

T.C. KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

65 YAŞ ÜSTÜ TİP-2 DİYABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA MAGNEZYUM SEVİYELERİNİN METABOLİK PARAMETRELERE ETKİSİ

Dr. Muhammet Ekrem KARAKAYA

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Türkan Paşalı KİLİT

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Kütahya/2021

TEŞEKKÜR

Stajyer doktorluğumdan 4 yıllık uzmanlık eğitim sürecinin sonuna kadar bilgi, tecrübesiyle yoluma ışık tutan tez danışmanım Sayın Dr.Öğr. Üyesi Türkan Paşalı Kilit Hocama teşekkürü bir borç bilirim. Başta eğitim sürecimiz boyunca biz asistan doktorlarına kol kanat geren Sayın Prof. Dr. Kevser Onbaşı Hocama, özveri ile hekimlik sanatını sevdiren Dr.Öğr. Üyesi Sertaş Erarslan Hocama ve diğer tüm İç Hastalıkları kliniğindeki değerli hocalarıma, öz abi gibi gördüğüm yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Uzm. Dr. Ertaç Berker'e, maddi ve manevi desteğini eksik etmeyen canım aileme çok teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 DİYABETES MELLİTUS	3
2.1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı	3
2.1.2. Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırılması ve Tanı Kriterleri	3
2.1.4 Tip 2 Diabetes Mellitus Etiyolojisi	5
2.1.5. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları	6
2.1.5.1. Retinopati	6
2.1.5.2. Nefropati	7
2.1.5.2.1.Diyabetik Nefropati Evrelemeleri(32)	8
2.1.5.2.1.1.Evre 1 Diyabetik Nefropati (Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi Evresi).....	8
2.1.5.2.1.2. Evre 2 Diyabetik Nefropati (Sessiz Dönem)	8
2.1.5.2.1.3.Evre 3 Diyabetik Nefropati (Mikroalbuminürik Evre)	8
2.1.5.2.4. Evre 4 Klinik (Aşık) Diyabetik Nefropati.....	9
2.1.5.2.5. Evre 5 Son Dönem Böbrek Yetmezliği (Üremik Evre)	9
2.1.5.3. Nöropati	9
2.1.6. Diyabetes Mellitus Tedavisi ve Tedavi Hedef Değerleri	10
2.2. MAGNEZYUM	13
2.2.1. Vücut ve Hücrel Magnezyum Homeostazı	13
2.2.2. Magnezyumun Hormonal Düzenlenmesi	14
2.2.3. Magnezyumun fizyolojik Rollerı	14
2.2.4.Magnezyum –Lipit Metabolizması	14
2.2.5. Magnezyum-İnflamasyon ve Oksidatif Stres.....	15
2.2.6. Magnezyum –Yaşlanma	15

2.2.7. Magnezyum –Kronik Böbrek Hastalığı.....	17
2.2.8. Magnezyum - Nörolojik Hastalıklar	18
2.3. HİPOMAGNEZEMİ	18
2.3.1. Tip-2 DM’ li Hastalarda Hipomagnezemi Nedenleri	19
2.3.1.1.Gastrointestinal Nedenler	19
2.3.1.2.Böbrek Nedenleri	19
2.3.2. Tip-2 DM’li Hastalarda Hipomagnezemi ve Mikrovasküler Komplikasyon ilişkisi	20
2.3.3. Tip-2 DM’ li Hastalarda Hipomagnezemi ve Makrovasküler Komplikasyon ilişkisi	20
3-MATERYAL VE METOD	21
4-BULGULAR	23
5-TARTIŞMA.....	35
6-SONUÇ VE ÖNERİLER	43
7-KAYNAKÇA	44
8-EKLER	59
Ek:1 Etik Kurul Onayı	59

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ADA:	Amerikan Diyabet Derneği
ADH:	Anti Diüretik Hormon
AMP:	Adenozin Monofosfat)
AER:	Albümin Atılım Hızı;
ACR:	Albümin/Kreatinin oranı
ACE-İ:	Angiotensin-Converting Enzyme İnhibitor
AF:	Atriyal Fibrilasyon
AKŞ:	Açlık Kan Şekeri
ARB:	Anjiyotensin- 2 Reseptör Blokerleri
ATP:	Adenozin Trifosfat
BMI:	Boy Kilo İndeksi
CRP:	C-Reaktif Protein
DM:	Diyabetes Mellitus
DPN:	Diyabetik Periferik Nöropati
DNA :	Deoksiribo Nükleik Asit
GBM:	Glomerüler Basal Membran
GDM:	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GLP-1:	Glukogan Like Peptid-1
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLUT:	Glucose Transporter
G-6-P:	Glukoz 6 Fosfat
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HL:	Hiperlipidemi
HMG-CoA:	3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA
HT:	Hipertansiyon
İD:	İnsülin Direnci
IDF:	The International Diabetes Federation
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO:	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KRY:	Kronik Renal Yetmezlik

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LCAT: kolesterol Aıl Transferaz
LDL-K: Low density lipoprotein (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol
LPL: Lipoprotein lipaz
MDA: Malondialdehit
MODY: Maturity onset diabetes of the young
Mg: Magnezyum
MS: Multiple Skleroz
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey
OAD: Oral Anti Diyabetik
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
PLO: Plazma Lenfosit Oranı
PTH: Parathormon
RBC: Red Blood Cell
SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SGLT-2i: Sodyum Glukoz ko-Transporter-2 İnhibitörleri
SVH: Serebro Vasküler Hastalık
TİP-2DM : Tip-2 Diabetes Mellitus
tGFH : tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
TRPM6 : Transient Receptor Potential Channel Melastin 6
TSH : Tiroid Stimulan Hormon
TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji
TEMĐ : Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği
UAE: Uriner Albumin Ekskresyonu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diabetes Mellitus'un Sınıflaması.....	3
Tablo 2: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	4
Tablo 3:Glomerüler Filtrasyon Hızı'na göre Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflandırması	7
Tablo 4: KBH'da Albüminüri Evrelemesi.....	8
Tablo 5: Glisemik Kontrol Hedefleri	10
Tablo 6: Oral Anti Diyabetik Ajanlar	11
Tablo 7: İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri.....	12
Tablo 8: Mg Eksikliğinin İnflamasyon, Oksidatif Stres, Yaşlanma Süreci Arasındaki Etkileşimleri Gösteren Genel Hipotez	17
Tablo 9: Hipomagnezemi Nedenleri	19
Tablo 10: Tüm Hastaların Demografik Özellikleri	23
Tablo 11: Tüm Hastalarda Ek Komorbid Hastalıklar Oranı	24
Tablo 12: Hastaların Kullandığı Antidiyabetik İlaç Tedavi Yüzdeleri	25
Tablo 13: Hastaların Diüretik Kullanım Oranları	25
Tablo 14: Hastaların Tüm Laboratuvar Parametreleri.....	26
Tablo 15: Magnezyum Düzeyine Göre Grupların Genel Özellikleri.....	27
Tablo 16: Magnezyum Düzeyine Göre Grupların Genel Özellikleri -2.....	28
Tablo 17: Hipo-Normomagnezemik Gruplar Arasında Metabolik Parametreler.....	29
Tablo 18: Hipo- Normomagnezemik Gruplar arasında Metabolik Parametreler-2.....	30
Tablo 19: Magnezyum Düzeyinin Hemogram Parametreleri ile İlişkisi.....	31
Tablo 20: Magnezyum Düzeyine göre TSH, FT4, D vit, PTH ilişkisi	31
Tablo 21: Magnezyum Seviyelerine göre Mikrovasküler Komplikasyon İlişkisi	32
Tablo 22: Genç Yaşlı ve İleri yaşlı Grupta Magnezyum Seviyeleri.....	32
Tablo 23: HbA1c Değerine Göre Metabolik Parametreler.....	33
Tablo 24: Diüretik Kullanımına Göre Magnezyum Seviyeleri	33
Tablo 25: Diüretik Tedaviler ve Magnezyum İlişkisi	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 :Uğursuz Sekizli Modeli.....	5
Şekil 2: Çalışmaya alınan Hastaların Kadın-Erkek Oranı	23
Şekil 3: Çalışmaya alınan Hastaların Eğitim Durumu.....	24



