

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
ADANA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DAHİLİYE KLİNİĞİ

DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA SERUM MAGNEZYUM DÜZEYİ

DR. MEHMET BANKİR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI: DOÇ. DR. TAYYİBE SALER

ADANA 2015

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bize aktaran, kişiliği, davranışları ve etik kurallara gösterdiği hassasiyeti ile örnek olan, her türlü desteğini bizden esirgemeyen değerli hocamız ve klinik şefimiz Doç. Dr. Tayyibe SALER'e;

Asistanlığım süresince bilgi ve birikimlerinden yararlandığım başasistanlarımız Dr. Sinan KIRIM ile Dr. Şakir Özgür KEŐEKEK'e ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi iç hastalıkları ABD öğretim üyelerine;

Hayatımın bir dönemini paylaştığım, asistanlık yıllarımın iyi ve kötü anlarında yanımda olan tüm dostlarıma ve çalışmaktan zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma;

Birlikte çalıştığım değerli uzman ve yan dal uzmanı doktorlarımıza ve servis hemşirelerimiz ile servis çalışanlarına;

Bugünlere gelmem için benden hiçbir fedakârlığı esirgemeyen sevgili anneme, babama ve kardeşlerime, her zaman en yakınımda bulduğum, manevi desteğini her an yanımda hissettiğim sevgili eşime ve annesine, varlığı ile bana güç ve huzur veren, mutluluk kaynağım biricik oğlum Emir Mete'ye; sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Mehmet BANKİR

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMA LİSTESİ.....	V
ÖZET – ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	VII
ABSCTRACT – KEYWORDS.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. DiyabetesMellitus Tanımı.....	2
2.2. DiyabetesMellitus Tarihçesi.....	2
2.3. DiyabetesMellitus Epidemiyolojisi.....	3
2.4. Diyabet'in toplum sağlığı değerlendirmeleri.....	3
2.5. DiyabetesMellitusun Tanı ve Sınıflama.....	4
2.5.1. Sınıflama.....	6
2.5.1.1. GestasyonelDiyabetesMellitus.....	9
2.5.1.2. Tip 1 DiayabetesMellitus.....	10
2.5.1.3. Tip 2 DiyabetesMellitus.....	12
2.5.1.3.1 Patofizyolojisi.....	13
2.5.1.4. Diğer Spesifik Diyabet Türleri.....	14
2.5.1.4.1. β Hücre Genetik Defektleri.....	14
2.6. DiyabetesMellitusun Tedavisi.....	15
2.6.1. Diyabet Tedavi Basamakları.....	15
2.7. DiyabetesMellitusun Komplikasyonları.....	21
2.7.1 Akut Komplikasyonları.....	21
2.7.2 Kronik Komplikasyonları.....	21
2.7.2.1.Mikrovasküler Komplikasyonları.....	21
2.7.2.1.1 DiyabetikRetinopati.....	21
2.7.1.2 Diyabetik Nefropati.....	25
2.7.2.1.3. Diyabetik Nöropati.....	26
2.7.2.2. Makrovasküler Komplikasyonları.....	26
2.7.2.2.1. Diyabette Periferik Arter Hastalığı.....	27

2.7.2.2.2. Diyabette Serebrovasküler Komplikasyonlar	27
2.7.2.2.3. Diyabette Kardiyovasküler Komplikasyonlar	27
2.8 MAGNEZYUM	27
2.8.1. Normal Magnezyum Metabolizması	28
2.8.2. Hipomagnezemi Tanısı	30
2.8.3. Hipomagnezemi ve Diyabet.....	31
2.8.4. Tip 2 Diyabet Hastalarında Hipomagnezemi olası sebepleri.....	31
2.8.5 Tip 2 Diyabette Hipomagnezemi Tedavisi	33
3- MATERYAL ve METOD	35
4-BULGULAR.....	36
5-TARTIŞMA	50
6- SONUÇ	53
7- KAYNAKLAR	54

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diyabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri ADA-2010.....	5
Tablo 2: ADA 2010; Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması	7
Tablo 3: IADPSG/ADA ve WHO'ya göre GDM tanı kriterler.....	9
Tablo 4: İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri.....	19
Tablo 5: Grupların cinsiyet dağılımı	35
Tablo 6: Grupların VKİ ve Bel çevrelerinin karşılaştırılması	39
Tablo 7: Tip 2 diyabetes mellitus ve kontrol grubu hastalarının klinik karakteristik özellikleri ve labaratuvar değerleri	39
Tablo 8: Grupların açlık kan şekeri ve HbA1c açısından karşılaştırılması	40
Tablo 9: Araştırma popülasyonun Lipit Profili	41
Tablo 10: Diyabetik retinopatili hastaların cinsiyet dağılımı	42
Tablo 11: Magnezyum ile Açlık kan şekeri ve HbA1c korelasyon analiz değerleri.....	46
Tablo 12: Multipıl regresyon Analiz Değerleri.....	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Böbrekte magnezyumun (Mg) geçtiği süreçler	29
Şekil 2. DCT(Distal Kıvrımlı Tübül)'de Mg'un katıldığı süreçlerin regülasyonu	29
Şekil 3: Gruplara göre cinsiyet dağılım grafiği	36
Şekil 4: Gruplara göre yaş dağılım grafiği.....	37
Şekil 5: Hastaların kullandığı tedavi rejimleri	38
Şekil 6: Gruplara göre Magnezyum düzeyleri	41
Şekil 7: Açlık kan şekerinin retinopatili hastalardaki dağılım grafiği	43
Şekil 8: HbA1c'nin retinopatili hastalardaki dağılım grafiği	44
Şekil 9: Diyabet süresinin retinopatili hastalardaki dağılım grafiği	45
Şekil 10: Retinopatili hastaların magnezyum düzeyi dağılım grafiği.....	46
Şekil 11: Diyabetik retinopatili hastalarda magnezyum düzeyi ile açlık kan şekeri ilişkisi...	47
Şekil 12: Diyabetik retinopatisi olan hastalardaki magnezyum ile HbA1c ilişkisi	48

KISALTMA LİSTESİ

- ADA: Amerikan Diyabet Derneği (AmericanDiabetesAssociation)
AGE: İleri Glikozillenme Ürünleri (Advanced GlycosylationEndproducts)
AII: Anjiyotensin II
Anti-GAD: Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz
DM: DiyabetesMellitus
DCT: Distal kıvrımlı tübüller
DCCT: Diyabetes Kontrol ve Komplikasyon çalışması
DR: Diyabetik Retinopati
EASD: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü
GDM: GestasyonelDiyabetesMellitus
GLUT: Glukoz taşıyıcı protein
HDL: Yüksek DansiteliLipoprotein (High-densitylipoproteins)
IA-2: İnsülinoma ilişkili Protein
IADPSG: Uluslararası diyabet ve gebelik çalışma grubu
ICA: Adacık Hücresi Antikoru (İslet-Cell Antibodies)
IDF: Uluslararası Diyabet Birliği(International DiabetesFederation)
IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu (İmpairedFastingGlucose)
IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı (ImpairedGlucoseTolerance)
IGF-1:İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
KAH: Koroner Arter Hastalığı
LADA: Erişkinlerin Yavaş seyirli Otoimmün Diyabeti (LatentAutoimmuneDiabetes in Adults)
LDL: Düşük DansiteliLipoprotein (LowDensityLipoprotein)
Mg: Magnezyum
MODY: Gençlerin Erişkin Tipte Başlayan Diyabeti (Maturity-OnsetDiabetes of the Youngs)
NDRP: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati
NGSP: Ulusal glikolize hemoglobin standardizasyon programı
OAD: Oral Antidiyabetik
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PDGF: Plateletderived büyüme faktörü

PDR: Proliferatif Diyabetik retinopati

SC: Subkutan

SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu

TAL: Henle kulpu çıkan Kalın kolu

TG: Trigliserid

TEMD: Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği

TURDEP: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu

VEGF: VaskülerEndotelyal Büyüme Faktörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World HealthOrganization)

ÖZET

Diyabetik Retinopatili hastalarada serum magnezyum düzeyi

Giriş: Magnezyum hücre içinin önemli bir katyonu olup kan şekeri regülasyonunda önemli role sahiptir. Diabetes Mellitus, sebep olduğu sonuçlar nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Retinopati diyabetik hastalarda gelişen önemli bir komplikasyon olup bozuk glisemik kontrolle ilişkilidir.

Amaç: Bu çalışmada, diyabetik retinopatili hastalarda magnezyum seviyeleri ile retinopati arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak planlanan çalışmaya toplam 468 birey dahil edildi ve üç grupta toplandı. Diyabetik retinopatili olan 134 hasta çalışma grubuna, 181 retinopatili olmayan diyabetik hasta ve 153 sağlıklı birey ise kontrol gruplarına alındı. Gruplar demografik veriler, serum magnezyum düzeyi, HbA1c ve açlık kan şekeri düzeyleri açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel açıdan verilerin değerlendirilmesinde MedCalc 15.2.2 (MedCalc Belgium) istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular: Gruplar yaş ve cinsiyet açısından benzer bulundu ($p=0,089$, $p=0,83$). Retinopatili hastaların ortalama serum magnezyum değerleri retinopatili olmayan diyabetik hastalara ve sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,001$). Bununla beraber retinopatili hastaların HbA1c ve açlık kan şekeri düzeyleri retinopatili olmayan diyabetik hastalara ve sağlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$). Magnezyum düzeyi ile HbA1c ve açlık kan şekeri arasında ters yönde güçlü bir korelasyon olduğu görüldü ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada diyabetik hastalarda serum magnezyum seviyesi düşük bulundu. Ayrıca diyabetik retinopati ile serum magnezyum düzeyi arasında önemli bir ilişki saptandı. Düşük serum magnezyum seviyeleri diyabetik hastalarda glisemik kontrolü bozmakta ve komplikasyon gelişimini hızlandırmaktadır. Diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanması ve komplikasyonların önlenmesi için magnezyum tamamlayıcı bir tedavi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Diyabetik retinopati, Magnezyum

ABSTRACT

Serum magnesium levels in patients with diabetes and retinopathy

Background: Magnesium is one of the major cations found in plasma and it plays an important role in glucose homeostasis. Diabetes Mellitus is an important public health concern because of its outcomes. Diabetic retinopathy is one important complication of diabetes and associated with impaired glucose control.

Aim: In this study we aimed to investigate the association between serum magnesium levels and diabetic retinopathy.

Materials and Methods: A total of 468 subjects were included in this retrospective study. The participants were divided into three groups, including a study group of 134 patients with diabetes and retinopathy, a control group of 181 patients with diabetes without retinopathy and a control group of 153 healthy subjects. Groups were compared according to the demographic properties, magnesium levels, HbA1c percentages, serum fasting glucose levels. MedCalc version 15.2.2 (MedCalc, Belgium) was used for the statistical analysis.

Results: The groups were similar in terms of age and sex ($P=0,089$, $p=0,83$). The serum magnesium levels of the patients with diabetic retinopathy were lower than those in the patients with diabetes without retinopathy and the healthy subjects ($P<0,001$). A significant reverse correlation was found between serum magnesium level and fasting glucose levels, and HbA1c percentages ($p<0,05$, for each).

Conclusion: In this study, low serum magnesium levels were found in patients with diabetes. Moreover, a significant correlation was found between low serum magnesium levels and retinopathy. Low serum magnesium levels can impair glycemic control and accelerate development of complications. Finally, magnesium supplementation may be a complementary treatment for better glycemic control and prevent complications in patients with diabetes.

Key Words: Diabetes Mellitus, Diabetic retinopathy, Magnesium

GİRİŞ

Diyabet prevalansı tüm dünyada artmaktadır. Uluslararası diyabet fedarasyonu (IDF)'nin yayınladığı diyabet atlasına göre dünyada 382 milyon diyabetli insan yaşamaktadır ve bu sayının 2035 yılında 592 milyona çıkması tahmin edilmektedir. Ülkemizde ise 1998 yılında yapılan TURDEP I ve 2010 yılında yapılan TURDEP II çalışmaları göstermiştir ki 12 yılda Türkiye'de diyabet sıklığı %7,2' den %13,7'ye çıkarak %90 artış göstermiştir.

Diyabet tedavi maliyeti yüksek bir hastalıktır. Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) verilerine göre 2012 yılında yapılan sağlık giderlerinin %23'ü diyabete harcanmıştır ve bunun büyük bir kısmı komplikasyonlar için harcanmıştır.

Retinopati diyabetik hastalardaki önemli morbidite sebeplerinden biridir. Körlük insidansı diyabetik hastalarda normal popülasyona göre 25 kat daha fazladır. Diyabetik retinopati orta yaşlı popülasyonda en sık körlük sebebidir. ABD' de her yıl en az 12.000 yeni vaka görülmektedir.

Magnezyum insan vücudunda en çok bulunan dördüncü ve hücre içinde en çok bulunan ikinci katyondur. Vücutta Proteine bağlı, kompleks oluşturmuş ya da serbest katyon formlarında bulunabilir. ATP gerektiren tüm enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olarak görev yapar. Ayrıca glukoz transportunda rol oynayan membrana bağlı sodyum-potasyum ATPaz aktivitesini de değiştirebilmektedir. Hipomagnezeminin hücresel glukoz transportunu değiştirebileceği, insülin salgısını azaltabileceği, post-reseptör insülin sinyallerini bozabileceği ve insülin-reseptör etkileşimlerini değiştirebileceği belirtilmektedir

Diyabetik hastalarda hipomagnezemi sık görülür. Glisemik kontrol ile magnezyum düzeyi arasında ters ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca serum magnezyum düşüklüğü ile diyabetik retinopati arasında bir bağlantı olduğunu bildiren çalışmalarda mevcuttur.

GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUSUN TANIMI

Diyabetes Mellitus insülin salınım eksikliği veya insülinin biyolojik etkisinin azalması (veya her ikisinin birlikteliği) sonucu oluşan hiperglisemi ile seyreden, karbonhidrat yağ, proteinden yeterince yararlanamadığı sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1).

2.2. DİYABETES MELLİTUSUN TARİHÇESİ

20. Yüzyılın en büyük halk sağlığı problemlerinden olan DM, bilinen en eski hastalıklardan biridir. Kelime anlamı akıp giden ballı idrar olan diyabetin, klinik özellikleri antik çağlardan beri bilinmektedir. M.Ö 1550 deki Eber papirüsü diyabeti tanımlayan poliürik bir durum tasvir etmiştir. Diyabet kelimesi ilk olarak M.S 2. Yüzyılda Kapadokya da Aretaeus tarafından kullanılmıştır. Aretaeus, çok idrar yapan ve kilo kaybeden insanları sifonlu fiçiya benzeterek hastalığa “diyabetes” adını vermiş ve klinik bulgular ile tanı koymuş, 11. Yüzyılda İbni-i Sina, kaynatılan idrardaki tortuda bal tadını belirlemiştir. 16. Yüzyılda “Thomas Willis”idrarda şeker tayinini yapmış.

Claude Bernard 19. yüzyılda diyabet ile ilgili birçok buluş yapmıştır. Bunlardan bir tanesi idrara çıkan glukozun karaciğerde glikojen olarak depo edildiği idi. Ayrıca uyanık tavşanda iğne ile medullayı deldiğinde geçici hiperglisemi geliştiğini gözlemleyerek diyabet ile santral sinir sisteminin ilişkili olduğunu göstermiş ve kan şekeri ölçümünü de gerçekleştirmiştir.

John Rollo 1809 yılında bu hastalığın adına “mellitus” adını da eklemiştir. 1889 da bir köpeğin pankreasını çıkararak bu organın yaşam için esansiyel olup olmadığı gösterilmeye çalışılırken hayvanın diyabet semptomları geliştirmesi, pankreatik bozuklukların diyabete neden olduğunu göstermiştir. 1900’ lü yıllarda ise hastalığın etyopatogenezi ile ilgili pek çok bilgi edinilmiştir. Banting ve Best köpek pankreasından bir parça alarak pankreatektomi uygulanmış diyabetik köpeklere uyguladıklarında kan glukoz konsantrasyonlarında düşüş gözlediler.

İnsülin 1921 yılında Kanada Toronto Üniversitesi`nde cerrah Frederick G Banting, öğrenci asistanı Charles H Best, biyokimyacı James B Collip ve fizyolog JJR Macleod tarafından keşfedilmiştir. Collip pankreastan insülin ekstraksiyonu ve saflaştırma metodlarını

buldu. İlk uygulama 11 Ocak 1922 de Leonard Thompson isimli 14 yaşındaki diyabetliye yapıldı. Daha sonra ekstraksiyon teknikleri Amerika'da Eli Lilly ve arkadaşları tarafından geliştirildi. 1926 yılında Frank bugünkü oral antidiabetiklerin atası Synthalini buldu. 1942de Laubatie, sülfonamidlerin hipoglisemik etkisini bulduktan sonra sülfonilüre türevleri tıp dünyasına girdi. 1946-1950 yıllarında çeşitli uzun etkili insülinler bulundu.

1973'de Nova ve Leo firmaları antikor oluşturmayan ileri derecede saf insülini geliştirmişlerdir. Bu günümüzde kullanılan DNA teknolojisi ile yapılmış olan insülinlere öncülük etmiştir.

2.3. DİYABETES MELLİTUSUN EPİDEMİYOLOJİSİ

Son iki dekatta dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır. 1985 yılında tahminen 30 milyon diyabetli varken, 2000 yılında bu sayı 177 milyona ulaşmıştır. IDF'in 2013 yılında yayınladığı diyabet atlasına göre dünyada 382 milyon diyabetli insan yaşamaktadır ve bu sayının 2035 yılında 592 milyona çıkacağı tahmin ediliyor. Ayrıca diyabet 2013 yılında 5,1 milyon ölüme neden oldu. Bu da her 6 dakikada bir insanın diyabet nedeniyle hayatını kaybettiğini gösteriyor (2).

Ülkemizde, Eylül 1997- Mart 1998 tarihleri arasında, 5 farklı coğrafik bölgenin, hem kırsal hem kentsel yerleşim alanlarında, toplam 540 merkezde diyabet taraması yapılmıştır (TURDEP I). Yapılan beş etiyolojik çalışmanın sonuçlarına göre diyabetin sıklığı % 7,2, IGT sıklığı %6,7 olarak bulunmuştur. Her ikisinin de anlamlı olarak kadınlarda daha sık olduğu saptanmıştır. Bu çalışmadan 12 yıl sonra yapılan TURDEP II çalışmasında Türk erişkin toplumunun diyabet sıklığı %90 artarak %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. TURDEP I ile karşılaştırıldığında, bozulmuş glukoz toeransı(IGT) sıklığı %106, santral obezite sıklığı %35, obezitenin %40 arttığı saptandı. Hipertansiyon sıklığında ise %11 azalma saptandı. Ayrıca hastaların %64,5' nin HbA1c değeri > %6,5, %49,8 'nin > %7olarak saptandı yani hastaların %50-60' ında hedef HbA1c değerlerine ulaşamadığı saptandı (3,4).

2.4. DİYABETİN TOPLUM SAĞLIĞI DEĞERLENDİRMELERİ

Diyabet maliyeti yüksek bir hastalıktır. Bu maliyetin %75 diyabetin kendisinden çok, uzun dönemde gelişen komplikasyonlarına aittir. 2002 yılında ABD' de diyabetin ekonomik tahmin yükü 132 milyondur (tüm sağlık maliyetlerinin %10'undan fazlası). Direkt maliyetlerin %75'i diyabetin uzun dönem vasküler komplikasyonlarına bağlıdır ve kaynakların %90'ı tip 2 diyabete harcanır. ABD'deki sağlık ekonomi analiz uzmanları 50

yaşında diyabetik bir kişinin diyabetik olmayandan 4174 dolar daha fazla medikal maliyeti olduğunu göstermişlerdir. Diyabetle geçen her bir yıl, yıllık medikal harcamaları yaşanmaya bağlı olan medikal harcamalardan 158 dolar daha fazla arttırmaktadır.

Diyabetli hastaların tüm ölümlerinin $\frac{3}{4}$ 'ünü kardiyovasküler hastalıklar oluşturuyor. HbA1c' deki %1 yükselme kardiyovasküler olay riskini %18, ölüm riskinde %12-14 artışa yol açar (5).

