosed type 2 diabetics with special stress on the role of hypertension. *J Assoc Physicians India*. 2011 Mar;59:145-7. PMID: 21751621.
89. Young BA, Katon WJ, Von Korff M, Simon GE, Lin EH, Ciechanowski PS, Bush T, Oliver M, Ludman EJ, Boyko EJ. Racial and ethnic differences in microalbuminuria prevalence in a diabetes population: the pathways study. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jan;16(1):219-28. doi: 10.1681/ASN.2004030162. Epub 2004 Nov 24. PMID: 15563572.
90. Wan EYF, Yu EYT, Chin WY, Barrett JK, Mok AHY, Lau CST, Wang Y, Wong ICK, Chan EWY, Lam CLK. Greater variability in lipid measurements associated with cardiovascular disease and mortality: A 10-year diabetes cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Oct;22(10):1777-1788. doi: 10.1111/dom.14093. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32452623; PMCID: PMC7540339.

91. Karimi MA, Vaezi A, Ansari A, Archin I, Dadgar K, Rasouli A, Ghannadikhosh P, Alishiri G, Tizro N, Ghareh F, Imanparvar S, Salehi S, Mazhari SA, Etemadi MH, Alipour M, Deravi N, Naziri M. Lipid variability and risk of microvascular complications in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2024 Jan 2;24(1):4. doi: 10.1186/s12902-023-01526-9. PMID: 38167035; PMCID: PMC10759662.
92. Yi Y, Kwon EJ, Yun G, Park S, Jeong JC, Na KY, Chin HJ, Yoo S, Kim S, Oh TJ, Kim S. Impact of metformin on cardiovascular and kidney outcome based on kidney function status in type 2 diabetic patients: a multicentric, retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2024 Jan 24;14(1):2081. doi: 10.1038/s41598-024-52078-4. PMID: 38267451; PMCID: PMC10808543.



EKLER

Ek 1: Etik Kurul Karar

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında nefropatinin serum ürik asit, serum magnezyum ve ürik asit/magnezyum oranı ile ilişkisi”
-----------------------	--

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Çağış Yerleşkesi Uşak Yolu Üzeri, 10145 BALIKESİR
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Hacer ŞEN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BALIKESİR (BAÜN TIP FAKÜLTESİ)			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında nefropatinin serum ürik asit, serum magnezyum ve ürik asit/magnezyum oranı ile ilişkisi”
-----------------------	--

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/150	Tarih:07.12.2022		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden izin alınması şartıyla gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	
Prof.Dr.Fuat EREL	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Prof.Dr.Gülten ERKEN	Fizyoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç.Dr.Akın USTA	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Dr.Öğr.Üyesi Oğuzhan KORKUT	Tıbbi Farmakoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa ÇOLAK	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Uzm.Dr.Mehmet ÇALIŞKAN	Halk Sağlığı Uzmanı	Balıkesir KEAS Organize Sanayi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Av.Erman ARDA	Avukat	Serbest	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Hüsnü KUNDAKÇI	Eczacı	Balıkesir Sağlık Uygulama ve Arş.Hast.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Serhat ALDEMİR	Emekli		E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat EREL
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.