ÖZET

65 YAŞ ÜSTÜ TİP-2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA MAGNEZYUM SEVİYELERİNİN METABOLİK PARAMETRELERE ETKİSİ

AMAÇ: Düşük serum ve hücre içi magnezyum(Mg) seviyelerinin insülin direnci ve artmış Tip-2 Diyabetes Mellitus (DM) riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hipomagnezemi ile ilişkili görülen en sık metabolik hastalık Diyabetes Mellitus'tur. Yaşlı bireylerde gastrointestinal sistemden Mg emiliminin azalması ve kullanılan ilaçların etkisiyle böbrekten Mg itrahına bağlı olarak hipomagnezemi sık görülür. Çalışmamız; geriatric diyabetik popülasyonda Mg düzeyine göre diyabetin kronik komplikasyonları, metabolik parametreler, antropometrik ölçümler arasındaki ilişkiyi belirlemek, söz konusu ilişkilerin gücünü ve anlamlılık düzeylerini karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır.

YÖNTEM: Çalışma retrospektif kohort çalışması olup çalışmaya 01/01/2019-01/02/2021 tarihleri arasında Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran 65 yaş ve üstünde Tip-2 DM tanısı olan 316 hasta alınmıştır. Hastaların dosyalarından boy, kilo diyabet süresi, ek komorbid hastalıklar, kullanılan medikal tedaviler, kronik alışkanlıkları(sigara, alkol gibi) diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları, HbA1c düzeyi, Mg düzeyi, açlık kan glukozu(APG), lipid profili, böbrek fonksiyon testleri, hemogram parametreleri mikroalbuminüri, tiroid fonksiyon testleri kayıt altına alındı. Hipomagnezemik grupla normomagnezemik grup arasında bu parametreler kıyaslandı ve istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya 108 erkek, 208 kadın olmak üzere toplam 316 geriatric diyabetik hasta alınmıştır. Hipomagnezemik ($Mg < 1,9$) grupta 180 hasta (%56,9), normomagnezemik ($Mg \geq 1,9$) grupta 136 (%43,1) hasta bulunmaktaydı. Hipomagnezemik grupta kadın hasta sıklığı (%70,6) normomagnezemik gruba göre (%59,6) daha yüksekti($p=0,041$). Ek komorbid hastalık varlığı açısından anlamlı fark yoktu($p>0,05$). Makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarda anlamlı fark görülmedi($p>0,05$). Hastaların APG ve HbA1c düzeyi ile Mg seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0,05$). T.kolesterol, LDL, Trigliserit, İnsülin, Mikroalbumin ile Mg düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p>0,05$). HDL düzeyi normomagnezemik grupta daha yüksek olup sınırda anlamlılık vardı(0,055). Diüretik kullanan grupta Mg düzeyi daha düşük saptandı($p=0,006$).

SONUÇ: Geriatrik diyabetlilerde, hipomagnezemik grupta yüksek APG ve yüksek HbA1c saptadık. Bu sonuç geriatrik diyabetik hastalarda şeker regülasyonunun sağlanmasında Mg replasmanının önemli olduğunu düşündürmektedir. Özellikle diüretik tedavi alan geriatrik diyabetlilerde Mg seviyesinin kontrol edilmesi ve hipomagnezemi saptananlarda replasmanın önemi dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipomagnezemi, normomagnezemi, Tip-2 DM, Yaşlılık



ABSTRACT

THE EFFECT OF MAGNESIUM LEVELS ON METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS OVER 65 YEARS OF AGE WITH TYPE-2 DIABETES MELLITUS

OBJECTIVE: It has been shown that low serum and intracellular magnesium (Mg) levels are associated with insulin resistance and increased risk of Type-2 Diabetes Mellitus (DM). The most common metabolic disease associated with hypomagnesemia is Diabetes Mellitus. Hypomagnesemia is common in elderly individuals due to decreased absorption of Mg from the gastrointestinal tract and renal excretion of Mg due to the effects of drugs used. Our work; The aim of this study was to determine the relationship between chronic complications of diabetes, metabolic parameters, anthropometric measurements according to Mg level in the geriatric diabetic population, and to compare the strength and significance levels of these relationships.

METHODS: The study is a retrospective cohort study, and 316 patients aged 65 years and older with Type-2 DM who applied to the Internal Medicine outpatient clinic of Kütahya Evliya Çelebi Training and Research Hospital between 01/01/2019-01/02/2021 were included in the study. From the files of the patients, height, weight, duration of diabetes, additional comorbid diseases, medical treatments used, chronic habits (such as smoking, alcohol), macrovascular and microvascular complications of diabetes, HbA1c level, Mg level, fasting blood glucose (FPG), lipid profile, kidney function tests, Hemogram parameters, microalbuminuria, thyroid function tests were recorded. These parameters were compared between the group with hypomagnesemia and the normomagnesemia group, and it was examined whether they were statistically significant.

RESULTS: A total of 316 geriatric diabetic patients, 108 males and 208 females, were included in the study. In our study, the mean Mg of all patients was 1.845 ± 0.263 , and there were 180 patients (56.9%) in the hypomagnesemic ($Mg < 1.9$) group and 136 (43.1%) patients in the normomagnesemic ($Mg \geq 1.9$) group. The frequency of female patients in the hypomagnesemic group (70.6%) was higher than in the normomagnesemic group (59.6%) ($p=0.041$). When the hypomagnesemic and normomagnesemic groups were compared, there was no significant difference in terms of the presence of additional comorbid disease ($p>0.05$). There was no significant difference in coronary artery disease (CAD), hypertension (HT), cerebrovascular disease (CVD) and microvascular complications which are macrovascular complications ($p>0.05$). There was a statistically significant difference between patients' FPG and HbA1c levels and Mg levels ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between T.kol, LDL, Trg, Insulin, Microalb and Mg levels ($p>0.05$). The

mean of Mg was found to be 1.806 ± 0.281 in 129 patients using diuretics, and 1.874 ± 0.248 in total 184 patients not using diuretics, and the Mg level was statistically lower in the group using diuretics ($p=0.006$).

CONCLUSION: We found high FPG and high HbA1c levels in the hypomagnesemic group in geriatric diabetic patients. There was no difference between Mg level and microvascular and macrovascular complications of diabetes. This result suggests that Mg replacement is important in ensuring sugar regulation in geriatric diabetic patients. The importance of measurement of Mg levels in patients receiving diuretic therapy and replacement in patients with hypomagnesemia is noteworthy.

Keywords: Hypomagnesemia , normomagnesemia, Tip-2 DM , Elderly



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet küresel anlamda ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaygınlığı hızla artan ve acil müdahale edilmesi gereken bir halk sağlığı problemidir. Uluslararası Diyabet Federasyonu(IDF), dünya çapında 245 milyondan daha fazla insanın diyabetinin olduğu ve 20 yıl içinde bu sayının 380 milyon kişiye ulaşacağını tahmin etmektedir(1). Ekonominin iyi olması, doğum oranının azalması, modern tıbbın sunduğu imkanların artması gibi nedenlere bağlı dünya nüfusu özellikle gelişmiş ülkelerde daha hızlı yaşlanmıştır(2). Hem diyabetin hem geriatrik popülasyonun dünya genelinde artış gösteriyor olması bu popülasyon grubunda birçok reaksiyonda rol oynayan, yaşamsal önem arz eden bu katyonun daha çok incelenmesi gerektiğini doğurmuştur.