2.5. DİYABETES MELLİTUS TANI VE SINIFLAMA

Diyabetes mellitusun tanı ve sınıflandırılması için şu anda kullanılan kriterler ” National Diabetes Data Group” tarafından 1979 yılında geliştirilmiştir. 1979'dan beri literatürün gözden geçirilerek diyabetin sınıflaması ve tanısında değişiklik gerekip gerekmediği kararını vermek için Mayıs 1995 yılında ADA sponsorluğunda uluslararası bir ekspert komitesi kurulmuştur.(6) Onlarca yıldır diyabet tanısı açlık plazma glukozu veya 75 gr OGTT'ye dayalı olmuştur. 1997 yılında toplanan ADA komitesi açlık kan şekeri düzeyleri ve eşik glukoz seviyesi belirlemek için anahtar olarak retinopati varlığı arasında gösterilen ilişkiyi kullanarak tanı kriterleri revize etmiştir (7).

Ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporunda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır (1). En son ADA 2010 yılında diyabet tanı kriterleri yayınlamıştır. (Tablo 1)

1997 ve 2003 yıllarında ADA tarafından diyabet tanısını karşılamayan ancak glukoz değerleri normalden yüksek olan ara bir grup tanımladı. Bu insanlar bozulmuş açlık glikozu (IFG), açlık plazma glikozu; 100-125 mg/dl arası veya bozulmuş glikoz toleransı (IGT) OGTT de 2. saat glikoz değeri 140-199 mg/dl arası olarak tanımlandı. Dünya sağlık örgütü ve IDF 2006 yılında normal açlık plazma kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunmasını benimsemiştir. ADA 2010 da yayınladığı kriterlerde IFG tanısının 100-125 mg/ dl kabul etmektedir.

2003 yılında ADA diyabet tanısı için 8 saatlik açlık plazma glukoz değeri veya 75 gr OGTT'ni diyabet tanısı için tavsiye etti. 2009 yılında uluslararası komite tarafından HbA1c \geq

%6,5 değerinin tanı için kullanımını tavsiye etti ve ADA, EASD ve WHO tarafından teyit edildi. 2011 yılında dünya sağlık örgütü güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile HbA1c'nin \geq %6,5 değerinin tanı için kullanılabileceği sonucuna vardı (7).

Tablo 1. Diyabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri. ADA-2010 (7)

1-HbA1C \geq % 6,5 (Test, NGSP yöntemi ve DCCT ile standardize olması gereklidir) veya
2-Açlık plazma Glukozu \geq 126 mg/dl (7.mmol/L) (en az 8 saatlik açlıktan sonra)
3-OGTT (75 gr) de 2.saat plazma glukozu \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/L) veya
4-Klasik hiperglisemi semptomları ile random ölçülen plazma glukozu \geq 200 mg/dl(11,1 mmol/L)

NGSP: Ulusal glikolize hemoglobin standardizasyon programı, DCCT: Diabetes Control ve Complications Trial.

Buna göre diyabet tanısı dört yöntemin herhangi biri ile konabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanın daha sonraki bir gün tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eritrosit turnoverının yüksek olduğu anemili hastalar gibi HbA1c'nin yorumlanamadığı ya da ulaşamadığı hastalarda glukoz testleri (açlık plazma glukozu veya OGTT 2. Saat) kullanılmalıdır.

ADA, EASD, IDF ve IFCC temsilcilerinin oluşturduğu uluslararası diyabet uzmanlar komitesi 2008 yılında yaptığı bir dizi toplantı sonucunda, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için HbA1c' nin kesim noktasını % 6,5 olarak belirlemiştir (6). Bazı uzmanlar A1C \geq % 6,5 (48 mmol/mol) ile birlikte APG \geq 126 mg/dl bulunan kişilere diyabet tanısının konulmasının ve bu yaklaşımın OGTT'ye alternatif olarak kullanılmasını önermektedir. Ulusal (TURDEP II) ve uluslararası yapılmış toplumsal bazı çalışmalar, HbA1c'ye göre diyabet tanısı alan kişilerin, APG ve OGTT ile tanı alan kişilere göre metabolik açıdan daha olumsuz durumda olduklarını göstermiştir. Bu durum göz önüne alındığında, testin tanı amaçlı kullanılmasının, komplikasyonlara daha yatkın kişilerin tanınmasında ve tedavi edilmesinde ayrıca komplikasyonların önlenmesinde veya geciktirilmesi açısından da yarar sağlayacağı açıktır. Bu sebeple sağlık bakanlığının HbA1c standardizasyon çalışmalarına hız vermesi gerekmektedir (1).

IFG ve IGT'si olan bireylerde diyabet oluşma riski oldukça fazladır. Bu nedenle prediyabetik olarak kabul eden otörler vardır. Bu kişilerdeki diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskinin fazla oluşu önemsenmeli ve ona yönelik önlemler alınmalıdır. IFG ve IGT'nin metabolik sendromla birlikteliği bilinmektedir. Bu gruplarda diyabet riskinin ve kardiyovasküler olay sıklığının azaltılması için yapılacak girişimlerin diyabet riskini 5 yıl için % 25-60 oranında azalttığı bildirilmiştir. Ortalama % 5-10 arasında kilo kaybı ve bunun kontrolü, sıkı egzersiz programının içinde olduğu “yaşam tarzı değişikliği” ile yapılan klinik çalışmalarda bu oran % 58 bulunmuştur. Diyabet tedavisinde kullanılan bazı farmakolojik ilaçların IGT'li bireylerde kullanımı, yine 5 yıl içinde % 25-35 arasında diyabeti önleyebildiği gösterilmiştir.

2.5.1. SINIFLAMA

DM, hastalığın başlama yaşı ve tedavi tipi gibi eski kriterlerin aksine, hiperglisemiye yol açan patojenik sürecin temeline dayanılarak sınıflandırılır. Diyabetes mellitusun yeni sınıflaması önceki sınıflamadan iki noktada ayrılır. İlk olarak insüline bağımlı diyabetes mellitus (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus (NIDDM) terimleri artık kullanılmamaktadır. Bununla birlikte, Tip 2 diyabetiklerin birçoğunda glisemi kontrolü için eninde sonunda insülin tedavisi gerekebildiğinden eski tanımlama oldukça karışıklığa yol açmaktaydı. İkinci bir farklılık, yeni sınıflama sisteminde yaşın artık kriter olarak kullanılmamasıdır. Tip1 DM en sık olarak 30 yaşın altında görülmekle birlikte, otoimmün beta hücre yıkımı her yaşta gelişebilir. Otuz yaşından sonra DM gelişen bireylerin %5-10' unda tip1A DM söz konusu olduğu tahmin edilmektedir. Yine tip 2 DM daha çok tipik olarak artan yaş ile ortaya çıkmakla birlikte özellik obez adolesanlarda olmak üzere çocuklarda da ortaya çıkabilir (9).

Tablo 2' de özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet ve Gestasyonel Diyabetes Mellitus) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (7).

Tablo-2. ADA 2010 Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması (7)

1-Tip 1 Diyabet(Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan β hücre yıkımı vardır)	
A. İmmün aracılı B. İdiyopatik	
2- Tip 2 Diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
<p>3- Diğer Spesifik Tipler</p> <p>A. β hücre fonksiyonlarının genetik defekti</p> <p>1-Kromozom 12, HNF-1α(MODY3) 2-Kromozom 7, Glukokinaz (MODY2) 3-Kromozom 20 HNF-4α(MODY1) 4-Kromozom 13,İnsülin promotör faktör-1 (IPF-1;MODY4) 5-Kromozom 17, HNF-1β(MODY5) 6-Kromozom 2, NeuroD1 (MODY6) 7- Mitokondrial DNA 8-Diğerleri</p> <p>B. İnsülin etkisinde genetik defekt</p> <p>1-Tip A insülin direnci 2-Leprechaunism 3-Rabson-Mendenhall Sendromu 4-Lipoatrofik diyabet 5-Diğerleri</p> <p>C. Ekzokrin Pankreas hastalıkları</p> <p>1-Pankreatit 2-Travma/pankreatektomi 3-Neoplazi 4-Kistik Fibrozis 5-Hemokromatozis 6-Fibrokalküloz Pankreatopati 7-Diğerleri</p> <p>C. Endokrinopatiler</p> <p>1-Akromegali 2-Cushing Sendromu</p>	<p>E. İlaç ve Kimyasallar</p> <p>1-Vacor 2-Pentamidin 3-Nikotinic Asit 4-Glukokortikoid 5-Tiroid hormonlar 6-Diazoksid 7-β adrenerjik agonist 8-Tiyazidler 9-Dilantin 10-γ-İnterferon 11-Diğerleri</p> <p>F.İnfeksiyonlar</p> <p>1-Konjenital Rubella 2-Sitomegalo virüs 3-Diğerleri</p> <p>G. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</p> <p>1-“Stiff-man” sendromu 2-Anti insülin reseptör antikoları 3-Diğerleri</p> <p>H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</p> <p>1-Down Sendromu 2- Kliniferter sendromu 3- Turner Sendromu 4-Wolfram Sendromu 5-Friderich atksisi 6- Huntington Koresi</p>

3-Glukagonoma 4-Feokromositoma 5-Hipertiroidizm 6-Somatostatinoma 7-Aldosteronoma 8-Diğerleri	7-Laurance-moon-biedl Sendromu 8-Miyotonik Distrofi 9-Porfirya 10-Prader –Willi sendromu 11-Diğerleri
4- Gestasyonel Diyabetes Mellitus	

2.5.1.1. GESTASYONEL DİYABETUS MELLİTUS

Gebelik, plasentadan salgılanan diyabetojenik hormonlar (özellikle human plasental laktojen ile büyüme hormonu, Kortikotropin Releasing Hormon (CRH), progesteron) nedeniyle insülin direnci ve diyabete yatkınlık oluşturur.

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelik döneminde başlamış olan veya ilk olarak gebelik döneminde tespit edilen glukoz intoleransıdır (10). Bu tanımlama, daha önce tespit edilmemiş glukoz intoleransının gebelikten önce başlamış olabileceği ya da gebelik ile aynı anda başlamış olabileceği ihtimalini tanım dışında bırakmaz. Vakalar gebeliğin bitiminden 6 hafta veya daha fazla zaman geçtikten sonra tekrar değerlendirilmelidir. Vakaların büyük bir çoğunluğunda glukoz regülasyonu doğumdan sonra normale döner.

2010 yılında uluslararası diyabet ve gebelik çalışma grubu (IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group) yeni tarama tanı kriterleri önerdi. Bu kriterler kullanıldığında dünyada gebelikte hiperglisemi oranı %17 olarak tahmin edilmekte(11).

Tarama için 50 gr OGTT yapılmaktadır. Gebeliğin 24.—28. haftalarda rastgele bir zamanda 50 gr glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra plazma glukoz düzeyi 140 mg/dl'nin üzerinde ise diyabetten şüphelenilmelidir ve tanısal testler (75 gr veya 100 gr OGTT) yapılmalıdır.

TABLO 3: IADPSG/ADA ve WHO'ya göre GDM tanı kriterleri (1)

		APG	1.StPG	2.stPG	3.st PG
Tek aşamalı test					
WHO kriterleri	75 gr glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥ 126	-	≥ 140	-
IADPSG/ADA kriterleri	75 gr glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92	≥180	≥153	-
İki aşamalı test(**)					
İlk aşama	50 gr glukozlu test	-	≥140	-	-
İkinci aşama	100 gr Glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	≥140
	75 gr glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	-

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. (**)İki aşamalı tanı testi günümüzde daha az tercih edilmektedir. IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği, ADA: Amerikan Diyabet Birliği, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukoz, 1.stPG, 2.stPG, 3.stPG: 1., 2., 3.st plazma glukoz, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı.

2.5.1.2. TİP 1 DİYABETUS MELLİTUS

Tüm diyabetlilerin %5-10'unu oluşturan tip 1 DM, pankreasın insülin salgılayan adacık beta hücrelerinin selektif olarak harap olması sonucunda ortaya çıkan kronik, otoimmün bir hastalıktır(12). Diyabetes mellitus un etyolojik sınıflamasına göre tip 1 DM tip 1A (immün aracılı), tip 1B (idiyopatik) olarak iki ayrı gruba ayrılmıştır. Tip 1B DM'de immün bulgu olmaksızın mutlak insülin eksikliği vardır. Tip 1A DM' de adacık oto antikörleri %90 pozitif bulunurken, tip 1B DM' de adacık oto antikörleri negatiftir. Tip 1A DM 'de HLA ilişkisi bilinirken tip 1B'de henüz bilinmemektedir(13).

Pankreas beta hücre kitlesinin %90'dan fazlası yıkılınca kronik hiperglisemi ortaya çıkar. Genellikle 30 yaşından önce başlar okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri

yaşlarda ortaya çıkabilen ‘Latent Otoimmün Diyabetes of Adults’ LADA formunun çocukluk çağı tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Tip 1 diyabet genellikle, akut hiperglisemi veya ketoasidoza ilişkin semptom ve bulgularla başlar. Hastaların çoğunda diyabet bulgularının süresi 3 haftadan kısadır. Poliüri, polidipsi, polifajiden oluşan bulgular sıklıkla görülür. Bu klasik bulgulara kısa zamanda noktüri, kilo kaybı, halsizlik, çocuklarda enürezis eklenir. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotipik açıdan insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve duble diyabet veya tip 3 diyabet olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır.

Bu aşamaya gelene kadar hastalığın gelişiminde bazı dönemlerden geçilmesi gerekmektedir. Bu devrelerden geçerken tip 1A DM oluşmasında temel rol oynayan üç faktör mevcuttur. Bunlar genetik faktörler, otoimmünite ve çevresel faktörlerdir.

GENETİK FAKTÖRLER

Diyabetlilerin kardeşlerinde Tip 1 diyabet genel popülasyona göre yaklaşık 15 kat daha sık görülür (8). Tip 1 diyabetlilerin çocuklarında da diyabet sıklığı daha yüksektir (yaklaşık % 3-6). Çeşitli çalışmalarda diyabetli babası olanlarda annenin diyabet olmasına nazaran riskin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (14).

Tip 1 diyabete genetik yakınlık 6. kromozomun kısa kolunda majör histokompatibilite kompleks (MHC) bölgesinde bulunan HLA genleri ile ilişkilidir (15). Düşük ve yüksek riskli HLA haplotipleri tanımlanmıştır. Tip 1 diyabetli hastaların %90-95’inde HLA DR3 veya DR4 antijenlerinden en az bir tanesinin bulunduğu bilinmektedir. Ek olarak sınıf II aleli DQB1 0602 tip 1 diyabetten koruyucudur. Bazı diğer genler (kromozom 1 deki protein tirozin fosfataz N22(PTPN22), kromozom 2q da yer alan CTLA4) de tip 1 diyabete yakınlık ile ilişkili görülmüştür (16).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada toplumumuzda HLA-DR4 pozitif bireylerde tip DM gelişme riskinin önemli oranda arttığı, DR5 taşıyıcılarında ise DM gelişme riskinin azaldığı saptanmıştır (6).

OTOİMMÜN FAKTÖRLER

Adacık hücrelerinin değişik kesimlerinden kaynaklanan antijenlere karşı gelişen otoantikörlerin serumda saptanması: ilk kez 1974 yılında tanımlanan ve adacık hücre stoplazmasına karşı geliştiği bilinen ICA (islet cytoplasm antibody) tanı almış tip 1 DM'li hastaların %85'inde bulunur. Yaş küçüldükçe ve antikor titresi arttıkça hastalık gelişme riski artmaktadır. Hücrelerin giderek azalması nedeniyle ilerleyen yıllarda titresi giderek düşer ve kaybolur.

Diyabetik obez olmayan fare modeli çalışmalarında proinsülin/insülinin kendisi de otoantikörler için hedef olabildiği gösterilmiş (17). Diğer önemli otoantikörler; Glutamik asit dekaboksilaz (GAD), insülinoma ilişkili protein 2 (IA-2 ve IA-^β beta), otoantijen ZnT8, adacık spesifik glikoz 6 fosfat katalitik subünit ilişkili protein (IGRP), ısı şok proteinleri, antijen jun-B16, CD 38, glial fibriler asidik protein (GFAP) dir. Anti GAD, tanı sırasında %70 hastada pozitifdir (18-20). Adacık hücre antikorunun aksine uzun yıllar serumda pozitif kalır.

Ayrıca hücrel immünite, CD 8 T hücre aktivasyonu, bunu aktive eden sitokinler ve ayrıca dokuda gelişen serbest oksijen radikalleri de doku harabiyeti etkileri ile tip 1 DM oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Genetik olarak duyarlı kişilerde otoimmün süreci tetikleyen birçok çevresel olay ileri sürülmüştür. Üzerinde durulan çevresel faktörler; çölyak hastalığı, viral enfeksiyonlar (Coxakie B4 virüsü, Kabakulak, Rubella, Enteroviral enfeksiyonlar, CMV, influenza, EBV, Polio, Ensefalomyokardit virüs), inek sütüyle erken beslenme, nitrozaminler, toksinler ve streştir. Epidemiyolojik çalışmalar inek sütü ve tip 1A DM arasındaki ilişkiye dikkat çekmişlerdir. Günümüzdeki meta analizler ve zayıf kohort çalışmaları tip 1 diyabet ile doğum ağırlığı (her 1 kg artışta %7 artış), sezaryan doğum şekli (%20 artış) ve maternal yaş (her 5 yılda % 5 artış) arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak sebebi açıklanamamaktadır(6,21-22).

2.5.1.3. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

Tip 2 diyabet polijenik katılımlı, başlamasında sıklıkla obeziteye ilişkin veya obezite olmadan da var olan insülin direnci bulunan, beta hücresinin bu direnci kompanse etmek için

relatif fazla insülin salgıladığı ve hastalık eskidikçe insülin salgılama fonksiyonunda zaten bozukluk olan beta hücresinin insülin salgılama kapasitesinin daha da azalıp hipergliseminin artıp kısır bir döngü yarattığı durumdur. Tanı konulan diyabet olgularının %90 ile 95 kadarını tip 2 diyabetikler oluşturmaktadır. Tip 2 diyabet hastaları yaşamlarını sürdürebilmek için hastalığın başlangıç dönemlerinde insüline bağımlı değildirler ve altta yatan çok büyük bir fiziksel stres olmadığı sürece ketoz nadiren oluşur. Bununla beraber birçok Tip 2 diyabetik hasta uygun kan şekeri kontrolü için insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar.

Tip 2 DM' nin güçlü bir genetik komponenti vardır. Hastalığa zemin hazırlayan ana genler henüz tanımlanmamış olmasına rağmen, hastalığın poligenik ve multifaktöriyel olduğu açıktır. Tek yumurta ikizlerinde görülme sıklığı %70-90 arasındadır. Ebeveynlerinde diyabet olanlarda DM riski artmıştır. Anne ve babanın her ikisinde de tip 2 DM varsa çocuklarda diyabet çıkma riski %40'a yaklaşır (23).

Tip 2 diyabetli hastalarda tanı yıllarca gecikebilir. Çünkü hiperglisemi çok yavaş gelişmektedir ve hastalığın diyabetin klasik semptomlarını verene dek ilerlemesine yol açan glukoz düzeyine ulaşmak yıllar alabilir. İşte bu dönemde henüz tanısı konmamış tip 2 diyabetlilere tanı makrovasküler ve/veya mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasıyla konmaktadır.

2.5.1.3.1 PATOFİZYOLOJİ:

Tip 2 DM'nin patofizyolojisinde 3 temel faktör rol oynamaktadır. Bunlar; insülin salınımında bozulma, periferik insülin direnci ve aşırı hepatik glukoz üretimidir

Glukoz, insülin sekresyonunun primer fizyolojik uyarıcısıdır. Glukoz β hücrelerine glukoz taşıyıcı protein-2 (GLUT-2) aracılığı ile girer. Yapılan fare çalışmalarında GLUT-2 ekspresyonunu etkileyen genetik değişiklikler farelerde glukoz intoleransına neden olduğu gösterilmiş. Aynı değişiklikler yağlı diyet ile beslenen farelerde de saptanmış bu da yüksek yağlı diyet ile diyabet gelişimi ile ilgili bağlantıyı düşündürmektedir (24,25).

Tip 2 DM'de yetersiz β hücre insülin salınımındaki problemin mi, yoksa insülin direncinin mi primer sorun lezyon olduğu bilinmemektedir. Araştırmacılar insülin direncinin primer olabileceği hipotezini geliştirmişlerdir, buna göre kompensatuvar olarak insülin salınımının artması gerekirken pankreas devam ettirememiştir. Pankreas yetersiz kaldığı zaman, klinik DM ortaya çıkmaktadır (26).