Mg, insan hücresinde en çok bulunan iki değerliği olan katyon, potasyumdan(K) sonra ikinci en çok hücre içi iyon ve totale bakıldığında insan vücudunda dördüncü en çok bulunan katyon olarak fizyolojik önemi fazla olan bir elektrolittir. Mg çok sayıda enzimatik reaksiyonda (glikolizin tüm enzimleri dahil 300'den fazla) ana kofaktördür(3). Tip-2 DM'lilerde, özellikle glisemik kontrolü zayıf olanlarda, diyabet yaşı uzun olanlarda, mikro ve makrovasküler komplikasyonları olanlarda artan Mg eksikliği prevalansı tanımlanmıştır(4, 5). Hem hiperglisemi hem de hiperinsülinemi, idrarla Mg atılımını artırabilir. Bu nedenle Tip-2 Diyabetli hastalarda Mg'un renal tübüler reabsorbsiyonu azalmıştır ve iyi bir metabolik kontrol, üriner Mg kaybının azalması ile ilişkilidir (3).

Hipomagnezemi; zayıflık, fasikülasyon, disfaji, depresyon, psikoz, nöbet, aritmi gibi komplikasyonlara sebep olabilir. Kronik Mg eksikliğinin hipertansiyon(HT), koroner arter hastalığı(KAH) ve diyabet gibi çok sayıda hastalık için artmış risk ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(6). Geriatrik popülasyonda ise gastrointestinal sistemden Mg absorbsiyonunun azalması, kullanılan ilaçlar ve böbrekten Mg kaybı nedeniyle hipomagnezemi yaygın görülür. Hem diyabetin kendi patofizyolojik mekanizmalarına bağlı olarak hem de yaşlanmanın getirdiği renal kayıp, malabsorbsiyon gibi etkiler geriatrik diyabetik popülasyonda Mg eksikliğine daha fazla dikkat edilmesi ve uygun replasmanın yapılması gerektiğini düşündürmektedir (7).

Bu bilgiler ışığında bu çalışma; geriatric diyabetik populusyonda, Mg düzeylerine göre, diyabetin kronik komplikasyonlarını, metabolik parametreler (APG,HbA1c, lipid profili), antropometrik ölçümler arasında fark olup olmadığını, söz konusu ilişkilerin gücünü ve anlamlılık düzeylerini karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı

Diabetes Mellitus (DM), insülin salınımı, insülin aktivitesi veya her ikisindeki sorundan kaynaklanan kan şekeri yüksekliği ile giden; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında da bozukluk olan hastalıklar grubudur. Kronik hiperglisemi uzun dönemde, gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları gibi farklı doku ve organların hasarı ve yetmezliğiyle ilişkilendirilmektedir(5). Hastada uzun dönemde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açar. Bu komplikasyonlar başlıca mikrovasküler (nefropati, nöropati ve retinopati) ve makrovasküler (Serebrovasküler hastalık(SVH), KAH, Hipertansiyon (HT) , periferik arter hastalığı) olarak ikiye ayrılır. Tip 2 diyabet ise DM'nin en yaygın (tüm diyabet olgularının %80-95'i) alt sınıfıdır (8) .

2.1.2. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması ve Tanı Kriterleri

DM kategorileri Tablo 1' de gösterilmektedir(9).

Tablo 1: Diabetes Mellitus'un Sınıflaması

I. Tip 1 Diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan b-hücre yıkımı vardır)	
II. Tip 2 Diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti mevcuttur.)	
III. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)	
IV.Diğer spesifik diyabet tipleri	
A-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)	
• 20.Kromozom,HNF-4a (MODY1)	• 7.Kromozom,Glukokinaz (MODY2)
• 12.Kromozom,HNF-1a (MODY3)	• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
• 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)	• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)	• 9. Kromozom, CEL (MODY8)
• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)	• 11. Kromozom, INS (MODY10)
• 8. Kromozom, BLK (MODY11)	• 11.Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2,ABCC8,KCNJ11mutasyonu)
• 11.Kromozom, KJN11 (MODY13)	• 3. Kromozom, APL11 (MODY14)
B- Genetik defektler	
• Leprechaunism	• Lipoatrofik diyabet
• Rabson-Mendenhall sendromu	• Tip A insülin direnci
C-Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları	
• Fibrokalkülöz pankreatopati	• Hemokromatoz
• Kistik fibroz	• Neoplazi
• Pankreatit	• Travma/pankreatektomi
D- Endokrinopatiler	
• Akromegali	• Aldosteronoma

• Cushing sendromu	• Feokromositoma
• Glukagonoma	• Somatostatinoma
• Hipertiroidi	
E -ilaç veya kimyasal ajanlar	
• Anti-psikotikler	• Glukokortikoidler
• Anti-viral ilaçlar	• a -İnterferon
• Nikotinik asit	• Pentamidin
• Diazoksit	• Fenitoin
	• Tiyazid grubu
	• Tiroid hormonu
	• Statinler
	• Proteaz inhibitörleri
F-Diyabetle ilişkili genetik sendromlar	
• Alström sendromu	• Down sendromu
• Friedreich ataksi	• Huntington korea
• Laurence-Moon-Biedl sendromu	• Miyotonik distrofi
• Prader-Willisendromu	• Turner sendromu
	• Stiff-man sendromu
	• Klinefelter
	• Porfiriya
	• Wolfram (DIDMOAD)
G-İnfeksiyonlar	
• Konjenital rubella	• Sitomegalovirus
• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)	• Koksaki B

HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a, HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

Tablo 2’de aşikar DM, Bozulmuş Açlık Glukozu ve Bozulmuş Glukoz Toleransı’nın plazma glukoz aralıkları belirtilmiştir(9).

Tablo 2: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

	Aşikâr DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları			

APG: Açlık Plazma Glukozu

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

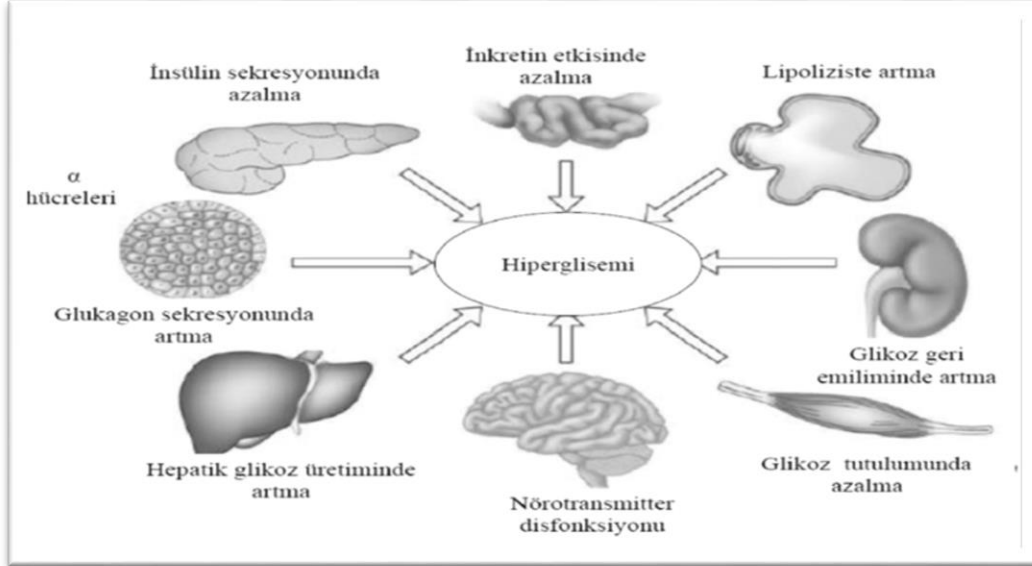
2.1.3.Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Diyabet dünya çapında bir salgındır. Gelişmiş ülkeler de dahil olmak üzere kabul edilemez derecede fazla ekonomik ve sosyal sorun oluşturan bir epidemi haline gelmiştir (10). Değişen yaşam tarzları ve artan obezite ile birlikte DM prevalansı dünya çapında artmıştır. IDF'in tahminlerine göre DM'nin küresel prevalansı 2017'de 425 milyondur. 2040 yılında, dünyadaki DM'li yetişkin nüfus oranının %10,4'e çıkması ve 642 milyon diyabet hastası olması beklenmektedir (10). Diyabetlilerin yaklaşık yarısı 40-59 yaş arasında, %80'i gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. Yaşın artmasıyla birlikte DM prevalansı da artmaktadır. Yaşlı populasyonun yaklaşık %25'i diyabet hastasıdır(11).

Bir kohort çalışmasında; diyabetik yaşlıların, diyabetik olmayanlara göre 3 kat daha fazla ölüm riski olduğu tespit edilmiştir. Diyabetik erkeklerin ortalama yedi yıl, diyabetik kadınların ise yedi buçuk yıl beklenen yaşam süreleri kısalmıştır(12).

2.1.4 Tip 2 Diabetes Mellitus Etiyolojisi

Diyabette glukoz yüksekliğine hangi organların sebep olduğu "Ominous Octet" yani "Uğursuz Sekizli" manasına gelen modelde açıklanılmaya çalışılmıştır(13).



Şekil 1:Uğursuz Sekizli Modeli: Pankreasta insülin sekresyonunda azalma,barsaklarda inkretin etkisinde azalma, yağ dokusunda lipolizde artış, böbrekte glukoz reabsorbisyonunda artış, kas glukoz tutulumunda azalış , beyinde nörotransmitter disfonksiyonu, karaciğerde glukoz üretiminde artış, pankreasta alfa hücrelerinde glukagon salınımında artış

2.1.5. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları

Klinik şüphe ile diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının erken tanınması zorunludur çünkü yeni tanı konmuş Tip-2 DM 'lilerin %25 kadarında zaten bir veya daha fazla DM komplikasyonu geliştiği tahmin edilmektedir. Kronik hiperglisemi sonucu vücutta mikrovasküler yapılar etkilenir. Esas olarak böbrekler, gözler ve sinir sisteminde komplikasyonlar oluşmaya başlar(14). Diyabetik nefropati, son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) önde gelen nedenidir. Diyabetik retinopati (DR) ise gelişmiş ülkelerde körlüğün ana nedenidir. Diyabetik nöropati, ampütasyon ve ayak ülserasyonu için ana risk faktörüdür ve cinsel işlev bozukluğuna neden olur(14). Tip-2 DM'li 66,726 hastanın değerlendirildiği çok uluslu gözlemsel çalışmada, mikrovasküler komplikasyon prevalansı %53,5 olarak bulunmuştur(15).

2.1.5.1. Retinopati

Diyabetik retinopatinin, diyabetin en yaygın mikrovasküler komplikasyonu olabileceği düşünülmektedir(16). 20-74 yaş aralığındaki yetişkinlerde ortaya çıkan körlük vakalarının en sık nedenidir. Glokom, katarakt gibi hastalıklar diyabetlilerde daha önce ve daha sık meydana gelmektedir(17). Diyabet tanısı konuluncaya kadar hastaların %40'ında önceden zaten retinopatinin bazı formlarının ortaya çıkmış olduğu; %22'sinde ise 6 yıl sonra retinopati oluşacağı öngörülmüştür. Tanıyı takip eden 15 yılda ise hastaların %90'ında retinopati tanısı konulacağı öngörülmektedir(18) (19). Başka bir çalışmada da diyabet yaşı 15 yıldan fazla olan hastalarda diyabetik retinopati prevalansı %84,5 saptanmıştır(20). Diyabetik retinopatinin prevalansını, ciddiyetini ve ilişkili risk faktörlerini saptamak için insülin kullanan 996 kişinin alındığı bir çalışmada, diyabet yaşı 15 yıldan daha uzun olanlarda diyabetik retinopati prevalansının %97'ye kadar ulaştığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada diyabetik hastalarda retinopati gelişiminde diyabet süresinin önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır(21). Ayrıca hemen hemen tüm nefropatili hastalarda retinopati vardır(22, 23). Bu nedenle mikroalbuminüri saptanan hastada fundus muayenesi sık yapılmalıdır(24).

Diyabetik retinopati; retinadan çıkan anormal kan damarlarının varlığı ve yokluğuna bağlı olarak 2'ye ayrılmaktadır(25):

- 1- **Nonproliferatif Diyabetik Retinopati:** İntraretinal kanamalar, sert yumuşak eksudalar görülür.
- 2- **Proliferatif Diyabetik Retinopati:** Retinal damarların neovaskülarizasyonu mevcuttur.

2.1.5.2. Nefropati

Diyabetik nefropati, Kronik Böbrek Hastalığı'nın(KBH) diğer nedenlerinin dışlanması koşuluyla, böbrek fonksiyonlarının değişmesi olarak tanımlanır. Tanım olarak tahmini glomerüler filtrasyon hızında azalma (tGFH <60 ml/dk/1.73m²) ve/veya >3 ay boyunca devam eden artmış idrar albümin atılımının (≥30 mg/g kreatinin) olmasıdır(26). Tip 1 ve tip 2 diyabeti olan hastaların yaklaşık %30-35'inde diyabetik nefropati gelişmektedir(27).

Tip-1 diyabetlilerde tanıdan 1 yıl sonra, Tip-2 diyabetiklerde ise tanı anından itibaren ömür boyu yılda bir kez albüminüri açısından taramaları önerilmektedir(28).

KDIGO 2012 Kılavuzu'nda GFR 'ye göre KBH evrelemesi Tablo 3'te gösterilmiştir(29).

Tablo 3:Glomerüler Filtrasyon Hızı'na göre Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflandırması

GFR EVRELEMELERİ	GFR (mL/dk/1.73 m ²)	AÇIKLAMA
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60 ila 89	Hafifçe azalma
G3a	45 ila 59	Hafif -orta derecede azalma
G3b	30 ila 44	Orta -ciddi derecede azalma
G4	15 ila 29	Ciddi derecede azalma
G5	<15	Böbrek yetmezliği(diyaliz ile tedavi edilirse D eklenir)

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Son 6 ay içindeki 3 idrar örneğinin en az ikisinde pozitif sonuç elde edilmesi mikroalbuminüri varlığını kanıtlar. Mikroalbuminüri taraması spot idrarda albumin/kreatinin oranı ölçümü ile, 24 saatlik idrar toplanarak veya mikroalbuminüri stickleri ile yapılabilir. Egzersiz, enfeksiyon, ateş, kalp yetmezliği, belirgin hiperglisemi ve HT idrar albumin düzeyini artırabilir (30).

KDIGO 2012 Kılavuzu'na göre KBH'da albüminüri kategorileri Tablo 4 'te verilmiştir(31).

Tablo 4: KBH'da Albüminüri Evrelemesi

Albüminüri Aşamaları	AER (mg/gün)	Açıklama
A1	<30	Normal
A2	30 ila 300	Orta derecede artmış albüminüri(önceden "mikroalbüminüri)
A3	>300	ciddi şekilde artmış albüminüri (önceden (makroalbüminüri)

AER: albümin atılım hızı

Albümin/Kreatinin oranı(ACR) <10 mg/g (<1,1 mg/mmol) normal kabul edilir; ACR 10 ila 29 mg/g (1,1 ila 3,3 mg/mmol) "hafif artmış" olarak kabul edilir.