İnsülin direnci obezite ve tip 2 DM arasında anahtar faktördür. İnsülin direncine neden olan mediatörler için primer kaynak yağ dokusudur. Yağ dokusunun hangi mekanizmalarla, özellikle santral obezitenin, insülin direncini arttırdığı araştırılmaya devam edilmektedir ve görünen nedenler; 1) serbest yağ asitlerinin toksik etkisi (lipotoksisite), 2) yağ dokusunda üretilen sitokinlerin (adipokinler) düzensiz salınımıdır (26).

Amilin, insülin sekrete edilen granüllerde bulunan bir polipeptittir. Bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda amilin miktarı ve birinci fazda salınan insülin miktarının azaldığı ve tip 2 diyabetlilerde çok düşük konsantrasyonlarda olduğu saptanmıştır (27). Ayrıca yüksek doz amilin miktarı glukozun hücre içine alınmasını azaltması ve insülin salgısını inhibe etmesi tip 2 diyabet patogeneğinde amilin direkt rol aldığını düşündürmektedir (28). Ancak insanlara amilin uygulandığında akut bir etki gözlenmemiş ancak diğer taraftan sıçanlara amilin antagonisti uygulandığı zaman kan şekeri azalttığı ve insülin sekresyonunu arttırdığı görülmüştür bu da amilin insülin sekresyonunu tonik şekilde inhibe ettiğini düşündürmektedir (29,30).

Hipergliseminin kendisi de β hücrelerinden insülin salınımında bozulmaya neden olmaktadır (glukotoksite) (31).

Tip 2 DM'de karaciğerde insülin direnci, hiperinsülineminin glukoneogenezi baskılamada yetersiz kalması nedeniyle meydana gelir. Bu durum açlık hiperglisemisi ve postprandiyal durumda karaciğerde glukoz depolarında azalma ile sonuçlanır. Hepatik glukoz üretiminde artış erken dönemde ortaya çıkar. İnsülin sekresyon anormallikleri ve iskelet kasında insülin direnci başlamasından sonra olması muhtemeldir.

2.5.1.4. DİĞER SPESİFİK DİAYABET TİPLERİ

2.5.1.4.1. β Hücre Genetik Defektleri

Bunlar MODY 1, MODY 2, MODY 3, MODY 4, MODY 5, MODY 6, Mitokondrial DNA ve diğerleridir. Bunlar sıklıkla erken yaşlarda (genellikle 25 yaş öncesi) başlayan orta derecede hiperglisemi ile karakterizedir. Ketoasidoza eğilim yoktur. İnsülin sekresyon bozukluğu mevcuttur. Otozomal dominant geçişlidir. Oto antikorlar negatiftir. Bugüne kadar değişik kromozomlarda 3 gen bölgesinde anormallikler saptanmıştır. En sık görülen form 12 kromozomda hepatosit nükleer faktör (HNF)1- α olarak tanımlanan bir hepatik transkripsiyon faktörünün mutasyonu ile ilişkilidir (MODY 3). İkinci bir form kromozom 7p de glukokinaz geninde mutasyon ile ilişkilidir (MODY2). Üçüncü form kromozom 20q de HNF4- α geninde

mutasyon ile ilişkilidir (MODY1). İnsülin Promotör faktör -1 (IPF-1) gen mutasyonu MODY4, HNF-1 gen mutasyonu MODY5, Nöro- D1 gen mutasyonu MODY 6 olarak bilinmektedir.

DM ve sağlıkla ilişkili olarak mitokondrial DNA'da nokta mutasyonları saptanmıştır. En sık görülen mutasyon tRNA lösin geninde 3243. pozisyonadadır ve A-G transizyonuna yol açar.

2.6. DİYABETUS MELLİTUSUN TEDAVİSİ

Günümüzde diyabet için tam iyileşmeden söz edilemez. Diyabet gibi kronik bir hastalık için amaçlar; 1) Hiperglisemiyle ilişkili semptomların giderilmesi 2)uzun dönemde gelişebilecek mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları azaltmak veya elimine etmek 3) hastanın mümkün olduğunca normal bir hayat tarzı sürmesini sağlamaktır.

Tip 1 diyabette tedavinin temeli eksik olan insülini yerine koymaktır. Tip 2 diyabette ise tedavinin temelini yaşam tarzı değişikliği oluşturur ve farmakolojik tedavi ikincil tedavi planıdır. Tip 1 diyabette insülin tedavisini kolaylaştırmak için yaşam tarzı değişikliği ve sağlık durumu şartlarının uygun düzeylere getirmek gerekir. Tip 1 ve tip 2 diyabette tedavi planları farklı görünse de tedavi hedefleri benzerdir.

2.6.1. Diyabet Tedavi Basamakları

1-Hasta eğitimi

2-Non- farmakolojik tedaviler

- a) Tıbbi beslenme tedavisi
- b) Fiziksel aktivitenin düzenlenmesi

3-Farmakolojik ajanlar

- a) İnsülin salgılatıcılar
 - Sülfonilüreler
 - Sülfonilüre olmayan insülin salgılatıcılar (Meglitinidler)
- b) İnsülin duyarlaştırıcılar
 - Biguanidler (metformin)
 - Tiazolidinidionlar

c-Alfa glukozidaz inhibitörleri

d-İnsülinomimetik ilaçlar (Amilin analogları, inkretin bazlı ilaçlar)

e- SGLT-2 İnhibitörleri

f-İnsülin

4-Diğer (Pankreas ve adacık hücre transplantasyonu)

1-Diyabet Eğitimi: Diyabet eğitimi içerisinde birçok konuda eğitim verilmeli. Bu konular arasında kan glukozunun kendi kendine takibi ve ayarlanması, idrar ketonunun bakılması (tip 1 DM), insülin kullanımı, başka hastalık sırasında diyabet tedavisinde yapılması gerekenler, hipoglisemi tanıma ve tedavisi, ayak ve deri bakımı, egzersiz öncesi, sırasında ve sonrasında diyabet tedavisi ve risk faktörlerini değiştirecek aktiviteler yer alır.

2-Non Farmakolojik Tedaviler

a)Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tıbbi beslenme tedavisi ADA tarafından, diyabet tedavisinin diğer yönleriyle beraber kalori alımının optimal koordinasyonunu tarif etmek için kullanılan bir terimdir. Daha önceleri, beslenmede hastalara kısıtlayıcı, komplike diyetler empoze ediliyordu. Günümüzdeki yaklaşımlar ise oldukça değişmiştir. Tıbbi beslenme tedavisi her hastanın tedavi hedefine göre ayarlanmalıdır.

Abdominal yağlanma tip 2 DM gelişmesindeki bağımsız risk faktörüdür. Kalori kısıtlanması kilo kaybını sağlar ve insülin direncini azaltır. Aynı zamanda kilo kaybından bağımsız olarak glisemik kontrol sağlar. Ek olarak hepatik glukoz yapımını azaltarak açlık plazma glukozunu azaltır ve uzun dönemde metabolik kontrolde etkili olur.

Önerilen diyet şekli; günlük kaloringin yaklaşık %10-20'sinin proteinden sağlanması (nefropatisi olanlarda yaklaşık %10), günlük kaloringin < % 10'unun doymuş yağlardan sağlanması, çoklu doymamış yağ oranının günlük kaloringin % 10'unu sağlaması, trans ve doymamış yağ asitlerinden kaçınılması, kalan kaloringin kişinin tıbbi ihtiyaçları ve toleransına bağlı olarak karbonhidrat ve tekli doymamış yağlar arasında bölünmesi, günlük kolesterol alımının < 300 mg olmasıdır.

b) Egzersiz: Egzersiz, kapsamlı diyabet tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Düzenli egzersiz hastaların hayat standardını yükseltir ve kardiyovasküler komplikasyonları azaltır. Ayrıca

insülin absorpsiyonunu hızlandırır (enjeksiyon yerinde lokal kan akımının artışına bağlı) ve kas glukoz tüketimini artırır. Aerobik egzersiz ve direnç çalışmasının kombinasyonu tercih edilmelidir. Ağırılık kaldırma, zorlama, valsava manevrası gibi kan basıncını artırıcı ve proliferatif retinopatiji ilerletici sporlardan kaçınılmalıdır. Egzersizin şiddeti kalp hızını orta derecede (maksimal kalp hızının % 55'i kadar) arttırmalıdır. Hipoglisemiden kaçınmak için gerekirse egzersiz öncesi ek yiyecek alınmalıdır. Egzersiz sırasında ve egzersizden sonraki 8 saatte hızlı absorbe edilebilen karbonhidrat kaynakları hastanın ulaşabilecekleri bir yerde olmalıdır. Haftada en az 3 gün, en az 30 dakika yapılmalıdır. Yaş >35 olanlarda dm süresi >20-25 yıl olan, diyabetin mikrovasküler komplikasyonu olanlar, periferik vasküler hastalık, koroner arter hastalığının diğer risk faktörleri olanlar ve otonom nöropatisi olan hastalara egzersiz tolerans testi yapılmalıdır (6).

3-Farmakolojik Tedavi

a) İnsülin Salgılatıcılar

Sülfonilüreler (SÜ): SÜ'ler β hücresi üzerindeki sülfonilüre reseptörü üzerinden etkileyen insülin sekretogoglarıdır. Portal vene insülin salınması sonucu hepatik glukoz üretimi suprese olur ve glukotoksisitenin azalması ile insülin direnci azalır. Etkileri korunmuş β hücrelerine bağlı oldukları için tip 1 diyabette kullanılmazlar ve β hücre fonksiyonu bozulmuş tip 2 diyabetlilerde işe yaramazlar. Maksimal efektif dozlarda HbA1c'de ortalama %1-2 düşüş sağlarlar. SÜ'ler ile hastaların yalnızca %25' inde hedef değerlere ulaşılabilir (31).

Sülfonilüre olmayan insülin salgılatıcılar (Meglitinidler): Bu grupta nataglinid ve rapaglinid bulunmaktadır. Sülfonilürelere benzer pankreatik etki gösterirler. Etkileri hızlı başlar ve kısa sürelidir. Oral alımı takiben 5-10 dakika içinde kan dolaşımında saptanır. Bu nedenle preprandial uygulama için uygundur (32).

b)İnsülin Duyarlaştırıcılar

Biguanidler: Biguanidlerin kullanımda olan tek örneği metformindir. Tip 2 diyabet tedavisinde tek başına kullanılabilindiği gibi diğer oral antidiyabetik ilaçlar veya insülin ile beraber de kullanılabilir. Tip 2 diyabet tedavisinde birinci basamak tedavidir. Teröpatik etkisi öncelikle karaciğerde glukoneogenezisi ve lipolizi azaltarak periferik dolaşıma glukoz çıkışına azaltır. En sık yan etkisi gastrointestinal yan etkilerdir (anoreksia, bulantı, diare.) ve hastaların yaklaşık % 20'sinde görülür. Düşük dozda (500-850 mg) başlanması ve tolerans

geliştiğinde yavaş olarak doz arttırılması önerilir. Metformin vitamin B12 emilmesini azaltabilir. Çok nadiren laktik asidoza neden olabilir. Böbrek yolu ile değişmeden atılır. Metformin böbrek fonksiyon bozukluğunda, ağır konjestif kalp yetmezliğinde, pulmoner yetersizlikte, karaciğer fonksiyon bozukluğunda ve kronik alkolizmde kullanılmamalıdır. Tedavi dozlarında hipoglisemi görülmez (33).

Tiazolidinidionlar: Bu grup içerisinde rosiglitazon ve pioglitazon bulunmaktadır. Etkilerini PPAR-gama (peroksizom proliferatör aktive reseptörler) bağlanarak gerçekleştirirler. Etkilerini insülin duyarlılığını arttırarak dolayısıyla insülin direncini azaltarak gösterirler. GLUT-1 ve GLUT-4'ü arttırırlar, serbest yağ asitlerini azaltırlar, hepatik glukoz çıkışı azaltırlar. Tip 2 diyabette tek başına ve kombine kullanılabilir. İnsülin ile kombine kullanımında insülin dozunu azaltmak gerekir. Ödem, osteoporoz, kilo alımı, anemi (%4) yan etkileri olabilir. Ratlarda yapılan çalışmalarda mesana kanseri riski saptanmış ama insanlarda yapılan çalışmalarda kanser riskinde artış görülmemiştir. Karaciğer fonksiyon testleri 2,5 kat dan daha yüksek olanlarda, kalp yetmezliği olanlarda, ağır renal yetersizlikte kullanılmamalıdır (33).

c-Alfa Glukozidaz İnhibitörleri: Akarboz ve miglitol bu gruptadır ama yalnızca akarboz kullanımdadır. Akarboz bağırsak fırçamsı yüzde bulunan alfa glukozidaz enzimini inhibe eder ve karbonhidratların emilimini yavaşlatır ve glisemik regülasyonu düzeltir. En önemli yan etkisi gastrointestinal (gaz, abdominal ağrı, ishal) yan etkilerdir. Günde 3 defa yiyeceğin ilk lokması ile beraber alınır (34).

d-İnsülinomimetik ilaçlar (Amilin analogları, inkretin bazlı ilaçlar): β hücre hormonu olan amilinin analogu olan pramlinitit insülin tedavisine destek amacıyla ABD de kullanılmaya başlanmıştır. Postprandiyal hiperglisemiyi glukagon sekresyonunu baskılayarak azaltır. Mide boşalmasını geciktirir ve gıda tüketimini azaltır. Her öğünden önce subkutan olarak yapılır. En önemli yan etki bulantı kusma ve hipoglisemidir.

İnkretin mimetikler: Bu grupta yer alan ilaçlar inkretin hormonları taklit etmek ya da inkretinlerin degradasyonunu inhibe etmek üzere geliştirilmiştir. Glukoz bağımlı etki gösterdikleri için hipoglisemiye sebep olmazlar. Bu grup içerisinde GLP-1 analogları (eksanitid liraglutit, eksanitid LAR) , DPP-4 inhibitörleri (saksagliptin, vildagliptin, sitagliptin) bulunmaktadır. GLP-1 analogları sc kullanılmaktadır. Liraglutid ve eksanitid LAR ülkemizde henüz bulunmamaktadır. GLP-1 analoglarının en önemli etkilerinden biri kilo kaybı sağlamasıdır. Yan ekileri içerisinde ise bulantı ve akut pankreatit bulunmaktadır.

DPP-4 inhibitörleri; endojen inkretinler olan GLP-1 ve GIP'in yıkımını inhibe ederler. Bu grup ilaçlar oral kullanılmaktadır. Klinik çalışmalarda bu grup ilaçların önemli bir yan etkisi bildirilmemiştir. Ancak sitagliptin'in pazara sunulduktan sonra nadiren gribal enfeksiyona benzer bir klinik tabloya yol açtığı ileri sürülmüştür. Eylül 2009 da akut pankreatit vakalarının bildirilmesi nedeniyle FDA tarafından ilaç prospektusuna uyarı konulması istenmiştir.

e-) SGLT-2 İnhibitörleri: insülin etkisinden bağımsız etki gösteren ve renal glukoz reabsorpsiyonunu inhibe ederek kan şekeri düzeylerinde düşüşle beraber kilo kaybı (6-12 ayda yaklaşık 2 kg) sağlayan yeni bir ilaç gurubudur. Bu grupta Dapagliflozin, Canagliflozin, Ipragliflozin, Empagliflozin bulunmaktadır. Oral antihiperglisemik ilaçların en önemli yan etkilerinden birisi hipoglisemidir. SGLT 2 inhibitörleri insülin salınımı etkilemedikleri için major hipoglisemik olay pek gözlenmemektedir. idrarla glukoz atılımının meydana getirmiş olduğu osmotik diürez ve genitoüriner sistem enfeksiyon sıklığındaki artış (bayanlarda %11, erkeklerde %7), kanser ve karaciğer toksisitesi riski bu ilaçların olumsuz yönleridir. Bu grup ilaçların etkinliği ve güvenliği ile ilgili birçok çalışma yapılmakta olmasına rağmen uzun vadede güvenliği için daha geniş hasta popülasyonu içeren daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır. Türkiye'de bulunmamaktadır. HbA1c'yi %0,5-1 arasında düşürmektedir (35,36).

f) İnsülin: İnsülin replasmanının amacı; çoklu sc enjeksiyonlarla diyabetik olmayan insanlardaki insülin paterninin taklit edilmesidir. Pratik nedenlerle insülin genelde sc enjekte edilir. Normal öğün zamanı dalgalanmayı taklit eden kısa etkili rejimlerle, bazal konsantrasyonu sağlamak için uzun etkili insülinler kullanılır. Piyasada farklı farmakokinetikleri olan yüksek saflıkta değişik insülin preparatları mevcuttur. Etki sürelerine göre esas olarak 4 tip insülin preparatı vardır.

1-Kısa etkili insülinler: Bu grupta regüler insülin ve hızlı etkili analog insülinler (lispro, aspart, glulisin) bulunmaktadır. Regüler insülin, intravenöz yolla veya devamlı cilt altı infüzyon pompaları ile verilebilen insülinlerdir. Hipoglisemik etkileri subkutan verildikten 15-30 dakika içinde başlar.

Analog insülinler, rekombinant DNA teknolojisiyle insan insülininin anahtar pozisyonundaki bazı amino asitlerin yer değiştirmesi veya ilave edilmesiyle elde edilir. Aminoasit sekansındaki yapılan değişimler insülinlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin değiştirir. Ancak biyolojik etkilerinin değiştirmez.

2-Orta etkili insülinler: NPH, İnsülin Lente
3-Uzun Etkili İnsülinler: Ultralente, Bazal Analog insülinler –Glargin, Detemir
4-Karışım İnsülinler: Lispro insülin ile nötral protein lispro 75/25, 50/50 oranlarında hazır karışım şeklinde kullanıma sunulmuştur. Ayrıca hazır karışım insülin aspart (%30) ve bunun protamin süspansiyonu (%70) bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar genel glisemik kontrol açısından hazır karışım analogların, NPH/Regüler hazır karışımlarına bir üstünlüğünü göstermemiştir. Hipoglisemi olasılığı ise analoglarda daha azdır.

Tablo 4: İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri

İnsülin tipi	Jenerik adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Kısa etkili (Human regüler)	Kristalize insan insülin	30-60 dakika	2-4 saat	5-8 saat
Hızlı etkili analog	Glulisin insülin, Lispro insülin, Aspart insülin	15 dakika	30-90 dakika	3-5 saat
Orta etkili (Human NPH)	NPH insan insülin	1-3 saat	8 saat	12-16 saat
Uzun etkili (Bazal analog)	Glargine insülin Detemir insülin	1 saat	piksiz	20-26 saat
Hazır karışım human (Regüler+NPH)	% 30 kristalize + % 70 NPH insan insülin	30-60 dakika	Değişken	10-16 saat
Hazır karışım analog (Lispro+NPL)	% 25 insülin lispro + % 75 insülin lispro protamin	10-15 dakika	Değişken	10-16 saat
	%50 insülin lispro +%50 insülin lispro protamin			
Hazır karışım analog (Aspart+NPA)	% 30 insülin aspart + % 70 insülin aspart protamin	10-15 dakika	Değişken	10-16 saat

İnsülin Tedavi Endikasyonları:

-Tip 1 DM

-OAD ile iyi metabolik kontrol sağlanamaması

- Aşırı kilo kaybı
- Ağır hiperlisemik semptomlar
- Akut miyokard infarktüsü
- Akut ateşli, sistemik hastalıklar
- Hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD) veya ketotik koma (DKA)
- Major cerrahi operasyon
- Gebelik ve laktasyon
- Böbrek veya karaciğer yetersizliği
- OAD' lere alerji veya ağır yan etkiler
- Ağır insülin rezistansı (akantozis nigrikans)

2.7. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diyabet hastalarında mortalite ve morbiditeden sorumludur.

2.7.1. Akut komplikasyonları: Diyabetik ketoasidoz, Hiperosmolar hiperglisemik durum, laktik asidoz ve hipoglisemidir.

2.7.2. Kronik Komplikasyonlar:

(1) Mikrovasküler Komplikasyonlar: Diyabetik retinopati, nefropati, nöropati (periferik simetrik polinöropati, otonom nöropatiler, mononöropatiler).