2.1.5.2.1.Diyabetik Nefropati Evrelemeleri(32)

2.1.5.2.1.1.Evre 1 Diyabetik Nefropati (Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi Evresi)

Diyabet tanısının konulduğu anda mevcuttur. Bu başlangıç evresinde, renal hipertrofi ve hiperfiltrasyon vardır. Glomeruler filtrasyon hızı (GFR) %20- 40 artabilir (GFR>135ml/dk/1,73m²). Egzersiz esnasında belirgin üriner albumin ekskresyonu (UAE) artışı ile karakterizedir. Böbreklerin hipertrofik olduğu (%20 oranında büyüyebilir) ultrasonografi ile de gösterilebilir. Normoglisemi sağlanması ile birlikte nefropati daha ileri klinik evrelere geçmeden gerileyebilir.

2.1.5.2.1.2. Evre 2 Diyabetik Nefropati (Sessiz Dönem)

Klinik bulgu olmadığından sessiz dönem olarak adlandırılır. 10-15 yıl devam edebilir. GFR ve hiperfiltrasyon yavaşça azalarak normale döner. Arteriyel tansiyon ve idrarla albumin atılımı normal sınırlardadır. Bu evrede nefronların bazal membranında nonspesifik kalınlaşma ve fraksiyonel mezengial hacimde artış meydana geldiği gösterilmiştir. İyi glisemik kontrol sağlanması halinde birçok hastanın bu evreden üçüncü evreye geçmediği gösterilmiştir.

2.1.5.2.1.3.Evre 3 Diyabetik Nefropati (Mikroalbuminürik Evre)

Aralıklı olan albümin atılımı devamlı hale gelir. Bu dönemde glomerüler bazal membran (GBM) ve fraksiyonel mezengial hacimde biraz daha artış meydana gelir.

Sonuçta filtre edilen yüzeyde azalma olur. Bu evrede GFR yüksek veya normaldir. Bu evre 1-20 yıl sürebilir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması (< 0,8 gr/kg/gün) ve antihipertansifler (özellikle Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörleri (ACE-İ) ve Anjiotensin Reseptör Blokerleri (ARB) ciddi şekilde artmış albüminüriye (önceden "makroalbüminüri")(31) gidiş sürecini geciktirilebilir.

2.1.5.2.4. Evre 4 Klinik (Aşık) Diyabetik Nefropati

Hastalığın başlangıcından itibaren ortalama 17. yılda bu evreye ulaşılır. Böbrekte histolojik değişiklikler (glomerüler skleroz) aşık hale gelmiştir ve HT kliniğe oturmuştur. Klasik olarak inatçı proteinüri (>0,5gr/gün) ile karakterizedir, proteinüri yılda %15-40 artar, GFR ayda ortalama 1 ml/dk azalır.

2.1.5.2.5. Evre 5 Son Dönem Böbrek Yetmezliği (Üremik Evre)

Üremi ve sıvı retansiyonu kliniğe hakimdir. Hipoalbuminemi ve yaygın ödem görülebilir. Geriatrik hastalarda kalp yetmezliği ile birlikte, otonom ve periferik nöropati görülür. Koroner vasküler hastalık en sık ölüm nedenidir. GFR 15-20 ml/dk'nın altına indiğinde hastalar renal replasman (peritoneal diyaliz, hemodiyaliz vb.) programına alınmalıdır.

2.1.5.3. Nöropati

Diyabetik Nöropati, diyabetli hastaların %50'sinde meydana gelen diyabetin en yaygın komplikasyonlarından biridir(33). Hatta bir çalışmada sebebi bulunamayan periferik nöropatili hastalarda %25-62 oranında prediyabet saptanmıştır(34). Bu da nöropatinin diyabetin başlangıç evresinden itibaren gelişmeye başladığını destekler. Diyabetik periferik nöropati(DPN), aksonal dejenerasyon ve segmental demiyelinizasyon gibi patolojik bulguları olan miks demiyelinizan ve aksonal polinöropati ile karakterizedir (35). Periferik polinöropati, otonom nöropati, ortostatik hipotansiyon, gastrointestinal nöropati, hipogliseminin farkına varamama gibi birçok nöropatik tabloya neden olabilir. DPN, diyabetli hastalarda alt ekstremité amputasyonunun başlıca nedeni olan diyabetik ayak ülseri için de önemli bir bağımsız risk faktörüdür(36). Yapılan çalışmalarda, serum Mg'unun, periferik nöronlarda aksonal fonksiyon göstergesi olan sinyal amplütüdü ve iletim hızı ile korele olduğu gösterilmiştir(37). Bu; Mg'un, mitokondrinin iç membranında transmembran iyon gradyentlerini koruması ve mitokondriyal ATP (Adenozin Trifosfat) üretimindeki rolü ile açıklanabilir(38). Bir hayvan çalışmasında kaspaz-3'ü inaktive ettiği için Mg-asetiltaurat'ın aksonal dejenerasyona karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir(39). Ayrıca

randomize kontrollü bir çalışmada, DM ayak ülseri olan hastalarda 90 günlük Mg takviyesinin ülser boyutunda ve serum CRP(C-Reaktif Protein) seviyesinde azalmayla sonuçlandığı gösterilmiştir(40).

2.1.6. Diyabetes Mellitus Tedavisi ve Tedavi Hedef Değerleri

Tedavide diyabetik diyet, egzersiz önerileri, diyabetin komplikasyonlarını içeren eğitim ve medikal ajanlar yer almaktadır(41). Diyabet konusunda teorik bilgi ve pratik beceriye sahip eğitimcinin hastalara uygun bir yaklaşımla ve hastaların ihtiyaçları doğrultusunda periyodik aralıklarla eğitim vermesi son derece önemlidir. DM'nin sebep olabileceği komplikasyonları önlemede en etkili yöntem budur(42).

Diyabetli hastada tedavi hedefleri Tablo 5 'te gösterilmiştir(43, 44).

Tablo 5: Glisemik Kontrol Hedefleri

Parametre	Hedef Değer
Açlık plazma glukozu	80 -130 mg/dl
Tokluk plazma glukozu	< 180 mg/dl
HbA1c	% <7

Hastanın yaşam beklentisi düşük ve hipoglisemi riski yüksek ise glisemik kontrol hedefleri daha esnek tutulmalıdır. İleri (≥ 65) yaş diyabetlilerde A1C hedefi, hastanın diyabet ile ilişkili durumu, ek sağlık sorunları ve fonksiyonel kapasitesine göre %7,5-8,5 (58-69 mmol/ mol) arasında olabilir(41).

Diyabet hastalarının besin ihtiyacı diyabetik olmayanlarla aynıdır. Ortalama %45 karbonhidrat, %20-35 lipid ve 1-1,5 g/kg proteinden oluşan diyet bu hastalara önerilir(44, 45). Pankreasta β hücre rezervinin yeterli olması durumunda ise oral antidiyabetik tedavi öncelikle tercih edilir. Değişik etkinliği olan oral anti-diyabetik ajanlar birlikte kullanılabilir. Metformin kontrendikasyon yoksa ilk sırada tercih edilecek ajandır(42).

Diyabet tedavisinde kullanılan Oral antidiyabetik ajanlar Tablo 6' da özetlenmiştir(9).