(2) Makrovasküler Komplikasyonlar: Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak ve enfeksiyonlardır.

2.7.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.7.2.1.1. Diyabetik Retinopati (DRP):

Retinopati tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalardaki major morbidite sebeplerinden biridir. Körlük insidansı diyabetik hastalarda normal popülasyona göre 25 kat daha fazladır. Ayrıca DRP orta yaşlı popülasyonda en sık körlük sebebidir, ABD de her yıl en az 12.000 yeni vaka

görülmektedir (37). DRP'den dolayı görme kaybı maküler ödem, yeni oluşan damarlardan kanama, retinal ayrılmaya ve neovasküler glokoma sekonderdir.

DRP patogenezinde birçok sebep bulunmaktadır fakat öncelikli sebebi hipergliseminin sebep olduğu vasküler değişiklikler, retinal hasar ve iskemidir.

Kronik Hiperglisemi: Kronik hiperglisemi diyabetik retinopatinin öncelikli sebebi olarak görülmektedir (38). Bu hipotezi destekleyen kanıtlar DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) den gelmektedir. Bu çalışmada intensif insülin tedavisi HbA1c'yi %7,9 dolaylarında tutabilmesi halinde retinopatiyi, geleneksel tedaviye göre %76 azaltmaktadır. Bu azalma direk olarak glisemik kontrolle ilişkili bulunmuştur. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) benzer sonuçlara tip 2 diyabetik hastalarda ulaşmıştır. HbA1c düzeyindeki %1 düşüş DRP gelişimini %37 azalttığı gösterilmiştir (39).

Kronik hipergliseminin DRP gelişiminde temel sebep olduğu düşünüldüğünden çalışmalara bunun hemodinamik, biyokimyasal ve hormonal mekanizmalarına odaklanmıştır. 3 ana mekanizma üzerinde durulmaktadır bunlar; bozulmuş retinal kan akımının otheregülasyonu, retinal hücrelerde sorbitol birikimi ve ileri glikozilasyon ürünlerinin ekstraselüler hücrede birikimidir.

Bu mekanizmaların retinal hasarı tetiklediği düşünülmektedir. İleri retinal hasarda ise; IGF-1 ve VEGF tarafından tetiklenen neovaskülarizasyondan ve proliferatif vasküler değişiklikler tarafından oluşmaktadır (38,40).

Retinal Kan akımının Düzenlenmesi: Kronik hiperglisemi retinal kan akımını azaltır. Retinal kan akımı ortalama arteriyel basınç bazal değerinin %40 üstüne çıkana kadar sabittir. Ancak bu düzenleyici mekanizmalar hiperglisemiden dolayı bozulmaktadır (41).

Sorbitol: Glukoz hücre içinde aldoz redüktaz enzimiyle sorbitole çevrilir. Sorbitol ise nispeten yavaş mekanizmalarla fruktoza çevrilir. Sorbitolun DRP'deki rolü kesin değildir. Bazı tip 2 DM hastalarında aldoz redüktaz enziminin kodlandığı alana yakın polimorfizm erken başlangıçlı DRP görülmüştür. Bundan dolayı sorbitolün DRP ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (40).

Sorbitol üretimi esnasında tüketilen NADPH oksidatif strese sebep olabilir ve sonraki sorbitol birikimi Na/K ATPaz aktivitesini değiştirip, fosfotidilinozitol mekanizmasını bozarak, prostaglandin üretimini artırarak, protein kinaz C aktivitelerinin değiştirebilir.

Protein kinaz C, DRP patogeneğinde önemli rol oynayabilir. Çünkü VEGF ye aracılık eder ve VEGF vasküler permeabiliteyi regüle eder (42).

İleri Glikozilasyon Son Ürünleri: Kronik hiperglisemide fazla glukoz serbest amino asitlere ve doku proteinlerine bağlanabilir. Bu enzimatik olmayan stabil olmayan ara bileşiklere, erken glikozilasyon ürünleri (Amadori ürünü) adı verilir. Erken glikolizasyon ürünleri daha fazla kimyasal reaksiyonlara ve düzenlemelere uğrarlar, sıklıkla karbonil ara ürünleri ve geri dönüşümsüz olarak geç glikolizasyon ürünleri (AGEs) oluşur (43). Serum AGEs konsantrasyonları diyabetik hastalarda yüksektir. Bu da kollojenle çaprazlaşabilir böylece mikrovasküler komplikasyonları başlatabilir. AGEs ayrıca kataraktan sorumlu bulunmuştur

Mikrotrombozis: Mikrotromboz, retinal kapillerin oklüzyonuna ve kapiller sızıntıya sebep olur. Klinik olarak DRP tespit edilmeden önceki saptanan en erken değişikliklerden biri; vasküler geçirgenlik artışına bağlı retinal damarlara artmış lökosit adezyonudur. Retinal endotelin bütünlüğünün bozulması retinal iskemiye bu da IGF-1, PDGF, FGF, VEGF salınımına sebep olmaktadır.

Büyüme Faktörleri: Büyüme Faktörleri bitişik damarlardan salgılanarak beslenemeyen dokuları besleyecek damarların yapımına aracılık ederler. Çalışmalar bu yeni damar oluşumunun IGF-1 ve VEGF nin birlikte etkileşimiyle sağlandığını göstermiştir (44). Eritropoetin de VEGF gibi DRP’de retinal anjiogenezise katkıda bulunmaktadır. Diyabetik olan ve PDR’si olan 73 hasta ile diyabetik olmayan 71 hastanın karşılaştırılmasında vitröz sıvıdaki VEGF ve eritropoein düzeylerinin diyabetik olanlarda yüksek olduğu saptanmıştır (45).

Karbonik anhidraz: Non diyabetik ve PDR’si olmayan hastalarla kıyaslandığında, PDR’si olan hastaların vitröz sıvısında artmış karbonik anhidraz düzeyleri gösterilmiştir. Ek olarak intravitröz karbonik anhidraz enjeksiyonu VEGF ile aditif etki göstererek vasküler geçirgenliği arttırmaktadır (46).

Genetik Faktörler: Genetik faktörlerin DRP gelişimindeki rolü tam anlaşılamamıştır. Bunun platelet membran glikoproteinleri Ib/IIa da ki polimorfizmden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Vaka kontrol çalışmalarında Bgl II polimorfizmine sahip olan tip 2 diyabetli hastalarda retinopati riskinin arttığı görülmüştür (47).

Etnik Faktörler: DRP duyarılılığının bazı ırklarda daha yüksek prevalansta görülmesi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Vetereans Affairs Diabetes Trial’de İspanyolların ve Afro-

Amerikalıların, olmayanlara göre DRP'nin yüksek prevalansta görüldüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada yaş, diyabet süresi, HbA1c, kan basıncı hesaba katılmamıştır.

RETİNOPATİNİN SINIFLAMASI:

Retinopati klinik olarak non-proliferatif ve proliferatif olarak sınıflandırılmıştır.

Non-Proliferatif DRP (NPDR): NPDR, sert eksudalar, yumuşak eksudalar (atılmış pamuk görüntüsü), internal hemoraji, mikro anevrizmalar, retinal venlerde segmental genişleme, kapiller ve terminal arteriollerde tıkanma gibi bulguları içerir. Bu bulgular öncelikle makulada ve posterior retina görülür. NPDR'de görme kaybının primer nedeni maküler ödemdir.

NPDR; hafif, orta, ileri, ciddi ve çok ciddi olarak sınıflandırılabilir. Bu sınıflamanın asıl amacı proliferatif retinopatiye ilerleme riskini belirlemek içindir. Hafif ve orta NPDR'nin 1 yıl içinde PDR'ye progresyon riski %5 ile %15 arasındadır, ciddi ve çok ciddi NPDR'nin ise 1 yıldaki progresyon riski %52 ile %75 arasındadır (48).

Proliferatif Diyabetik Retinopati(PDR): PDR yeni damarların oluşumu ve proliferasyonu ile karakterizedir. Bu yeni damar oluşumunun sonucunda periretinal ve vitreus içi kanama sonucunda fibrozis ve traksiyonel retina dekolmanı görülür. PDR'de anormal damar oluşumu sonucunda vitreus içi kanama olursa akut görme kaybı oluşur (48). PDR; erken, yüksek riskli ve ciddi PDR olarak sınıflandırılır. Tedavi edilmeyen yüksek riskli proliferatif retinopati hastalarının 5 yıl içinde görmesini kaybetme riski %60'dır (48).

Hastaların büyük bir bölümü ileri evrelere kadar semptom vermeyebilir. Buda efektif tedavi için hastaların geç kalmasına neden olabilir. Bu nedenle hastaların tanınması önemlidir. Bu nedenle tip 1 diyabet hastalarında tanıdan sonra 5. yıldan itibaren, tip 2 diyabetlilerde ise tanı anından itibaren düzenli ve ayrıntılı göz muayenesi yapılması glisemik kontrol kadar önemlidir.

Diyabetik Retinopati Tedavisi: En etkili tedavi önlemedir. Hem tip 1 hemde tip 2 diyabette yoğun glisemik kontrol retinopati gelişimini belirgin olarak azaltır ancak paradoksal olarak glisemik kontrolde iyileşme sağlandıktan sonraki ilk 6-12 ay içinde diyabetik retinopati geçici olarak kötüleşebilir. Önlemek için iyi bir glisemik kontrol, dislipidemi tedavisi, kan basıncı regülasyonu sağlanması ve sigara içilmemesi gereklidir. Gebelikte de retinopatinin kötüleşebileceği unutulmamalıdır.

Yüksek riskli ve ciddi diyabetik retinopatide primer tedavi panretinal fotokoagülasyondur. Vitrous içi hemoraji fotokagülasyon ile temizlenemez ya da önlenemez ise vitrektomi uygulanabilir.

Medikal tedavide VEGF inhibitörleri, proliferatif diyabetik retinopati için intravitreal glukokortikoid kullanılabilir.

2.7.1.2.Diyabetik Nefropati:

Tip1 ve tip 2 diyabet ve diğer sekonder diyabet tiplerinde meydana gelen uzun dönemde ve yüksek glisemik düzeylerin sonucuna bağlı olarak gelişir. Klinik başlama zamanı bilindiği için epidemiyolojik çalışmalar tip 1 diyabet hastalarında yapılmıştır. Tip 1 diyabetlilerde 15 yılda mikroalbüminüri sıklığı yaklaşık olarak %20-30 dur. Diyabetik nefropati son dönem böbrek hastalığının en sık nedenidir. Diyabetik nefropati insidansı diyabet süresi ile doğru orantılıdır. Tip 1 diyabetlilerde nefropati daha sık görülür ama prevalansı fazla olduğu için renal replasman tedavisi alan diyabetik nefropatilerin %90'ını tip 2 diyabetli hastalar oluşturmaktadır. Hipertansiyonun varlığı, kötü glisemik kontrol, dislipidemi, sigara kullanımı diyabetik nefropatinin gidişini kötü etkileyen faktörlerdir.

Diyabetik nefropati gelişim süreci iyi öngörülebilir olaylarla karakterizedir. Diyabetik nefropati gelişimi tip 1 DM'de ortaya konmuş olmakla beraber, tip 2 DM'de de benzer bir model olması mümkündür. Glomerüler hiperperfüzyon ve renal hipertrofi diyabet başlangıcından sonra ilk yıllarda ortaya çıkar ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) artış ile karakterizedir. Diyabetin ilk beş yılında GFR hızı normale dönerken glomerüler bazal membran kalınlaşması, glomerüler hipertrofi ve mezengial volüm genişlemesi olur. Çoğunlukla diffüz olmakla birlikte, vakaların yarısında nodüler skleroz gelişir. Kimmelstiel-Wilson nodülleri adı verilen bu komponent, diyabet için patognomoniktir.

Mikroalbüminüri, albümin ekskresyonunun 24 saatlik idrarda 30-300 mg/gün veya spot idrarda 30-300 µg/mg kreatinin olması olarak tanımlanır. Tip 1 DM'de mikroalbüminüri (başlangıç nefropati) ortaya çıkışı açık proteinüriye (>300 mg/gün) ilerlemenin çok önemli bir göstergesidir. Açık proteinüri gelişince GFR de devamlı bir düşüş başlar ve hastaların yaklaşık %50 sinde 7-10 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişir (9).

Mikroalbüminüri; üç ay içinde ardışık üç ölçümün en az ikisinde pozitif sonuç elde edilmesi ile tanı konur. Ayrıca ağır egzersiz, proteinden zengin diyet, sıvı yüklenmesi, üriner sistem enfeksiyonları ve gebeliğin protein atılımını arttırdığı unutulmamalıdır.

Mikroalbüminüri, diyabetik nefropatinin en erken ve klinik olarak takipte en iyi kullanılabilen bir bulgusudur (49,50). 15 yaşını aşmış, 5 yıldan uzun zamandır tip 1 diyabeti olan ve yeni tanı alan tüm tip 2 diyabetiklerde, nefropatinin erken evrede yakalanabilmesi amacıyla mikroalbüminüri taraması yapılmalıdır. Diyabetik nefropatide ana tedavi yaklaşımları iyi kan şekeri kontrolü, iyi kan basıncı kontrolü ve düşük proteinli diyet olarak sıralanabilir (51).

2.7.1.3. Diyabetik Nöropati:

Diyabetik nöropati, hem tip 1 hem tip 2 diyabette sık rastlanılan bir mikroanjiopatik komplikasyondur. Batı dünyasında en yaygın görülen nöropati şeklidir. Birleşik karallıklar' da 6487 hasta ile yapılan çok merkezli kesitli bir çalışmada diyabetik nöropati prevalansı %28,5 saptanmıştır (52). 10 yılın sonunda diyabetiklerin % 40-50'sinde nöropati saptanabilmektedir. Tip 2 diyabetli hastalar tanı aldıkları anda bile nöropati görülebilir. Diyabetik nöropati, tekrarlayan alt ekstremitte enfeksiyonlar, ülserasyonlar ve sonraki amputasyonlar nedeniyle ciddi morbiditeye neden olmaktadır. Diyabetik nöropati farklı klinik sendromlara ayrılır. Bunlar başta distal simetrik polinöropati, otonom nöropati, radikulopatiler, mononöropatiler ve mononöropati mülipleksdir.

En sık görülen form, simetrik distal polinöropatidir. Genelde bilateral olur. Uyuşma, karıncalanma, parestezi, ağrıya duyarlılığın artması görülen semptomlardır. Ağrı özellikle geceleri artar. Mononöropati, tek sinir trasesinde ağrı veya motor güçsüzlük ile prezente olur en sık 3. Kranial sinir tutulumu olur ve diplopi ile fark edilir. Zaman zaman IV, VI ve VII. kranial sinirler etkilenir. Otonom nöropatide kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner ve metabolik sistemleri etkiler.

2.7.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Her iki diyabet tipinde de mortalite ve morbiditenin önemli bir kısmından makrovasküler komplikasyonlar sorumludur. Tip 2 diyabette ise, ölümlerin % 60'ından sorumlu olduklarından, makrovasküler komplikasyonlar daha da büyük bir önem kazanmaktadır (53).

2.7.2.2.1. Diyabette Periferik Arter Hastalığı:

Periferik arter hastalığının (PAH) en önemli sebebi aterosklerozdur. Görülme riski normal popülasyona göre 2-5 kat artmıştır. Framingham çalışmasında diyabetiklerde ayak

nabızlarının yokluğu, normal popülasyona göre % 50 daha fazla bulunmuştur (54). Diyabete bağlı periferik arter hastalığında ateroskleroz multisegmental, bilateral ve distaldir. En sık tutulan arterler popliteal, tibial ve peroneal arterlerdir.

2.7.2.2.2. Diyabette Serebrovasküler Komplikasyonlar:

Diyabetik hastalardaserebrovasküler hastalık insidansı ve prevalansı da artmıştır. Diyabetli hastalarda inme 2-6 kat daha sık görülür. İnmelere bağlı ölümlerin %7 si diyabetiklerdedir. Diyabetiklerde hiperkoagülabilitateye yatkınlık olduğundan dolayı trombotik olaylar daha sık gözlenir. Ayrıca diyabetik hastalarda geçici iskemik atak sıklığı da artmıştır.

2.7.2.2.3. Diyabette Kardiyovasküler Komplikasyonlar:

Tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık sıklığı artmıştır. Framingham kalp çalışması DM'de periferik vasküler hastalık, konjestif kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı miyokard enfarktüsü ve ani ölüm gibi birçok kardiyovasküler hastalıkta artış ortaya koymuştur (1-5 kat risk artışı) vardır. Amerikan kalp derneği DM'yi kardiyovasküler hastalık için majör risk faktörü olarak tanımlamıştır. Ayrıca diyabete bağlı nöropatilerin kardiyovasküler sistemi etkilemesi sonucunda ise, senkop, aritmiler, ani ölüm ve perioperatif risk artışı gibi durumlar oluşabilmektedir. DM'de glisemik kontrolde iyileşme mikrovasküler komplikasyonları azaltırken makrovasküler komplikasyonları azaltmaz hatta kötüleşme olasılığıda vardır.

Diğer Komplikasyonlar: Gastrointestinal (gastroparezi, ishal), dermatolojik, enfeksiyöz, katarakt, glokom, seksüel disfonksiyondur.

2.8. MAGNEZYUM

Magnezyum insan vücudunda en çok bulunan dördüncü ve hücre içinde en çok bulunan ikinci katyondur. Proteine bağlı, kompleks oluşturmuş ya da serbest katyon formlarında bulunabilir. ATP gerektiren tüm enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olarak görev yapar ve ayrıca kinazları gerektiren değişik reaksiyonların temel bir bileşenidir. Aynı zamanda nöromusküler uyarı ve hücre permeabilitesi için şart olan bir enzim aktivatörüdür. İyon kanallarını ve mitokondri fonksiyonlarını düzenler, proliferasyon ve apoptozisde kritik önem taşıyan bir bileşendir (55-58).

2.8.1. Normal Mg Metabolizması

Gastrointestinal Metabolizma

Diyetle alınan Mg'un %25 ile %60 kadarı gastrointestinal sistemde emilir. Gastrointestinal emilimin ana bölgesi ince barsaklardır. Emilim yüksek intralüminal konsantrasyonlarda paraselüler basit difüzyon yoluyla gerçekleşirken, düşük konsantrasyonlarda ise Mg'a spesifik taşıyıcılar aracılığıyla aktif transport kullanılarak gerçekleştirilir (59). Barsaklardaki aktif Mg emilimine geçici reseptör potansiyel kanalı olan ve ince barsakların fırçası sınır membranında eksprese edilen melastatin 6'nın da (TRMP6) katıldığı da düşünülmektedir (60). TRMP 6 mutasyonlarının hipomagnezemi ve sekonder hipokalsemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (61, 53).

Renal Metabolizma

Glomerüler Filtasyon. Plazmadaki Mg'un yaklaşık %70 ile 80 kadarı iyonik formda ultrafiltrasyona uğrayabilmekte ve % 20 ile 30'u fosfat, sitrat ve oksalat ile kompleksler oluşturmaktadır (63,64). Mg'un ultrafiltrasyona uğrama kapasitesi glomerüler filtrasyon, hacim durumu, iyonize Mg'un seçilmesini kolaylaştıran değişik metabolik durumlar (örn. asidemi, serumda negatif yüklü türlerin miktarının azalması) tarafından belirlenir; ayrıca glomerüler bazal membranın bütünlüğü de belirleyici bir faktördür.

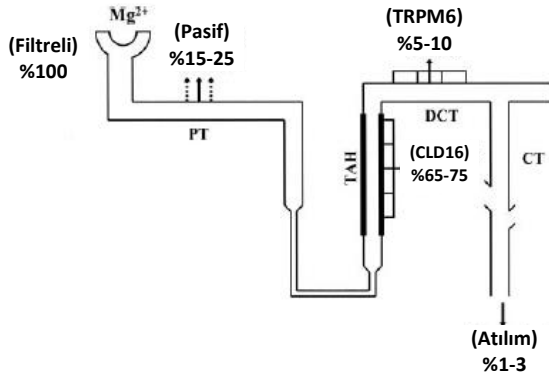
Proksimal Tübüller. Mg glomerülden filtre edildiğinde, %15-25 kadarı proksimal tübüllerde reabsorbe edilir. Proksimal tübüldeki reabsorpsiyon temelde pasif bir işlemdir ve sodyum ve tuz reabsorpsiyonuyla orantılı, fakat daha düşük hızda gerçekleşir.

Henle Kulpu. Filtre edilen Mg yükünün yaklaşık %65 ile 75'i Henle kulpunun çıkan kalın kolunda, paraselüler yol aracılığıyla reabsorbe edilir. Claudin 6'nın (Paracellin 1 olarak da adlandırılmaktadır) ve claudin 19'un nefronun bu bölgesindeki paraselüler Mg reabsorpsiyonunu kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür (65,66). Paracellin sıkı bağlı bir proteindir ve mutasyona uğradığında ağır hipomagnezemi eşliğinde hiperkalsiüri ve nefrolitiazis görülür (56, 57). Paratiroid hormon, kalsitonin, glukagon, ve antidiüretik hormonun henle kulpu çıkan kalın kolun'da ikinci haberci cAMP yoluyla Mg transportunu arttırdığı belirtilmektedir. İnsülinin de bu nefron bölgesinde Mg reabsorpsiyonunu kolaylaştıran transepitelyal potansiyel farkını arttırarak bir rol oynadığı bildirilmiştir. Metabolik alkaloz magnezyum emilimini stimule eder ve metabolik asidoz hipokalemi, fosfat azalması henle kulpunda magnezyum emilimini inhibe eder (67).

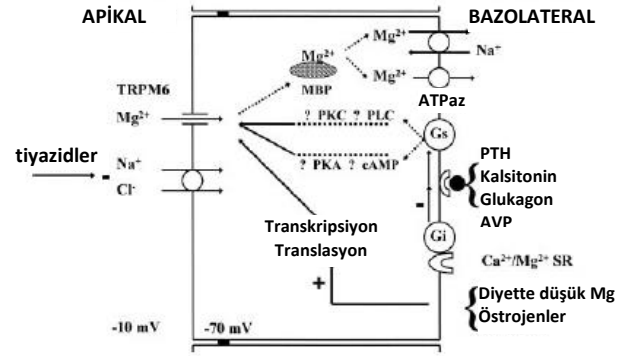
Distal Kıvrımlı Tübüller. Distal kıvrımlı tübüller (DCT) filtre edilmiş Mg'un %5-10 kadarını aktif ve regüle edilen bir transselüler yol aracılığıyla reabsorbe ederler (Şekil 1). Bu oran her ne kadar filtre edilen Mg yükünün düşük bir kısmı olsa da, henle kulpunun çıkan kolundan'dan çıkan Mg'un %70-80 kadarını oluşturur. Ayrıca, bu segmentin distalindeki Mg reabsorpsiyonu çok az olduğundan, idrardaki son Mg konsantrasyonunu belirlemesi açısından DCT'deki Mg reabsorpsiyonu çok büyük önem taşır.

Kısa süre önce DCT'deki Mg reabsorpsiyonunun geçici reseptör potansiyel kanal melastatini TRPM 6 aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir. Ortaya konulan açıklamaya göre Mg hücreye girdikten sonra hücreden bazolateral membrana transport için parvalbumin ya da kalbindin-D28K gibi divalan-bağlı proteinlere bağlanmakta ve bazolateral membrana geldiğinde bir bazolateral $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ değiştiricisi ve/veya ATP-bağımlı Mg pompası aracılığıyla interstisyuma alınmaktadır (68-70).

TRPM 6'nın tanımlanmasından önce DCT'deki magnezyum reabsorpsiyonunun yoğun çalışma konusu olması ilginçtir. Bu süreçlerde paratiroid hormon (PTH), kalsitonin, glukagon ve vazopresin gibi peptid hormonlarının tümü için bir rol ileriye sürülmüştür (62, Şekil 2). Aracılık eden mekanizmalar bilinmese de en azından kısmen de olsa protein kinaz A, fosfolipaz C ve protein kinaz C'nin cAMP tarafından salıverilmesi ve aktive edilmesi rol oynayabilir. İnsülinin de muhtemelen tirozin kinaz aracılığıyla intraselüler Mg alımını arttırabileceği düşünülmektedir. Ayrıca insülin cAMP üretimini uyarmakta ve PTH dahil diğer cAMP-bağımlı hormonlar aracılığıyla Mg alımını güçlendirmektedir. Bunların dışında, bazolateral bölgedeki $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ duyarlı reseptörler, G-protein eşlemesi aracılığıyla hormon-uyarılı Mg transportunu modüle edebilirler. Son olarak, diyetle alınan Mg alımının düşüklüğü ve östrojenlerin böbrekteki TRPM 6 ekspresyonunu arttırdıkları ve idrarda Mg atılımını azalttıkları gösterilmiştir (70).



Şekil 1. Böbrekte magnezyumun (Mg) geçtiği süreçler. Glomerüler filtrasyon sonrasında iyonize magnezyum proksimal tübüllerde (PT) sodyum reabsorpsiyonuna paralel olarak pasif reabsorpsiyonu; Henle kulpunun kalın yükselen kolunda (TAH) claudin 6 (CLD16; paracellin 1) aracılığıyla paraselüler reabsorpsiyonu; ve distal kıvrımlı tübüllerde (DCT) geçici reseptör potansiyel kanalı melastatin (TRPM6) aracılığıyla trans-selüler reabsorpsiyonu. CT, toplayıcı kanallar.



Şekil 2. DCT'de Mg'un katıldığı süreçlerin regülasyonu. AVP, arjinin, vazopressin; Ca^{2+}/Mg^{2+} , SR, Ca^{2+}/Mg^{2+} duyarlı reseptör; Gi, inhibitör G proteini; Gs, uyarıcı G proteini; MPB, Mg^{2+} bağlayıcı protein; PKA, protein kinaz A; PKC, protein kinaz C; PLC, fosfolipaz; PTH, paratiroid hormon. İzin alınarak uyarıldığı kaynakça no: 62.

2.8.2. Hipomagnezemi Tanısı

Magnezyum ölçümü uzun bir zamandan beri yapıla geldiği için, geleneksel olarak hipomagnezemi tanısı serum magnezyum (Mg) konsantrasyonunun düşük olmasına dayanılarak konulur. Klinik olarak hipomagnezemi serum Mg konsantrasyonunun 1,6 mg/dl veya altında ya da genel popülasyon ortalamasının altında 2 SD'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanır. Ancak Mg çoğunlukla intraselüler bir katyon olduğundan, Mg'un değişik fizyolojik koşullardaki etkisini incelemek için serum Mg düzeylerinin kullanılıp kullanılmayacağı sorgulanmaktadır. Örneğin bazı araştırmacılar bunun yerine intraselüler Mg düzeylerini ölçmüşlerdir. Klinik olarak Mg yetmezliğinden kuşkulanan bir hastada serum Mg konsantrasyon düşüklüğünün tanıyı doğrulamak için yeterli olduğu belirtilmektedir. Aynı hastada serum Mg düzeyi normal bulunursa, bu durumda daha duyarlı testlerin gerçekleştirilmesi gerekir. Hipomagnezeminin en iyi nasıl test edileceği konusunda belirsizlik sürse de, insanlarda hipomagnezeminin klinik etkileri konusunda sahip olduğumuz bilgiler büyük ölçüde serum Mg konsantrasyonlarının ölçümüne dayanan çalışmalar tarafından şekillendirilmiştir (70).

2.8.3.Hipomagnezemi ve Diyabet:

Hipomagnezemi yalnızca tip 2 diyabetle ilişkili değildir ve glisemik kontrol ve serum Mg düzeyleri arasında ters korelasyon bildiren çok sayıda çalışma vardır. Pek çok yazar diyabetin kendi başına hipomagnezemiye yol açamayacağı görüşünü belirtse de, diğerleri Mg alımı arttıkça tip 2 diyabet riskinin düştüğünü bildirmişlerdir. İlginç biçimde, diyabetik olmayan bireylerde Mg yetmezliği başlatıldığında insülin duyarlılığının azaldığı ve 4 haftalık bir dönemde Mg takviyesinin diyabetik olmayan yaşlı bireylerde glukoz metabolizmasını iyileştirdiği görülmüştür (71). Tip 2 diyabetiklerde 16 haftalık oral Mg desteği insülin duyarlılığı ve metabolik kontrolde iyileşme sağlamıştır (72). Hipomagnezeminin diyabete nasıl yol açtığı ya da var olan diyabeti nasıl kötüleştirdiği tam olarak anlaşılamamıştır. Yine de hipomagnezeminin hücrel glukoz transportunda değişikliğe, pankreatik insülin salgısında azalmaya, postreseptör insülin sinyallerinde bozulmaya ve/veya insülin-insülin reseptör etkileşimlerinde değişikliğe yol açabileceği bildirilmektedir (73).

Ayrıca hipomagnezemi ile diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlar arasında bağlantı kuran ciddi veriler bulunmaktadır. Hipomagnezemi ile dislipidemi ve nörolojik bozukluklar dahil olmak üzere diğer diyabetik komplikasyonlar arasında ilişki bulunduğunu düşündüren veriler de bulunmaktadır

2.8.4. Tip 2 Diyabet Hastalarında Hipomagnezeminin Olası Sebepleri

Diyabetik hastalardaki hipomagnezemi yetersiz oral alım, düşük gastrointestinal emilim ve renal Mg atılımındaki artıştan kaynaklanabilir.

Gastrointestinal Sebepler

Oral alımı ve gastrointestinal emilimi azaltabilen diyabetik otonomik nöropatiler arasında özofagus disfonksiyonu, gastroparesis ve diyare bulunur. Diyabetik hastalarda gastrointestinal Mg emiliminin TRPM 6 aracılığıyla azalıp azalmadığı bilinmemektedir.

Renal Sebepler

Filtre Edilen Yükteki Artış: Diyabetik bir hastada glomerüler hiperfiltrasyon, hiperglisemiye bağlı ozmotik diürez sonrasında tekrarlayan aşırı volüm replasmanı, diyabetik ketoasidozla ilgili tekrarlayan metabolik asidoz ve hipoalbuminemiye bağlı olarak ultrafiltrasyona uğrayabilen Mg yükü artabilir. Bunlardan son ikisi serumdaki iyonize Mg fraksiyonunu ve dolayısıyla ultrafiltre edilebilen Mg yükünü arttırarak idrardaki Mg kaybını

çoğaltabilir. Ayrıca belirgin mikroalbuminüri ve proteinüri de diyabetik nefropatili hastalarda proteina bağlı magnezyum kaybının bir sonucu olarak idrardaki Mg atılımının artmasına katkı sağlayabilir.

Tübüler Akımdaki Artış. Çok agresif volüm re-ekspansiyonu ve glomerüler hiperfiltrasyon da proksimal tübül ve henle çıkan kalın kol'da filtre edilen yükten bağımsız olarak Mg kaybını tetikleyebilir. Mg reabsorpsiyonu proksimal tübüllerdeki sodyum reabsorpsiyonu ile paralellik gösterdiği için, volüm ekspansiyonu bu düzeyde hem sodyum hem de Mg reabsorpsiyonunu azaltabilir. Benzer şekilde henle çıkan kalın koldaki yüksek tübüler akım da bu segmentteki Mg reabsorpsiyonunu azaltabilmektedir.

Tübüler Reabsorpsiyondaki Azalma. İnsülinin henle çıkan koldaki Mg reabsorpsiyonunu arttırdığı düşünülmektedir ve bu nedenle diyabetik bozukluklardaki insülin yetmezliği ya da direnci nefronun bu segmentindeki Mg kaybını hızlandırabilir.

Metabolik Bozukluklar: Diyabetle ilişkili değişik metabolik bozuklukların idrarda Mg atılımını arttırdığı belirtilmektedir.

Hipokalemi: $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ ko-transport aktivitesini değiştirerek paraselüler Mg reabsorpsiyonu için gereken transmembran voltajını düşürebilmektedir. Ayrıca hücredeki potasyum azlığının henüz bilinmeyen mekanizmalar aracılığıyla DCT'deki Mg reabsorpsiyonunu azaltabileceğini düşündüren bulgular da mevcuttur.

Hipofosfatemi. Fosfatı eksikliği olan köpeklerde gerçekleştirilen mikroponksiyon çalışmalarında ve fosfat eksikliği olan fare DCT hücrelerindeki in vitro çalışmalarında Mg alımının azaldığı gösterilmiştir. Fosfat eksikliğini izleyen 30 dakika içerisinde Mg alımında değişiklik gözlemlendiğinden, hücresel Mg alımındaki fosfata bağlı azalmanın post-translasyon etkisi olduğu düşünülmektedir (70).

Metabolik Asidoz. Metabolik asidoz yalnızca serumdaki iyonize Mg konsantrasyonunu ve böylelikle renal atılım için ultra filtrasyona uğrayabilen Mg yükünü arttırmakla kalmaz, aynı zamanda DCT'deki Mg kanalının protonasyonunu arttırıp, buna bağlı olarak hücresel Mg alımının inhibisyonuna da neden olabilir. Yakın tarihli bir çalışmada Nijenhuis ve ark. farelerde indüklenen kronik metabolik asidozun TRPM 6 ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir (70).

Diüretik Kullanımı. Diyabetik hastalarda sık kullanılan diüretikler de magneziüriyi arttırabilmektedir. Geleneksel olarak tiyazid diüretiklerinin, kulp diüretikleriyle karşılaştırıldığında daha az magneziüriye yol açtıkları düşünülmektedir. Henle kulpu ile karşılaştırıldığında DCT'de harcanacak intraluminal Mg miktarı daha düşük olduğundan, farklılık bu iki diüretik tipinin etki bölgeleriyle açıklanmaktadır. Ayrıca tiyazidlere bağlı olarak Na⁺ Cl⁻ ko-transporterinin inhibe edilmesinin de DCT plazma membranında hiperpolarizasyona yol açarak Mg reabsorpsiyonu için daha olumlu bir transmembran elektrik gradyanına yol açtığı ileri sürülmüştür.

Son olarak diyabetik hastalarda aminoglikozidler ve amfoterisin gibi antibiyotiklerin ve antifungallerin daha yaygın kullanılması da renal Mg atılımına katkıda bulunabilir.

2.8.5. Tip 2 Diyabette Hipomagnezemi Tedavisi

Literatürde tip 2 diyabetik hastalarda hipomagnezemiyle bağlantılı olumsuz sonuçlar bildirilmiş olduğundan bu bozukluğu en aza indirecek önlemleri almak gerekir.

Gastrointestinal Emilimin Optimize Edilmesi

Bir beslenme uzmanının yardımıyla diyetle alınan Mg miktarı optimize edilebilir. Gastrointestinal otonomik disfonksiyona bağlı yetersiz diyet alımı kontrol edilmelidir. Kan şekerinin düzenlenmesinde güçlük çekilen diyabetik gastroparezisli hastalarda gün içerisinde iki ya da üç büyük öğün yerine küçük ve sık öğünler yemek gibi yaşam tarzı değişiklikleri; sıkı glukoz kontrolü; ve metoklopramid, domperidon ya da eritromisin gibi prokinetik ilaçlarla gastrik motilitenin iyileştirilmesi endikasyonları vardır. Şiddetli ve aralıklı diyare ve değişimli olarak konstipasyon yaşayan olgularda çözünebilir lif tüketimi ve gluten ve laktoz kısıtlaması denenebilir ve barsakları düzenli olarak hareket ettirmeye çabalanması önerilir. Kolestimamin, klonidin, somatostatin analogları, destek amaçlı pankreatik enzimler ve metronidazol gibi antibiyotiklerin kullanımı da önerilmiştir (74).

Böbreklerde Mg Kaybının En Aza İndirilmesi

Ozmotik diürez ve metaboliz asidozla ilişkili tekrarlayan renal Mg kayıplarını en aza indirmek için sıkı glukoz kontrolü önerilir. Hiperglisemiye bağlı ozmotik diürez sonrasında aşırı sıvı replasmanından kaçınılmalıdır. İlişkili hipofosfatemi ve hipokalemi düzeltilmelidir. Endikasyon varsa diüretiğe bağlı renal Mg kayıplarını değerlendirmek ve replasman stratejisini belirlemek için idrarda 24 saatlik Mg ölçümü yapılabilir. Son olarak anjiyotensin

dönüştürücü enzim inhibitörleri ya da anjiyotensin reseptör blokerleriyle veya her ikisiyle birlikte glomerüler hiperfiltrasyonun kontrol altına alınması, renal Mg kayıplarının azaltılması açısından ek yarar sağlayabilir. Tüm bunlara rağmen hipomagnezemi devam ediyorsa oral Mg takviyesi endikedir.

Hedef Serum Mg Düzeyleri

Diyabetik hastalarda optimum serum Mg düzeylerini dökümante etmiş bir çalışma bulunmamasına rağmen, 2.0 ile 2.5 mg/dl arasındaki düzeylerin uygun olduğu düşünülmektedir. Bu düşüncenin çıkış noktası, daha önceki çalışmalarda serum Mg düzeyleri yukarıdaki aralıkta olan hastalarda renal fonksiyonlarda kötüleşmenin en az ve glisemik kontrolün en iyi düzeyde olduğu yönündeki bulgulardır (75).



3-MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde yapıldı. Çalışmaya 11.03.2015 tarihinde Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Etik Kurulu'ndan 126 sayılı etik kurul raporu alındıktan sonra başlandı.

Çalışmaya 2012 ile 2015 yılları arasında hastanemize başvuran ve takipte olan 315 Tip 2 diyabetes mellitus hastası ve 153 sağlıklı birey olmak üzere toplam 468 kişi alınmıştır. Diyabetik retinopatisi olan 134 hasta çalışma grubuna, diyabetik olup retinopatisi olmayan 181 hasta aktif kontrol grubuna, 153 sağlıklı birey de pasif kontrol grubuna alındı

Bu çalışmaya diyabet nedeniyle izlenen ve göz muayenesi yapılmış olan hastalar alındı. Diyabetes mellitus dışında, bilinen kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalığı olan, malignitesi bulunan olgular, alkol ve sigara kullananlar, tiroid ve adrenal disfonksiyonu olanlar, kalp yetmezliği, akut ve kronik diyare tanıları olan, gebe ya da emzirenler, malabsorbsiyon gibi plazma magnezyum seviyesini etkileyecek hastalığı olanlar ve magnezyum kullanmakta olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Tip 2 diyabetes mellitus tanısı, ADA 2010 kriterlerine göre koyuldu. Hastaların dosyalarından, diyabet süresi, kullandığı ilaçlar, ek hastalıklar, bel çevreleri kaydedildi. Tüm bireylerin vücut kitle indeksi; kilo (kg)/boy²(metre) formülü ile hesaplandı. Bireylerin BUN, kreatinin, HbA1c, AST, ALT, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve magnezyum düzeyleri geriye dönük taranarak sonuçlar kaydedildi. Diyabetik retinopati açısından hastaların göz hastalıkları kliniğindeki kayıtları ve dosyaları incelendi.

Hastaların tedavi gördüğü dönemde gece açlığından sonra alınan venöz kan örneklerinin sonuçları değerlendirildi. Magnezyum düzeyi Roche C-501 (Japan) ile kolorimetrik metotla ölçülmüştü. Serum glukoz, lipidler, AST, ALT ve kreatinin seviyeleri ticari olarak temin edilebilen kitler kullanılarak Beckman Coulter Synchron LX 20 (Massachusetts, USA) ile ölçülmüştü. Tam kan sayımı florasan akım sitometri yöntemi ile Sysmex XE 2100i (Japan) kullanılarak ölçülmüştü. HbA1c yüzdesi yüksek performans lipit kromatografisi kullanılarak analiz edilmişti. Diyabetik retinopati tanısı için göz hastalıkları kliniğinde aynı doktor tarafından muayene edilmiş hastalar alındı. Hastaların muayenesinde Inomi Ophtalmic instruments (Japan) cihazı kullanılarak yapılmıştı.

İstatistiksel açıdan verilerin değerlendirilmesinde MedCalc 15.2.2 (MedCalc Belgium) istatistik paket programı kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak

belirtilmiştir. Demografik verilerin ve gruplar arasındaki sıklığın karşılaştırılmasında Ki kare testi, gruplar içinde verilerin dağılım şekli için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. İki'den fazla grupların karşılaştırılmasında ise ANOVA testi veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. Grupların birbirinden farkını göstermede Student-Newman-Keuls testi kullanıldı. İki bağımsız gruptaki verilerin birbirleri ile karşılaştırılmasında dağılım şekillerine göre T testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. İki değişken arasındaki ilişkinin gösterilmesi için Pearson veya Spearman korelasyon analizi yapıldı. Bağımlı bir değişken ile bir veya daha fazla bağımsız değişkenin arasındaki ilişki için multiple regresyon analizi yapıldı. Tüm testlerde tip 1 hata yapma ihtimali 0.05 olarak kabul edildi.