Tablo 6: Oral Anti Diyabetik Ajanlar

1. İnsülin Salgılatıcı İlaçlar A. Sülfonilüre grubu ilaçlar (2. kuşak sülfonilüre grubu ilaçlar) • Glipizid • Glibenklamid (gliburid) • Glimepirid • Gliklazid Meglitinidler (Glinidler) B.Glinid grubu (Meglitinidler, kısa etkili sekretogoglar) • Repaglinid • Nateglinid	4. İnsülinomimetik ilaçlar A.İnkretinmimetikler (GLP-1A) • Eksenatid • Liksisenatid • Albiglutid • Dulaglutid • Semaglutid B. Amilinmimetikler • Pramlintid C.İnkretin arttırıcı (DPP4-i) • Sitagliptin • Vildagliptin • Saksagliptin • Linagliptin • Alogliptin
2. İnsülin Duyarlılaştırıcı ve insülin direncini azaltmaya yönelik ilaçlar A.Biguanidler • Metformin B.Tiyazolidinedionlar • Rosiglitazon • Pioglitazon	5.Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-i) • Canagliflozin • Dapagliflozin • Empagliflozin
3. Alfa-Glikozidaz İnhibitörleri • Akarboz • Miglitol	

DM' de kullanılan İnsülin formları ve farmakokinetik özellikleri Tablo 7' de gösterilmiştir(9).

Tablo 7: İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri

İnsülin Tipi	Etki Başlangıcı	Pik Etki	Etki Süresi
Kısa/Hızlı Etkili			
Regüler U100	30 – 60 dk	2 – 4 st	5 – 8 saat
Lispro U100	< 15 dk	30 – 90 dk	3 – 5 saat
Aspart	< 15 dk	1 – 3 st	3 – 5 saat
Glulisin	15-30 dk	30 – 60 dk	4 saat
Orta Etkili			
Regüler U500	30 dk	2 – 4 saat	<24 saat
NPH	1 – 2 saat	4 – 10 saat	>14 saat
Uzun Etkili			
Detemir	3 – 4 saat	6-8 st(piksiz)	20 – 24 saat
Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 saat
Glargin U300	90 dk	Piksiz	26 saat
Karışım			
NPA/Asp 70/30	6 – 12 dk	1 – 4 saat	18 – 24 saat
NPL/Lis 75/25	15 – 30 dk	30 – 150 dk	14 – 24 saat
NPA/Asp 30/70	10 – 20 dk	1,6 – 3,2 saat	14 – 24 saat
Deg/Asp 70/30	14 – 72 dk	2 – 3 saat	>24 saat

NPA: Nötral Protamin Aspart

NPL:Nötral Protamin Lispro

Deg:Degludek

2.2. MAGNEZYUM

Sağlıklı bireylerde serum Mg konsantrasyonu 0,77 mmol/l (1,82 mg/dl) ile 1,10 mmol/l (2,33 mg/dl) arasında değişir (46). Bu, bağırsak emilimi ve böbrek atılımı ile sıkı bir şekilde kontrol edilir. Serumda bulunan Mg'un %55 serbest (iyonize), %30 proteine (özellikle albumin, az bir kısmı globulin) bağlı ve %15 fosfat ve sitrat gibi anyonlarla kompleks halde bulunur(47, 48). Hücre içi Mg'un büyük bir kısmı nükleus, mitokondri ve endoplazmik retikulumda bulunmaktadır ve Mg içeriği yüksek olan hücreler metabolik olarak aktif hücreler olarak saptanmıştır.(48).

2.2.1. Vücut ve Hücresel Magnezyum Homeostazi

Normal diyet altında sağlıklı bireylerde alınan Mg'un %30-50'si emilmektedir. Mg'un emilimi tüm gastrointestinal trakt boyunca olmasına rağmen en fazla ileum ve jejunumda gerçekleşmektedir(49).

Aslında Mg emilimi, alınan Mg miktarıyla ters orantılıdır. Az miktarda Mg alımında absorpsiyon %65 e kadar çıkabilmekte, çok miktarda Mg alımında ise bu absorpsiyon %11'e kadar düşebilmektedir. Normal alım düzeylerinde emilim esas olarak parasetüller basit difüzyonla pasif olarak gerçekleşmektedir. İntestinal Mg konsantrasyonu düşük olduğunda ise aktif transselüler taşıma; emilimde asıl yol haline gelir. Aktif intestinal emilim ince barsağın fırçamsı kenarı boyunca eksprese edilen transient receptor potential channel melastin 6 (TRPM6) ile olur. TRPM6 mutasyonu hipomagnezemi ile ilişkilidir (49-51).

Epidemiyolojik çalışmalarda son 30 yıl içinde, diyet kalsiyum/magnezyum oranının 2,3-2,9'dan 3,5'e yükselmesi ile birlikte diyabet insidansındaki artışa dikkat çekilmiştir(52). Diyet kalsiyum/magnezyum oranının, kalsiyum(Ca) ve Mg'un emiliminde belirleyici bir faktör olması nedeniyle; hastaların beslenme alışkanlıklarının incelenmesinde göz önünde bulundurulması gereken bir parametre olduğu bildirilmektedir(53).

Serum Mg konsantrasyonu, primer üriner atılımla kontrol edildiği için böbrekler Mg dengesinde en önemli yere sahiptir. Mg ekskresyonu, atılımın en fazla gece olduğu sirkadyen ritim izlemektedir. Normal koşullarda, plazmadaki yaklaşık 2400 Mg glomerüler filtrasyona uğrar. Filtrasyonu sağlanan miktarın %95'i reabsorbe edilir ve sadece %3-5'i yani yaklaşık 100 mg'ı vücuttan uzaklaştırılır. Henle'nin çıkan kalın kolunda Mg' un %65-75 kadarı emilir. Bu emilim paracellin-1 (claudin-16) tarafından kolaylaştırılmaktadır (51).Distal toplayıcı tübüllerde %5-10 oranında Mg TRPM6 ile aktif

olarak emilmektedir. Böbrekler, bu atılım ve reabsorbsiyon işini geniş bir aralık içinde (%0,5-%70) düzenleyebilirler. Böbrekler bir yandan Mg yetersizliğinde Mg atımını azaltarak vücut Mg'unu korurken; diğer yandan aşırı Mg alımında Mg'un hızlıca ekskresyonunu sağlar(54, 55).

2.2.2. Magnezyumun Hormonal Düzenlenmesi

Parathormon(PTH), D vitamini, kalsitonin, insülin, glukagon, ADH, aldosteron ve seks steroidleri Mg dengesini etkilemektedir. Buna rağmen Mg homeostazında primer düzenleyici değildirler. PTH, henlenin çıkan kalın kolundan ve distal toplayıcı tübüllerden Mg reabsorbsiyonunu artırır. Ayrıca Mg'un kemikten salınımını ve barsaktan emilimini artırır. Bununla birlikte Mg seviyeleri feedback sistem ile PTH sekresyonunu etkiler. D vitamini, intestinal Mg absorbsiyonunu artırır. Mg da 25-OH Vit D-3' ün sentezinde önemlidir(56).

2.2.3. Magnezyumun fizyolojik Roller

Mg kas tonusu regülasyonu, kalp ritmi, trombosit aktivasyonu sonrası trombüs gelişimi, Ca^{++} ve K^+ 'un transmembran geçişi gibi birçok kimyasal olayda rol oynar. Enerji üretimi, nükleik asit ve protein sentezi gibi yolların da içinde bulunduğu 300'den fazla enzimatik reaksiyonun kofaktörü olarak Mg kullanılmaktadır. Na-K ATPaz ve Ca^{++} -ATPaz aktivasyonunda rol oynar. Her iki pompa için ATP'ye ihtiyaç vardır. ATP, Mg varlığında hidrolize olarak pompa için gerekli enerjiyi sağlar. Ca^{++} blokörü gibi davranarak nöromusküler uyarılabilirliği artırır. Vasküler tonus, kardiyak uyarılabilirlik, kas kasılması ve nöronal aktivitede görev alır. Kardiyak kasılma ve periferik vasküler tonusun devamlılığı için gerekli olan düz kas hücrelerindeki Ca^{++} hareketini düzenler (47).