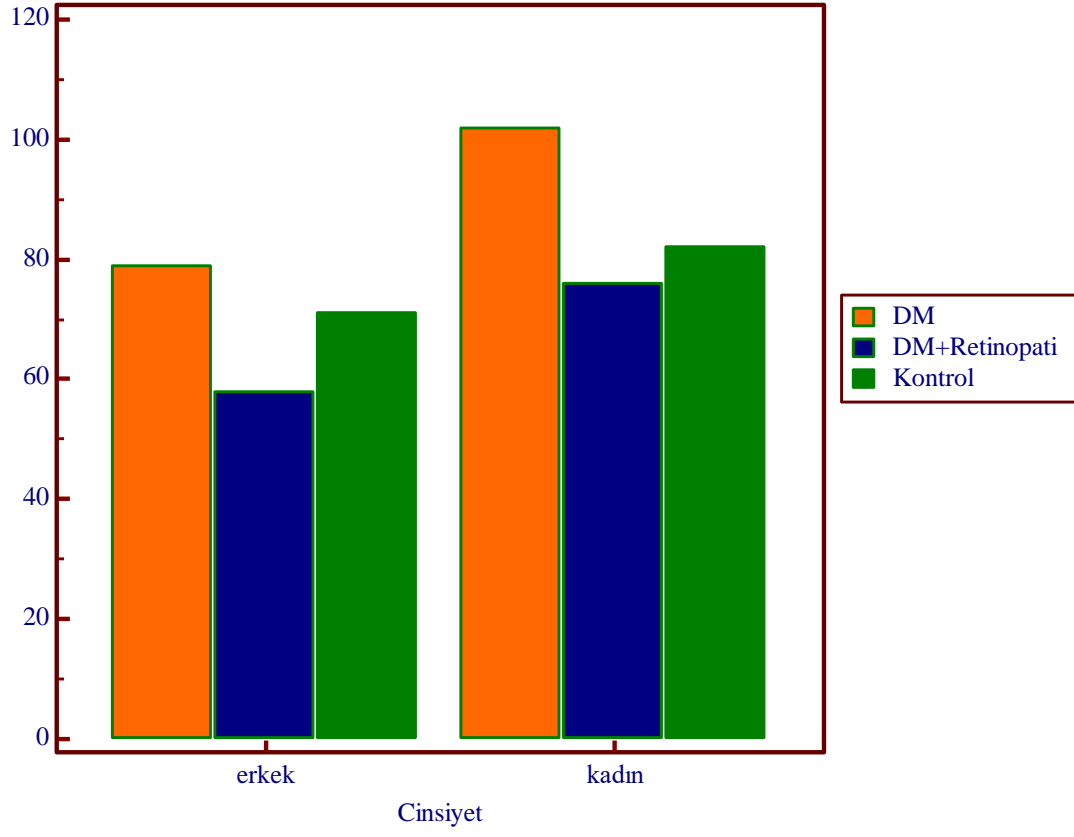
4.BULGULAR

Çalışmaya 134 diyabetik retinopatili, 181 tip 2 diyabetli ve 153 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 468 kişi alındı.

Araştırma popülasyonunun demografik detaylarına bakıldığında 3 grup cinsiyet dağılımı bakımından birbirine eşit bulundu ($p=0,836$, Tablo 5). Grupların yaş ortalaması sırası ile $(53,5\pm 7,7)$, $(52,8\pm 10,4)$ ve $(51,32\pm 10,7)$ olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak değerlendirildiğinde 3 grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.089$).

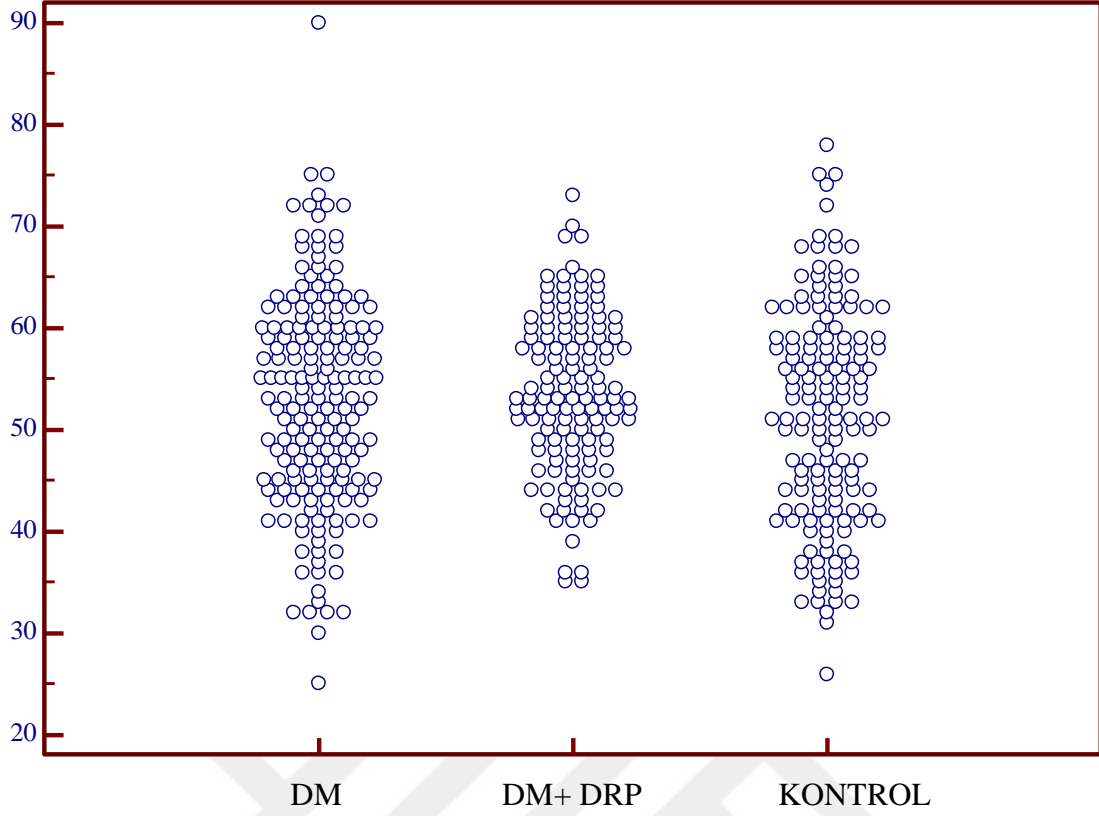
Tablo 5. Grupların cinsiyet dağılımı (Sayı/ Yüzde)

	Erkek	Kadın		
DM+ DRP	58 (% 12,39)	76 (% 16,23)	134 (%28,6)	p=0,836
DM	79 (% 16,88)	102 (% 21,79)	181(%38,7)	
Kontrol	71 (% 15,17)	82 (% 17,52)	153 (%32,7)	
	208 (%44,4)	260 (%55,6)	468	



Şekil 3: Gruplara göre cinsiyet dağılım grafiği

DM= Tip 2 diyabetes mellitus, DM+DRP= Diyabetik retinopati



Şekil 4: Gruplara göre yaş dağılım grafiği

DM= Tip 2 diyabetes mellitus, DM+DRP= Diyabetik retinopati

Grupların vücut kitle indeksleri (VKİ) ve bel çevresine bakıldığında diyabetik olguların obez oldukları görüldü. Ve sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,001$, Tablo 6).

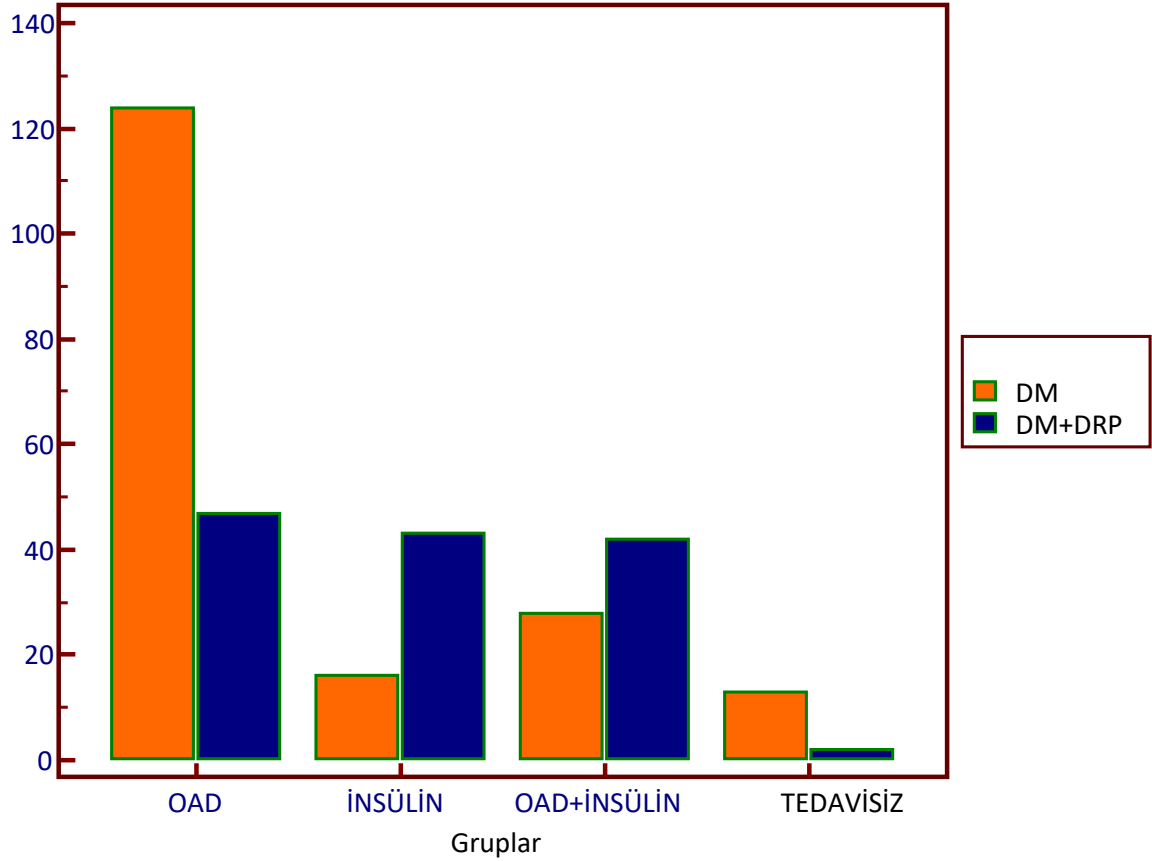
Tablo 6: Grupların VKİ ve Bel çevrelerinin karşılaştırılması

	DM + DRP	DM	Kontrol	P
VKİ	30,58±5,89	31,6±6,16	23,91±3,29	<0,001
Bel çevresi	103,53±11,69	105,29±10,99	85,45±10,75	<0,001

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, DM= Tip 2 diyabetes mellitus, DM+DRP= Diyabetik retinopati

Hastaların diyabet süreleri açısından değerlendirildiğinde diyabetik retinopti saptanan hastaların diyabet süresinin ($12,4 \pm 7,4$ yıl), diyabetik retinopati saptanmayanlara ($5,1 \pm 4,8$) göre daha uzun olduğu görüldü ve bu fark istatistiksek olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

Hasta gruplarının aldıkları tedavilere bakıldığında hastaların %54,3'ü sadece oral antidiyabetik ilaç, %18,7'si sadece insülin, % 22,2 insülin ve oral antidiyabetik kullanırken hastaların %4,8'inin ilaç kullanmadığı görüldü (Şekil 5).



Şekil 5: Hastaların kullandığı tedavi rejimleri

OAD: Oral antidiyabetik ilaç

Tablo 7. Tip 2 diyabetes mellitus ve kontrol grubu hastalarının klinik karakteristik özellikleri ve labaratuvar değerleri

Değişkenler	TİP 2 DM + DRP(N=134)	Tip 2 DM (N=181)	KONTROL (N=153)	P
	Sayı	Sayı	Sayı	
K/E	76/58	102/79	82/71	=0,83
Yaş	53,5± 7,7	52,8± 10,4	51,3± 10,7	=0,089
Diyabet süresi(Yıl)	12,44±7,4	5,17±4,8		<0,001
VKİ (Kg/m ²)	30,5±5,8	31,6± 6,1	23,91±3,2	<0,001
BÇ (cm)	103,5±11,6	105,2± 10,9	85,4±10,7	<0,001
HbA1c (%)	9,18±2,7	8,03±1,93	5,37±0,4	<0,001
Glukoz (mg/dl)	219,8±110,8	181,6±92,0	92,4±11,5	<0,001
HDL (mg/dl)	43,8±10,5	44,5± 11,6	52,2±12,9	<0,001
LDL (mg/dl)	132,6±39,4	134,3±38,1	104,6±31,7	< 0,001
TG (mg/dl)	201,2±133,1	206,1±149,3	101,7±50,0	<0,001
Kreatinin	0,76±0,19	0,72±0,16	0,74±0,17	=0,153
ALT	19,02±9,2	23,44±14,3	18,88±10,0	<0,001
AST	17,64±6,6	19,85±8,7	19,22±5,5	=0,003
Magnezyum	1,88±0,26	1,98±0,17	2,10±0,26	<0,001

DM= Diyabetes Mellitus, DRP= Diyabetik Retinopati, VKİ= Vücut Kitle İndeksi

BÇ= Bel Çevresi.

Araştırma popülasyonunun labaratuvar ile ilgili verilerde tablo 7 de de görüldüğü üzere, diyabetik hasta grubunun kontrol grubuna (92,4 ± 11,5) göre açlık kan şekeri daha yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Ayrıca tip 2 diyabetli hasta grupları kendi aralarında açlık kan şekeri açısından karşılaştırıldığında retinopati saptanan hastaların (219,8 ± 110,8) saptanmayan hastalara (181,6 ± 92) göre açlık kan şekerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (p<0,001, Tablo 8).

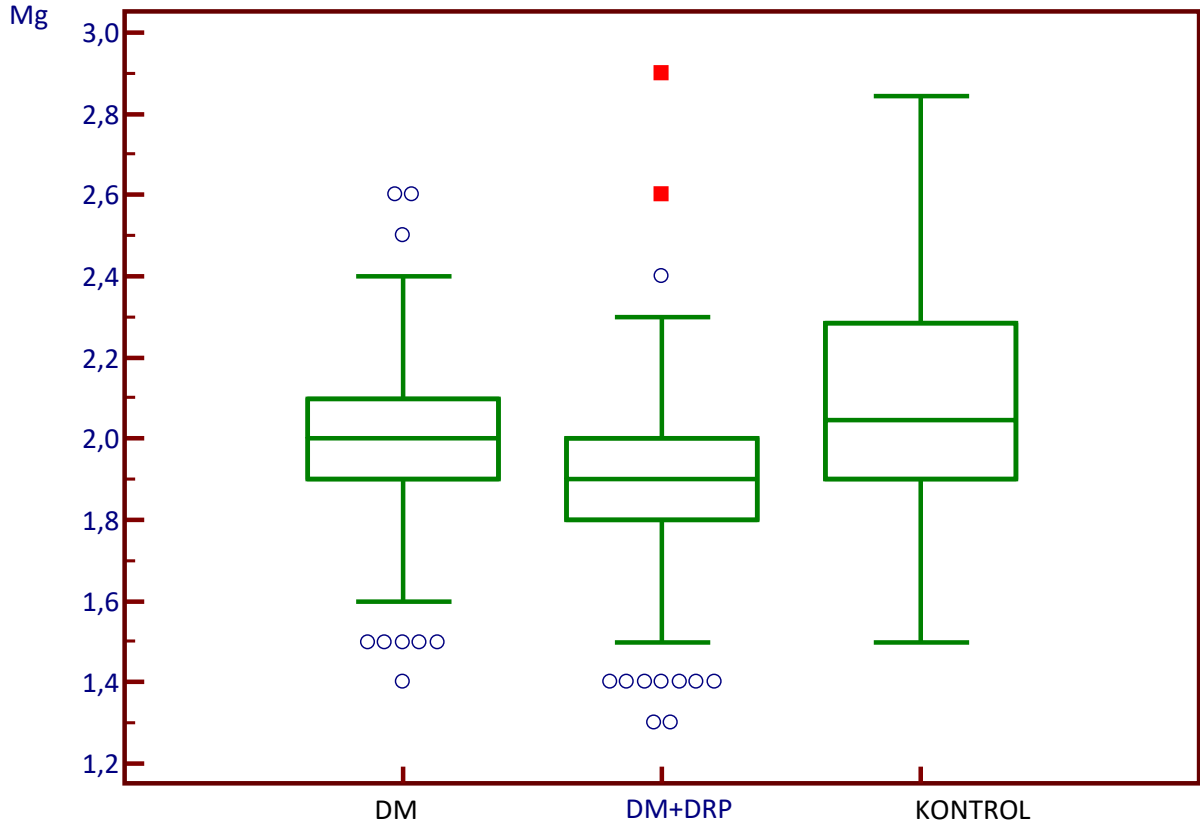
Tablo 8: Grupların açlık kan şekeri ve HbA1c açısından karşılaştırılması

	DM	DM+DRP	KONTROL	P
Açlık kan şekeri	181,6 ± 92,0	219,8 ± 110,8	92,4 ± 11,5	<0,001
HbA1c	8,0 ± 1,9	9,1 ± 2,0	5,3 ± 0,4	<0,001

HbA1c'ye bakıldığında diyabetik hasta grubunun ortalama HbA1c değeri kontrol grubuna (% 5,3±0,4) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p<.0,001). Bununla beraber hasta grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında diyabetik retinopatisi olan hastaların ortalama HbA1c değeri (9,1 ± 2,0) diyabetik retinopati saptanmayan hastalara (8,0 ± 1,9) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0.001, Tablo 8).

Her üç grubun böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için bakılan kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,591). Karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için bakılan ALT ve AST değerlerinde gruplar arasında hem ALT (p<0,001) hem AST (p< 0,003) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Gruplar magnezyum düzeyine göre karşılaştırıldığında diyabetik hasta grubunda ortalama serum magnezyum düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,001, Şekil 6).



Gruplara göre Magnezyum düzeyleri

DM= tip 2 diyabetes mellitus, DM+DRP= Diyabetik retinopati

Araştırma popülasyonunun lipid profilleri değerlendirildiğinde her iki hasta grubunun LDL ve trigliserit düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. HDL değerleri ise daha düşük saptandı (p=0,001, Tablo 9).

Tablo 9: Araştırma Popülasyonunun Lipit Profili

	Tip 2 DM+ DRP	Tip 2DM	Sağlıklı Kontrol	P
HDL	43,89 ± 10,50	44,51 ± 11,62	52,24 ± 12,95	<0,001
LDL	132,62 ± 39,45	134,35 ± 38,14	104,69 ± 31,77	<0,001
Trigliserit	201,24 ± 133,13	206,11 ± 149,39	101,74 ± 50,05	<0,001

Tip 2 DM: Tip 2 Diayabetes Mellitus

Tip 2 DM + DRP: Diyabetik Retinopatili hasta

Diyabetik retinopatili hastalar proliferatif diyabetik retinopati ve non-proliferatif diyabetik retinopati olarak kendi aralarında karşılaştırıldığında; 134 diyabetik retinopatili hastaların 74 tanesi non-proliferatif, 60 tanesi proliferatif retinopati tanısı almış. Bu hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında non-proliferatif retinopatili hastaların 26'sı (%35,1) erkek, 48'i kadın (%64,9), proliferatif retinopati tanısı alan hastaların ise 32'si erkek (%53,3), 28'i kadındı (%46,7) ve bu gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,052$).

Tablo 10: Diyabetik retinopatili hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Proliferaif DRP	Non-Proliferatif DRP	P
Erkek	32(%53,3)	26(%35,1)	=0,052
Kadın	28(%46,7)	48(%64,9)	

DRP: Diyabetik Retinopati

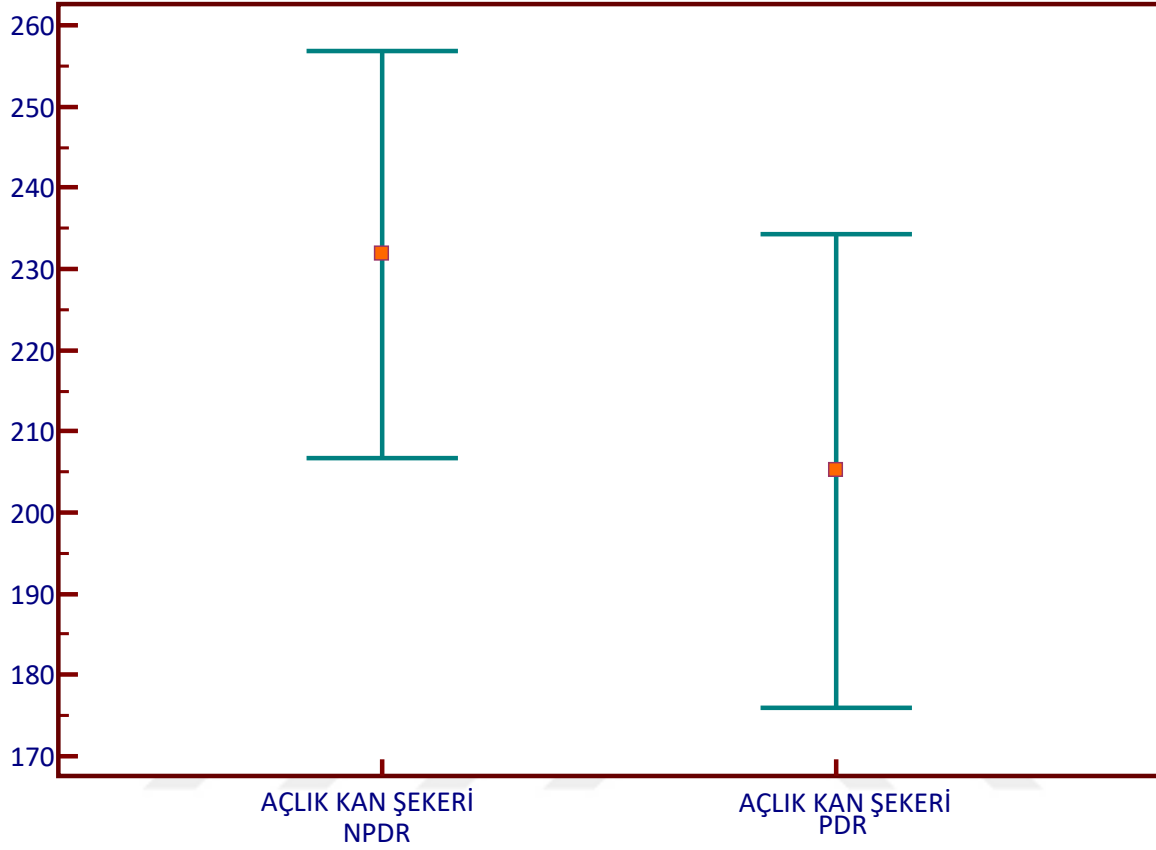
Bu hastaların yaş dağılımı açısından değerlendirildiğinde non-proliferatif retinopati (NPDR) yaş ortalaması $52,4 \pm 7,2$ proliferatif retinopatili (PDR) hastaların yaş ortalaması $54,9 \pm 8,2$ saptandı ve istatistiksel olarak karşılaştırıldığında iki grup birbirine eşit bulundu ($p=0,64$).

Hastaların vücut kitle indeksleri karşılaştırıldığında NPDR olan hastaların VKİ ortalaması 31,5 PDR'li hastaların ise 29,4 bulundu. Bu gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında iki grup birbirine eşit bulundu ($p=0,057$). Bel çevresi ölçümleri karşılaştırıldığında NPDR'li hastaların bel çevresi ortalaması 105,17 PDR'li hastaların 101,5 saptandı ve bel çevresi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,7$).

Alt gurupların açlık kan şekeri göre yapılan analizinde her iki retinopati tipinde açlık kan şekeri yüksek saptandı. NPDR tanılı hastaların açık kan şekerinin ortalama değeri $213,7 \pm 108,3$, PDR tanılı hastaların ortalama açlıkkan şekeri $205,1 \pm 112,9$ olarak hesaplandı. Açlık kan şekeri NPDR tanılı hastalarda daha düşük saptandı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,07$, şekil 7).

Retinopati tanılı hasta grubunun alt gurupları ortalama HbA1c değerleri üzerinden değerlendirildiğinde; NPDR grubunda bulunan hastaların ortalama değeri $\%9,4 \pm 2,1$ olurken

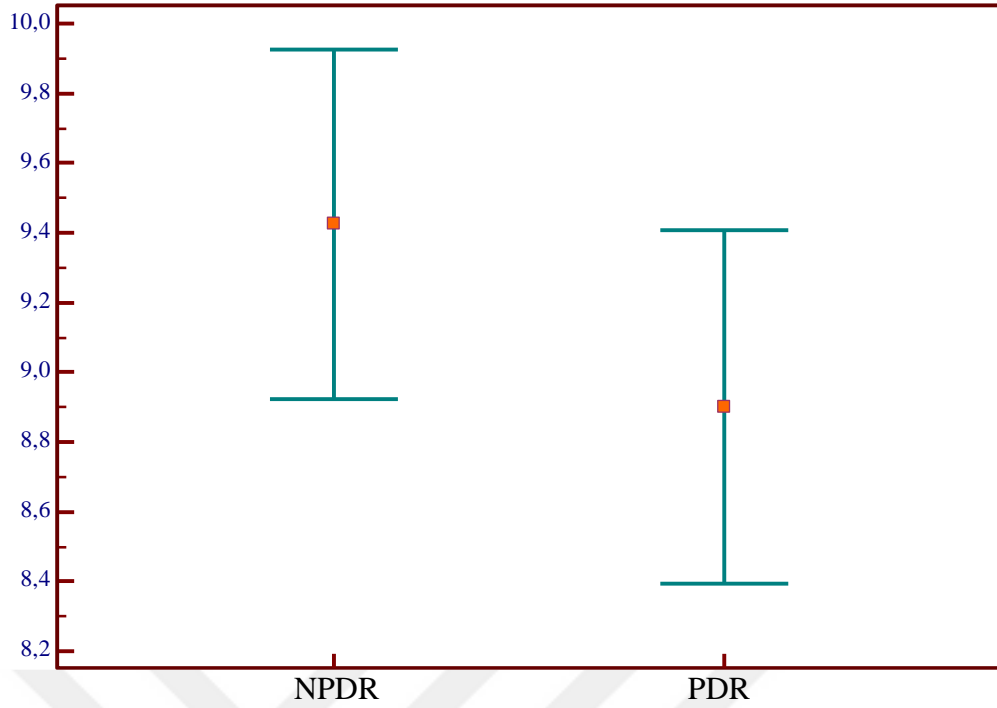
PDR'si olan grupta ortalama HbA1c değeri $8,9 \pm 1,9$ hesaplandı. PDR'li hastalarda ortalama HbA1c değeri daha düşük saptandı. Ancak istatistiksel olarak grupların benzer olduğu görüldü ($p=0,14$, Şekil 8).



Şekil 7: Açlık kan şekerinin retinopatili hastalardaki dağılım grafiği

NPDR: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati, PDR: Proliferatif diyabetik Retinopati

HbA1c

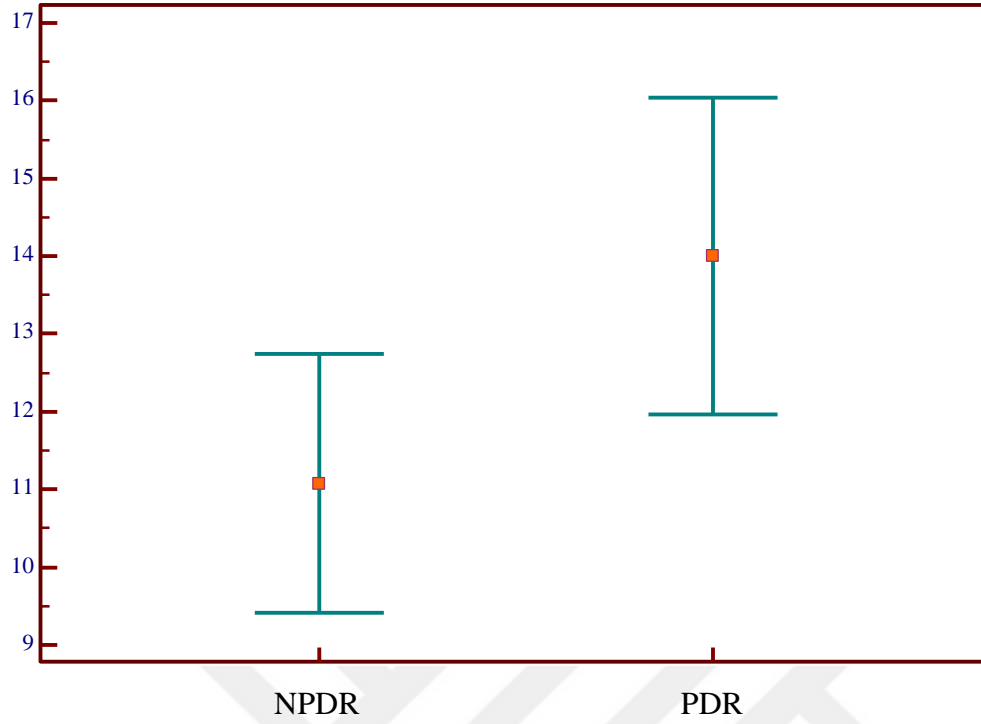


Şekil 8: HbA1c'nin retinopatili hastalardaki dağılım grafiği

NPDR: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati, PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati

Hastalar diyabet süreleri karşılaştırıldığında proliferatif retinopatili hastalarda bu sürenin daha uzun olduğu görüldü. NPDR hastalarının ortalama hastalık süresi $11,0 \pm 6,8$ yıl bulunurken PDR'li hastalarda bu süre $14,0 \pm 7,8$ olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,02$, Şekil 9).

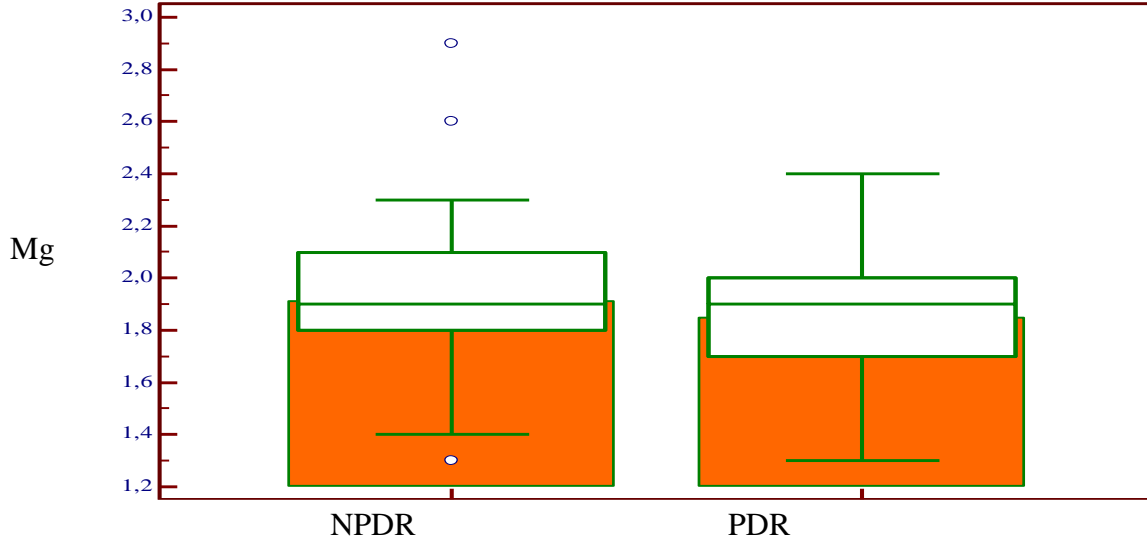
DM Süresi



Şekil 9: Diyabet süresinin retinopatili hastalardaki dağılımı

NPDR: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati, PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati

Magnezyum değerlerinin retinopatili gruplar arasındaki düzeyleri değerlendirildiğinde PDR'li hastalarda ($1,8 \pm 0,2$), NPDR'li hastalara ($1,9 \pm 0,2$) göre daha düşük saptandı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,23$).



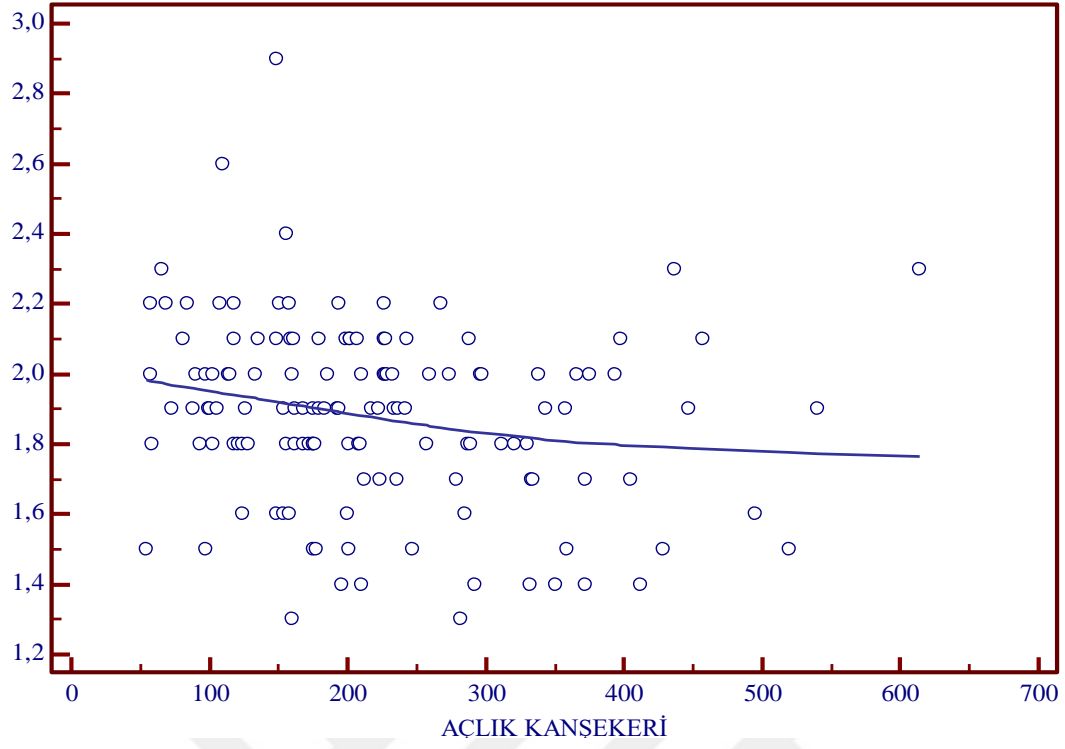
Retinopatili hastaların magnezyum düzeyi dağılım grafiği

NPDR: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati, PDR: Proliferatif diyabetik Retinopati

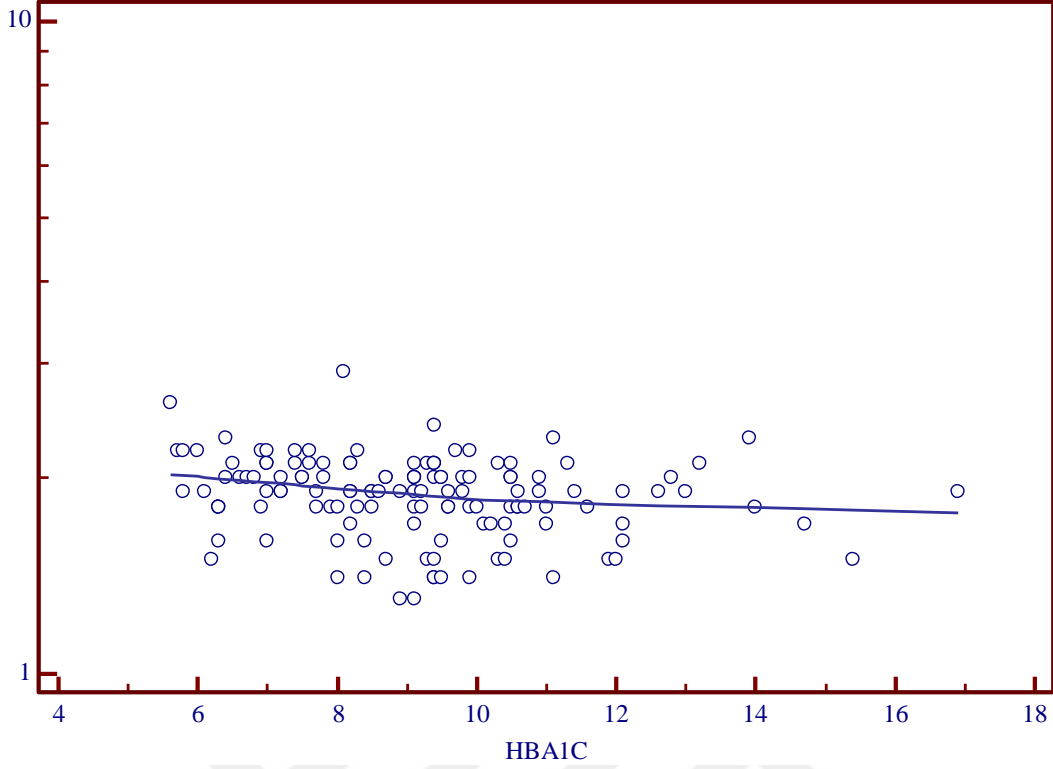
Magnezyum'un açlık kan şekeri ve HbA1c ile korelasyon analizi yapıldığında şekil 11 ve 12'de görüldüğü gibi magnezyum düzeyi ile HbA1c ve açlık kan şekeri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon olduğu görüldü.

Tablo 11: Magnezyum ile Açlık kan şekeri ve HbA1c korelasyon analiz değerleri

Magnezyum	Açlık kan şekeri	HbA1c
	R= -0,210	R= -0,208
	p=0.015	p=0,016



Şekil 11: Diyabetik retinopatili hastalarda magnezyum düzeyi ile açlık kan şekeri ilişkisini gösteren dağılım grafiği



Şekil 12: Diyabetik retinopatisi olan hastalardaki magnezyum ile HbA1c ilişkisini gösteren dağılım grafiği

Şekil 11 ve 12’de görüldüğü gibi magnezyum seviyesi düştükçe açlık kan şekeri ve HbA1C değerleri yükselmektedir.

Çoklu regresyon analizi (Backward metod) yapıldığı zaman bağımlı değişken olan magnezyumun, bağımsız birer değişken olan açlık kan şekeri, vücut kitle indeksi, HbA1c, LDL, bel çevresi, diyabet süresi, HDL, trigliserit, yaş ve kreatin ile ilişkisine bakıldığında magnezyum düzeyinin, açlık kan şekeri, vücut kitle indeksi, HbA1c ve LDL ile ilişkili olduğu görüldü (Tablo 11).

Tablo 12: Multipıl Regresyon Analiz Değerleri

Bağımsız Değişkenler	Coefficient	Std. Error	Rpartial	t	p
(constatnt)	2,2910				
AKş	-0,0005761	0,0002383	-0,2181	-2,418	0,0172
VKİ	-0,006999	0,003679	-0,1732	-1,902	0,0596
HbA1C	-0,02394	0,01208	-0,1801	-1,981	0,0499
LDL	-0,001094	0,0005660	0,1759	1,933	0,0557

AKş: Açlık Kan şekeri, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada diyabetik retinopatili hastalarda serum magnezyum düzeyi düşük bulundu. Ayrıca düşük serum magnezyum düzeyleri ile retinopati arasında ters yönde korelasyon saptandı.

Magnezyum insan vücudundaki en yüksek miktarda bulunan dördüncü ve hücre içinde en yüksek miktarda bulunan ikinci katyondur. ATP gerektiren tüm enzimlerin kofaktörü olarak görev yapar. Serum magnezyum düşüklüğünün hücresel glukoz transportunu değiştirebileceği, pankreatik insülin salgısının azaltabileceği, post-reseptör insülin sinyallerini bozabileceği ve/veya insülin-insülin reseptör etkileşimlerini değiştirebileceği belirtilmektedir(76).