2.2.4. Magnezyum –Lipit Metabolizması

Deneysel çalışmalarda Mg'un "fizyolojik statin" gibi görev yaptığı ileri sürülmesine rağmen; gözlemsel çalışmalarda Mg dislipidemi ilişkisinde çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır(57). Tip-2 DM'lilerde, serum Mg düzeyini lipit profili bileşenleriyle ilişkilendirmeyen çalışmalar olduğu gibi(58, 59) negatif yönde ilişkilendiren çalışmalar da bulunmaktadır(60, 61) .

3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA(HMG-CoA) redüktaz aktivasyonunda azalmaya sebep olan Mg, kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı bu enzimi baskılayarak; yağ asitlerinin hidrolizasyonunda rol oynayan lipoprotein lipaz (LPL) ve Yüksek Dansiteli Lipoprotein'in (HDL) ve periferik dokulardaki kolesterolün esterleşmesini sağlayan lesitin kolesterol-açıl transferaz'ın(LCAT) aktivitesini artırarak dislipidemiden koruyucu

etki göstermektedir. Bununla beraber, Mg alımı ile lipit profili arasındaki ilişkiyi gözlemleyen çalışmalardan çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bazı çalışmalar, Mg alım miktarı ile TG (trigliserit) düzeyleri arasında negatif yönlü ilişki saptamamışken, başka çalışmalarda ise HDL düzeyi ile Mg alım miktarı arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır (62-64).

2.2.5. Magnezyum-İnflamasyon ve Oksidatif Stres

Yapılan çalışmalarda, Mg eksikliği artmış oksidatif stresi desteklemektedir. Mg'un kendisinin de antioksidan özellikler gösterdiği belirtilmiştir. Bir çalışmada Mg seviyeleri; glutatyon, C ve E vitamini ile pozitif korelasyon gösterirken; glukoz, insülin ve Malondialdehit(MDA) düzeyleri ile negatif korelasyon göstermiştir (65). Ayrıca Mg glutatyon sentezinde önemli bir kofaktördür ve hipomagnezemi durumunda glutatyon biyosentezi baskılanır(66). Mg, makrofaj aktivasyonu, lökosit migrasyonu, lenfosit proliferasyonu, monositlere endotoksin bağlanması ve reaktif oksijen radikallerinin artmış üretimi gibi immünolojik fonksiyonları modüle eder(67). Yetersiz miktarda Mg alımı (<250 mg/gün) ve serum Mg konsantrasyonundaki düşüklüğün ($\leq 0,75$ mmol/l) her ikisi de, inflamasyon göstergesi olarak kullanılan C-Reaktif Protein'deki(CRP) yükselmeye ilişkilendirilmiştir. Düşük dereceli inflamasyonun risk faktörü olduğu obezite, kardiyovasküler hastalık, diyabet gibi kronik hastalıkları olan bireylerde genellikle Mg yetersizliği olduğu gösterilmiştir(68) .

2.2.6. Magnezyum –Yaşlanma

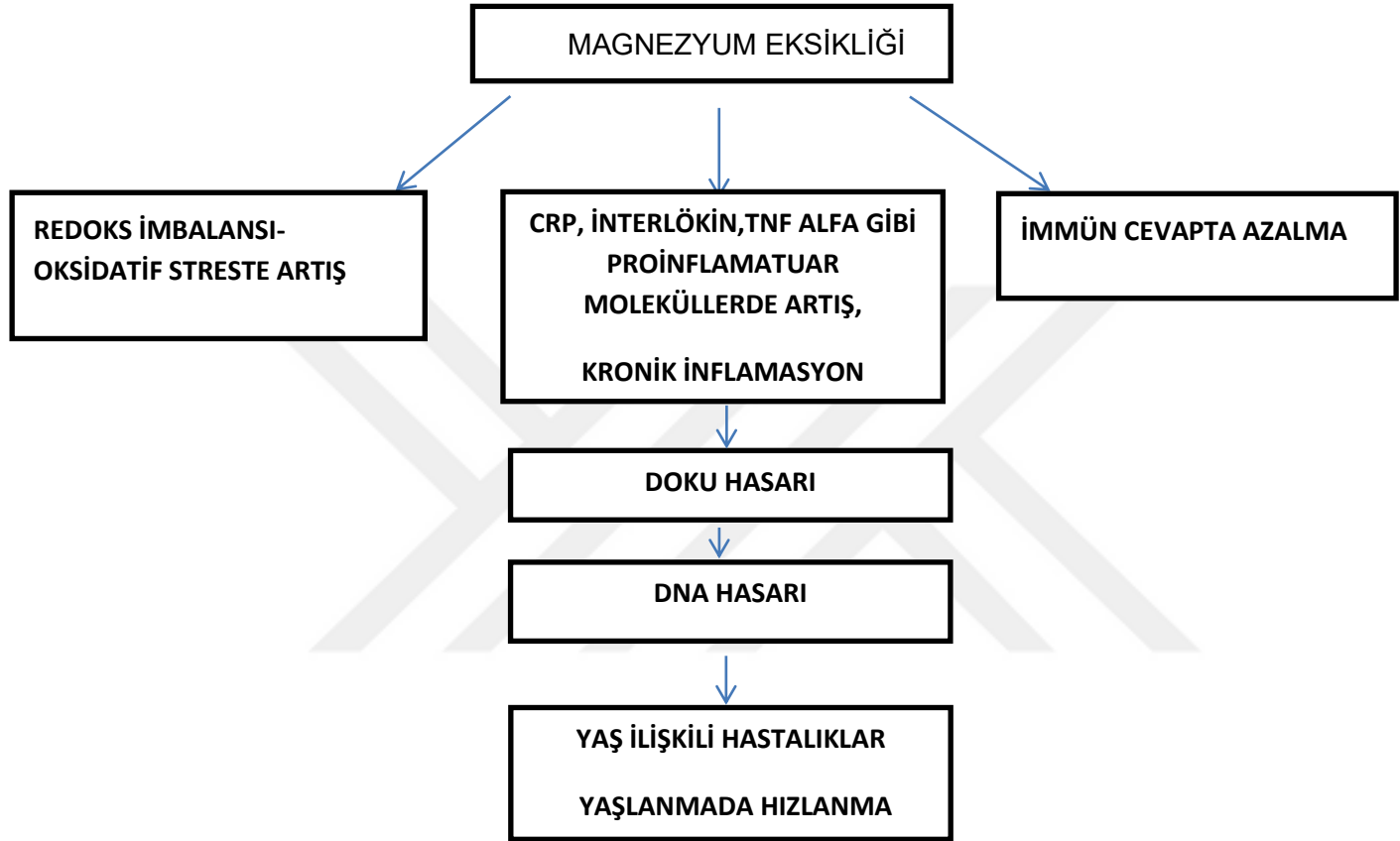
Mg eksikliği; yaşlılarda kusurlu membran fonksiyonu, inflamasyon, artan oksidatif stres ve immün disfonksiyon ile yalnızca yaşa bağlı hastalıklara (kardiyovasküler hastalıklar,DM gibi) karşı artan bir hassasiyet değil, aynı zamanda yaşlanma sürecine bizzat kendisi de neden olabilir. Mg genomik stabiliteyi korumak için de oldukça gerekli olup DNA ve kromatin yapısı üzerinde stabilize edici etkiye sahiptir. DNA replikasyon ve onarımında hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında yer alan hemen hemen tüm enzimatik sistemlerde temel bir kofaktördür (69). DNA bilindiği gibi çevresel mutajenler ve endojen süreçler tarafından sürekli olarak hasar görür(70). Apoptoz geçiren hücrelerde serbest hücre içi Mg seviyeleri artar. Bu artış, apoptozun erken safhasında meydana gelir. Hücre içi serbest Mg'daki bu artış, apoptozun devamı için "ikinci haberci" olarak görev yapmaktadır(69,71). Yapılan invitro çalışmalarda, hipomagnezemik farklı hücre tiplerinde yaşlanma belirtilerinin arttığı bildirilmiştir(72). Hipomagnezemi, azalmış oksidatif stres savunmasına, hücre siklusunun ilerlemesinin yavaşlamasına, hücresel canlılığın azalmasına ve protoonkogen (örn., c-fos, c-jun)