Magnezyum ile tip 2 diyabet ilişkisini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. JIA-YI DONG ve arkadaşlarının yaptığı magnezyum alımı ve tip 2 diyabet riskini değerlendirildiği 13 prospektif kohort çalışmasını (536.318 katılımcı ve tanı konulan 24.516 olgu) kapsayan meta analizde magnezyum alımı ile tip 2 diyabet riski arasında doza-bağlı ters bir ilişki saptanmıştır (77). Monika K ve arkadaşlarının yaptığı 109 tip 2 diyabetik hasta ile 156 sağlıklı bireyin karşılaştırıldığı çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda hipomagneziminin sık olduğu gözlenmiş (78). Ayrıca Dasgupta ve arkadaşlarının 150 diyabetik hastanın (93 erkek, 57 kadın) alındığı kesitsel bir çalışmada hipomagnezemi saptanan hastalarda glisemik kontrolün daha kötü olduğu, retinopati, nefropati ve diyabetik ayak riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiş (79). Bununla beraber Thomas W.Balon ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı çalışmada oral magnezyum replamanının spontan tip 2 diyabet gelişimini belirgin olarak azalttığı görülmüş (80). Bu bulgular magnezyum diyabet gelişiminde ve komplikasyonların oluşumunda önemli rol oynadığını göstermektedir. Bu çalışmalar bizim sonuçlarımızı da desteklemektedir.

Diğer taraftan Erasmus RT ve arkadaşlarının 130 Nijeryalı'lı ile yaptığı çalışmada tip 2 diyabet hastalarında serum magnezyum düzeyi düşük saptanmış ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (81). Bu bulgunun çalışmamızla örtüşmemesi, etnik popülasyonun, beslenme alışkanlıklarının, örneklem genişliklerinin ve veri toplama tekniklerinin farklı olmasından kaynaklanabilir.

Günümüzdeki Endüstriyel yaşam ve beslenme şekli ile birlikte, diyabetes mellitus ve buna bağlı gelişen komplikasyonların gelişimi hızla artmaktadır. Yapılan çalışmalarda serum

magnezyum düşüklüğü ile diyabetin komplikasyonları arasında ciddi ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Keşkek ve arkadaşlarının 147 hasta ile yaptığı kesitsel bir çalışmada; diyabetik ayak yarası olan hastalardaki serum magnezyum düzeyi, diyabetik ayak yarası olmayan diyabetik hasta grubuna ve kontrol grubuna göre istatistikel olarak daha düşük saptanmış. Ayrıca bu çalışmada serum magnezyum düzeyi ile açlık plazma glukozu, HbA1c yüzdesi arasında ters korelasyon saptanmış (82). Corsonella A. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada diyabetik hastalarının vücut kitle indekslerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, magnezyum düzeylerinin ise daha düşük olduğu saptanmış. Ayrıca magnezyum düzeyleri ile mikroalbuminüri, peoteinüri, HbA1c ve trigliserit düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğu görülmüştür (83). Çalışmamız literatürdeki bu yayınlarla desteklenmektedir.

Yaptığımız çalışmada diyabetik hasta grubunda trigliserit ve LDL değerleri kontrol grubuna göre yüksek HDL değerleri ise düşük bulundu. Guerrero-Romero F. Ve Rodriguez-Morán M. tarafından yapılan 390 kişinin yer aldığı çalışmada diyabetik ve bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda kontrol grubuna göre total kolesterol, LDL ve trigliserid değerleri yüksek, HDL değerleri düşük saptanmıştır (84). Bu bulgular çalışmamızı desteklemekle beraber, bulgular genel kabul gören diyabetik dislipidemi bulgularıyla benzerdir. Ayrıca retinopati ile dislipidemi arasındaki ilişkiye bakıldığında, ADVANCE, BES (Beijing Eye Study), MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) çalışmalarında dislipidemi ile diyabetik retinopati arasında ilişki bulunmazken, SMES (Singapore Malay Eye Study), CURES (Results of the Cennai Urban Rural Epidemiology Study) çalışmalarında ise dislipidemi ile diiyabetik retinopati arasında ilişki bulunmuştur. Bu konu ile ilgili kesin bir kanıya varılamadığı için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Dipanku K. ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen 110 kişiden oluşan çalışmada; diyabetik retinopati olgularda ortalama serum magnezyum konsantrasyonu retinopatisiz diyabetiklere ve kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşük saptanmıştır. Retinopati diyabetiklerde açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c ve total idrar protein de retinopatisiz diyabetiklere ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (85). Çalışmamızda örneklem sayısı Kundu D. ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha geniş olması ile beraber Kundu D. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma yaptığımız çalışmanın sonuçlarını güçlendirmektedir.

Bu gözlemler hipomagneziminin diyabetik hastalarda daha sık görüldüğü ve diyabetik retinopati gelişimi ve progresyonunda potansiyel bir risk faktörü olabileceğini düşündüren diğer çalışmaların bulgularıyla uyumludur. Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde retinopatili tip 2 diyabet hastalarında ortalama HbA1c düzeyi ve ortalama açlık kan şekeri düzeyleri anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görüldü. Bu durum HbA1c'nin oksijene özel bir afinite duyması nedeniyle dokuda anoksiye yol açmasında ve mikro ve makroanjiyopati gelişiminde rol oynamasından kaynaklanabilir (86). Ancak retinopatinin alt grupları incelendiğinde non-proliferaif retinopatili hastaların ortalama açlık kan şekeri düzeyi ile ortalama HbA1c düzeyi proliferatif retinopatili hastalara göre düşük saptandı fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı grubun diyabet süresine bakıldığında proliferatif diyabetik retinopatili hastaların non-proliferaif retinopatili hastalara göre anlamlı olarak daha uzun süre diyabet tanısı olduğu görüldü. Bu durum açlık kan şekerinin anlık tek ölçüm olması, HbA1c'nin de sadece son 3 aylık dönem hakkında fikir vermesi ve hastaların 3 aydan daha eski olan glisemik durum hakkında bilgi olmadığı ve retinopati tanı süreleri bilinmediği için olabilir. Ayrıca bu durum kronik hipergliseminin ve HbA1c'nin retinopati gelişiminde bir risk faktörü olduğunu gösterirken progresyonundan ise diyabet süresinin daha önemli rol aldığı göstermektedir.

Çalışmamızda gruplar arasında AST ve ALT değerleri açısından istatistiksel olarak fark olduğu görüldü. Ancak hastaların sonuçlarına teker teker bakıldığında hepsinin karaciğer fonksiyon testinin normal sınırlarda olduğu için bu istatistiksel fark AST ve ALT nin normal değer aralığının geniş olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Diğer çalışmalarda da olduğu gibi bizim çalışmamızda da bazı kıstlılıklar mevcuttu. Çalışmamızın retrospektif olarak planlanmış olması ile beraber ölçülen magnezyum düzeyinin vücut total magnezyumuna göre çok düşük bir kısmını oluşturuyor olması ve hastaların beslenme şekillerinin bilinmemesi çalışmamızın başlıca limitleridir.

6. SONUÇ

Tip 2 diyabetli hastalarda serum magnezyum düzeyi sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Düşük serum magnezyum düzeyi glisemik kontrolü güçleştirmekte ve komplikasyonların gelişimini hızlandırmaktadır. Diyabetin önemli bir komplikasyonu olan retinopati magnezyum eksikliğine bağlı olarak daha sık ve daha erken gelişebilir.

Bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak diyabetik hastalarda magnezyum düzeyi daha düşük bulundu ve retinopti ile düşük magnezyum seviyesi arasında güçlü bir ilişki görüldü.

Diyabetik hastalarda optimal magnezyum seviyesi ile daha iyi glisemik kontrol sağlanabilir. Bunun sonucunda önemli morbidite ve mortaliteye neden olan kronik komplikasyonlar önlenir.

7. KAYNAKLAR

- 1-Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2014
- 2-International Diabetes Federation(IDF) diyabeest atlas 6th. edition.IDF publication:2013.
- 3-Population-Based Study of Diabete and Risk Characteristics in Turkey. Results of the turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25: 1551–56
- 4-Satman İ, et al. Twelve –year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults.European Journal of Epidemiology DOI: 10.1007/s10654-013-9771-5.3.İ Satman ve TURDEP Çalışma Grubu, 2011
- 5-Diabetes Mellitus. Diyabet el kitabı; Rudy Bilous ve Richard Donnelly; çeviri editörü Prof. Dr. Nevin Dinççağ; İstanbul Tıp Kitapevi;2013
- 6-İliçin G, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal S; Diabetes Mellitus. İç Hastalıkları 3. Baskı. Ankara: Güneş Tıp; 2012; S:2078-2144
- 7- American Diabetes Association;Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010.
- 8-Adler AI, Neil HA, Manley SE, et al. Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS47). Dm Heart J 1999; 138: 353–359
- 9-Harrison Endokrinoloji; Diabetes Mellitus. Nobel Tıp. 2009. S:283-330
- 10- Proceeding of the 4th. İnternational Workshop- Conferance on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, illinos,USA.14-16 March 1997. Diabetes Care 1998;21 Suppl2:B1.
- 11-Guariguata L, Linnenkamp, U, Beagley J, et al. Global Estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. Diabetes Res Clin Pract 2014; 103;176.
- 12-Atkinson MA, Maclaren Nk, The Pathogenesis of İnsulin –dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1994;331;1428
- 13- Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM,et al. Type 1 Diabets through the life span:position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2014;37;2034.

- 14-Erol Ç, Kabalak T; Diabates Mellitus. Endokrinoloji: MNmedikal&Nobel Tıp; 1. Baskı.2008;143-171
- 15-Davies JL, Kawaguchi Y, Benett ST, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. Nature 1994; 371:130.
- 16-Goldman, Ausiello, Ünal;Tip 1 diyabet; Cecil Medicine;2011;23. Baskı;S:1730
- 17-Nakayama M, Abiru N, Moriyama H, et al. Prime role for an insülin epitope in the development of type 1 diabetes in NOD mice. Nature 2005;435;220
- 18-Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, et al. Identification of the 64 K autoantigen in insülin dependent diabetes as the GABA- synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. Nature 1990;347;151
- 19-Pietropaolo M, Hutton JC, Eishenbart GS,. Protein tyrosine phosphatase-like proteins:link with IDDM: Diabetes Care 1997;20;208
- 20-Wenzlau JM, Juhl K, YU L, et al.The cation efflux transporter ZnT8(Scl 30A8) is majör autoantigen in human type 1 diabetes. Proc Natl Acad SCI U S A 2007;104;17040.
- 21-Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E, et al. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetologia 1994; 37; 381
- 22-Gale EAM. Materna age and diabetes in childhood. BMJ 2010; 340-436)
- 23- Harrison's Principles of İnternal Medicine Türkçe. 2013. Nobel Tıp. Diabetes Mellitus;2275-2304
- 24- Ohtsubo K, Takamaatssu S, Minowa MT, et al. Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insülin secretion in supressing diabetes. Cell 2005;123;1307
- 25- Thorens B. Atoggle for type 2 diabetes ?N Eng J Med 2006;354;1636
- 26-Tip 2 Diyabet: Hastalıkların Patofizyolojisi: Klinik Tıpla Bir Tanışma. 6. Baskıdan çeviri: palme yayıncılık: 2012;508-510

- 27-Makimattila S, Fineman MS, Yki-Jarvinen H, Deficiency of total and nonglycosylated amylin in plasma characterizes subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 2822
- 28- Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE, Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89; 3629
- 29-Wilding JP, Khandan –Nia N, Bennet WM, et al. Lack of acute effect of amylin (işlet associated polypeptide) on insülin ssensitivity during hyperinsulinameemic euglycaemic clamp in humans. *Diabetologia* 1994; 37;166.
- 30-Bennet WM, Beis CS, Ghatei MA, et al. Amylin tonally regulates arginine-stimulated insülin secretion in rats. *Diabetologia* 1994; 37; 436
- 31- Goldman, Ausiello, Ünal; Tip 2 diyabetes mellitus; *Cecil Medicine*;2011;23. Baskı; 1748-1760
- 32-Diabetes mellitus: kontrol ve komplikasyonlar. Cleveland Klinik İç Hastalıkları Endokrinoloji/Nefroloji ve Hipertansiyon/kardiyoloji. Çeviri editörü: Ahmet Muzaffer Demir.5. baskı; 28-44:
- 33- Dıabetes Mellitus & Hypoglycemia .*Current Medica Diagnosis & Treatment* 2014;Lange;; 1150-1201
- 34-Erdoğan G. Klinik Endokrinoloji. Diabetes Mellitus Tanın, Klasfikasyon; tanı, Klinik, Laboratuar ve Patogenez;207-263
- 35-Duran C, Kutlu .Tip 2 Diyabet tedavisinde yeni bir alternatif: sodyum-Glukoz Co-Transporter -2 inhibitörleri.Selçuk tıp dergisi2014;30:8-14
- 36- Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient- Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140–149 | DOI: 10.2337/dc14-2441
- 37-Centers for Disease and Prevention. 2003 National Diabetes Fact sheet. <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/estimates.html#complications>
- 38-Frank RN, Diabetşc Retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 350; 48

- 39-Intensive blood-glucose control with sulphonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352; 837
- 40-Ruberte J, Ayuso E, Navarro M, et al. Increased ocular levels of IGF-1 in transgenic mice lead to diabetes-like eye disease. J Clin Invest 2004; 113; 1149
- 41-Kohner EM, Patel V, Rassam SM. Role of blood flow and impaired autoregulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Diabetes 1995; 44; 603
- 42-Koya D, King GL, Protein kinase C activation and development of diabetic complications. Diabetes 1998; 47; 859.
- 43-Brownlee M. Lilly Lecture 1993. Glycation and diabetic complications. Diabetes 1994; 43; 836.
- 44-Smith LE, Shen W, Peruzzi c, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. Nat Med 1999; 5; 1390
- 45-Hernandez C, Fonollosa A, Garcia-Ramirez m, et al. Erythropoietin is expressed in the human retina and it is highly elevated in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema. Diabetes Care 2006; 29; 2028
- 46-GAO BB, Clermont A, Rook S, et al. Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. Nat Med 2007; 13; 181
- 47-Matsubara Y, Murata M, Maruyama T, et al. Association between diabetic retinopathy and genetic variations in alpha2beta1 integrin, a platelet receptor for collagen. Blood 2000; 95; 1560.
- 48-Aiello LM. Perspective on diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2003; 136; 122.
- 49- Almdal T, Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, et al: Predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up study, Diabetes Care 17, 120–125, 1994.
- 50- Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus, 1982; Lancet 1, 1430–1432.

- 51- American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003; (Suppl 1):S94–98.
- 52- Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, et al. A multicentre study of prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1997;20: 322
- 53- Adler AI, Neil HA, Manley SE, et al. Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS47). *Diabetologia* 1999; 138: 353–359
- 54- Abbot RD, Brand FN, et al: Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: Experiences from the Framingham study, *AJM* 1990; 88,376–381.
- 55- American Diabetes Association: National Diabetes Fact Sheet, Alexandria, VA, ADA, 2002.
- 56- Sanders GT, Huijgen HJ, Sanders R: Magnesium and disease: A review with special emphasis on the serum ionized magnesium. *Clin Chem Lab Med* 37: 1011–1033, 1999
- 57- White JR, Campbell RK: Magnesium and diabetes: A review. *Ann Pharmacother* 27: 775–780, 1993
- 58- Sales CR, de Fatima Campos Pedrosa L: Magnesium and diabetes mellitus: Their relation. *Clin Nutr* 25: 554–562, 2006
- 59- Quamme GA: Renal handling of magnesium. In: Massry and Glassock's Textbook of Nephrology, 4th Ed, edited by Massry SH, Glassock RJ, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 344–350
- 60- Voets T, Nilius B, Hoefs S, van der Kemp AW, Droogmans G, Bindels RJ, Hoenderop JG: TRPM6 forms the Mg²⁺-influx channel involved in intestinal and renal Mg²⁺ absorption. *J Biol Chem* 2004. 279: 19;
- 61- Schlingmann KP, Weber S, Peters M, et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. *Nat Genet* 31: 166–170, 2002

- 62- Walder RY, Landau D, Meyer P, Shalev H, Tsolia M, Bo-rochowicz Z, Boettger MB, Beck GE, Englehardt RK, Carmi R, Sheffield VC: Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Nat Genet* 31: 171–174, 2002
- 63- Quamme GA, Dirks JH: The physiology of renal magnesium handling. *Ren Physiol* 9: 257, 1986
- 64- Quamme GA: Control of magnesium transport in the thick ascending limb. *Am J Physiol* 256: F197–F210, 1989
- 65-Simon DB, Lu Y, Choate KA, et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ resorption. *Science* 1999; 285; 103.
- 66-Konrad M, Schaller A, Seelow D, et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet* 2006; 79; 949.
- 67-Quamme GA. Renal magnesium handling: a new insights in understanding old problems. *Kidney int* 1997; 52; 1180.
- 68- Dai LJ, Ritchie G, Kerstan D, Kang HS, Cole DEC, Quamme GA: Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiol Rev* 81: 51–81, 2001
- 69- Quamme GA, Dai LJ: Presence of a novel influx pathway for Mg²⁺ in MDCK cells. *Am J Physiol* 259: C521–C525, 1990
- 70-Phuong-Chi T. Pham, Phuong-Mai T. Pham, et al. Hypomagnesemia in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 366–373, 2007.
- 71- Paolisso G, Sgambato S, Gambardella A and et al. Daily magnesium supplements improve glucose handling in elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 55: 1161–1167, 1992
- 72- Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F: Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 26: 1147–1152, 2003
- 73- Dzurik R, Stetikova K, Spustova V, Fetkovska N: The role of magnesium deficiency in insulin resistance: An in vitro study. *J Hypertens* 9[Suppl 6]: S312–S313, 1991

- 74-Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D, American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *DiabetesCare* 28: 956–962, 2005
- 75- Pham PC, Pham PM, Pham PA, Pham SV, Pham HV, Miller JM, Yanagawa N, Pham PT: Lower serum magnesium levels are associated with more rapid decline of renal function in patients with diabetes mellitus type 2. *ClinNephrol* 63: 429–436, 2005 [published erratum appears in *Clin Nephrol* 64: 248, 2005
- 76- Geiger H, Wanner C. Magnesium in Disease. *Clin Kidney J*; 2012; 5; i25-38
- 77- Dong JY, Xun P, He K, Wang P, Qin LQ. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care* 2011 Sep;34(9); 2116-22.doi:10.2337/dc.11-0518.review
- 78- Monika K. Wälti, Micheal B. Zimmermann, et al. Low Plasma magnesium in type 2 diabetes. *Swiss Med Wkly* 2003;133;289-292
- 79- Dasgupta et al. Hypomagnesemisa in type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of endocrinology and Metabolism/Nov-Dec 2012/Vol 16:1000-1003*
- 80- Thomas W. Balon, JIA-LI GU, et al. Magnesium supplementation reduces development of diabetes in a rat model of spontaneous NIDDM. 1995. *American J Physiol.* 1995 Oct;269(4 pt 1):E 745-52.
- 81- Erasmus Rt, Olukoga AO, Alanamu RA, et al. Plasma magnesium and retinopathy in black African diabetics. *Trop Geogr Med.* 1989 Jul;41(3):234-7
- 82- Keşkek S.O, Kırım s, et al. Low serum magnesium levels and diabetic foot ulcers. *Park J Med SCI.* 2013 Nov, 29(6):1329-33-
- 83- Corsonella A, Lentile R, Buemi M. Et al. Serum Ionized Magnesium Levels in Type 2 Diabetic Patients with Microalbuminuria or Clinical Proteinuria . *Am J Nephrol* 2000;20;187-192
- 84- Guerrero-Romero F, Rodriguez-Morán M. Hypomagnesemia is linked to low serum HDL- cholesterol irrespective of serum glucose values. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2000:272-276

85- Kundu D, Osta M, Mandal T, et Al. Serum magnesium levels in patients with diabetic retinopathy. J Nat. Sci Biol Med. 2013 Jan; 4(1): 113-6. Doi: 10.4103/0976-9668.107270

86- Van den Oever I A, Raterman HG, Nurmohammed MT, Simsek S. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Apoptosis in diabetes Mellitus. Mediators Inflamm 2010; 2010: 792393