ekspresyonunun aktivasyonuna neden olabilir. Gerçekleşen bu olaylar sonucu Mg düşüklüğünün yaşlanmayı hızlandığı kabul edilebilir (73, 74). Başka bir çalışma, Mg eksikliğinin kültürdeki insan fibroblastlarında hücresel yaşlanmayı hızlandırabileceğini göstermiştir. Mg eksikliği olan kültürlerdeki hücre popülasyonlarında telomer kısalması hızlanmıştır. Bu da insan fibroblast kültürlerinde yetersiz Mg miktarının uzun vadeli sonucunun hücresel yaşlanmayı hızlandığını düşündürmektedir. Ayrıca hücresel yaşlanma (p53 ve pRb) yollarının hipomagnezemi tarafından aktivasyonu, p16INK4a ve p21WAF1 dahil olmak üzere hücresel yaşlanma ile bağlantılı proteinlerin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (75).

Epidemiyolojik veriler, yetersiz Mg alımının yaşlı kişilerde yaygın olduğunu göstermiştir(76). Yapılan bir çalışmada cinsiyet ve ırktan bağımsız olarak günlük Mg alımının yaşla birlikte azaldığı bulunmuştur(76). Mg gereksiniminin yaşla değişmediği gösterilmiş olmasına rağmen(77), yaşlılarda diyetle Mg eksikliği genel olarak şüphelenilenden daha yaygındır. Aynı araştırmadan elde edilen analizler, yaşlı ABD popülasyonunda Mg alımının önerilen minimum miktarın oldukça altında olduğunu göstermiştir (erkekler ve kadınlar için sırasıyla önerilen 420 ve 320 mg/gün'e karşılık ortalama 225 ve 166 mg/gün)(77).Yetersiz alıma ek olarak, yaşlılarda Mg eksikliği, emilimin azalması ve/veya artan idrar Mg kaybı veya çoklu ilaç kullanımı ile de ilişkili olabilir. Mg emilimi yaşla birlikte azalır. Geriatrik popülasyonda bağırsaklardan Mg emilimi, yaşla birlikte D vitamini metabolizmasındaki değişikliklerden etkilenebilir. Azalmış tübüler reabsorbsiyon ile bağlantılı artan Mg kaybı, latent böbrek bozukluğu olan yaşlılarda olası bir durumdur. İlaç kullanımı veya yaşlanmayla ilişkili patolojik durumlar da Mg açığına katkıda bulunabilir (78-80). Mg eksikliğinin geriatrik popülasyonda aynı zamanda artan oksidatif stres, bozulmuş hücre içi Ca homeostazı nedeniyle iskelet kası kütle kaybına bağlı sarkopeni ve artan osteoklastik aktivite nedeniyle kemik rezorbsiyonuna neden olarak osteoporozda rol oynayabileceği düşünülmektedir(81, 82).

Hipomagnezemi, yaşlanma ilişkisi Tablo 8’de gösterilmeye çalışılmıştır(83).

Tablo 8: Mg Eksikliğinin İnflamasyon, Oksidatif Stres, Yaşlanma Süreci Arasındaki Etkileşimleri Gösteren Genel Hipotez



2.2.7. Magnezyum –Kronik Böbrek Hastalığı

Düşük serum Mg seviyesinin tüm nedenlerden bağımsız olarak KBH’nın ilerlemesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(84). Mg seviyelerinin normalleştirilmesinin ise kronik KBH’da görülen aneminin iyileşmesine, progresyon, yaşam kalitesi, morbidite ve mortalite üzerinde olumlu etkilere katkıda bulunabileceği düşünülmektedir(85). Orta derecede KBH’da, normal serum Mg seviyelerini korumak için fraksiyonel Mg atılımında kompensatuvar bir artış vardır. Daha ileri KBH’da (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika düştüğünde), bu telafi edici mekanizma yetersiz hale gelir ve kreatinin klerensi < 10 ml/dk olan hastalarda sıklıkla hipermagnezemi gelişir(86). Hemodiyaliz hastalarında serum Mg seviyeleri sağlıklı popülasyona göre daha yüksektir(87).

2.2.8. Magnezyum - Nörolojik Hastalıklar

Mg eksikliğinin beyinde ağır metal birikimine neden olmasından dolayı Parkinson, Alzheimer, Multipl Skleroz (MS) gibi hastalıklara yol açtığına dair kanıtlar mevcuttur. Bu bozukluklar genellikle komplekstirler ve bunlara genellikle çok yönlü metabolik problemler de eşlik eder (88). Yapılan randomize kontrollü çalışmada 45 yaş üstü kadınlarda Mg alımının sistemik inflamasyon ve MS prevalansı ile negatif ilişkili olduğu belirtilmektedir (89).

2.3. HİPOMAGNEZEMİ

Hipomagnezemi insidansı genel popülasyonda %2 civarında görülmektedir(90). Genel olarak literatürde serum Mg konsantrasyonları $\leq 0,61$ mmol/l (1,5 mg/dl)(91-93) ve $\leq 0,75$ mmol/l (1,82 mg/dl)(94, 95) olan hastalar hipomagnezemik olarak değerlendirilmiştir(96). Şu anda kullanılan serum Mg için referans aralığı; atomik absorpsiyon spektrofotometri yöntemi ile ölçülmüş yaşları 18 ile 74 arasında değişen yaklaşık 15.000 kişi üzerinde yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Çalışması (NHANES) çalışmasının verilerine dayanmaktadır. Bu çalışmada Mg referans aralıkları 0,75 mmol/L(1,82 mg/dl) ile 0,955 mmol/L (2,32 mg/dl) olarak tanımlandı ve ortalama 0,85 mmol/L(2,07mg/dl) idi(97). Mg referans aralığının ırka, ölçüm yöntemine ve kullanılan test kitinin özelliğine göre değişebileceği belirtildi. Hiçbir çalışma diyabetli hastalarda optimal serum Mg konsantrasyonunu saptayamamış olsa da, 2,0 ve 2,5 mg/dl arasındaki bir seviyenin uygun olabileceği düşünülmektedir. Çalışmalarda Mg düzeyleri bu aralıkta olan hastaların böbrek fonksiyon bozukluğu en az ve en iyi glisemik kontrole sahip olduğu yönünde gelen yayınlar mevcuttur(51).

Tip 2 diyabetli hastalarda, hipomagnezemi insidansı %13,5-47,7 arasında değişirken hipomagnezemi prevalansının %65,0-85,5 arasında olduğu gösterilmiştir (98-100).

Mg seviyesi 1,2 mg/dl'ye kadar düşmeden klinik semptom vermeyebilir. Hastanede yatan hastaların %7-12' sinde, yoğun bakım hastalarının %20-65' inde Mg eksikliği görülmektedir. Mg eksikliği çeşitli elektrolit bozukluklarına da eşlik etmektedir. Hastanede yatıp hipofosfatemisi olanların %30'unda, hipokalsemisi olanların %22-32'sinde, hipokalemisi olanların %40'ında hiponatremisi olanların %23'ünde Mg eksikliği görülür(101). Primer Mg eksikliği yetersiz alım ve tüketim artışı nedeniyle görülür ki bunlar intestinal absorpsiyonun azalmasına, üriner atılımın artmasına veya kemikten mobilizasyonun azalmasına bağlı gelişir. Sekonder Mg eksikliği ise çeşitli hastalıklar ve ilaç kullanımına bağlı oluşur. Örnek olarak DM, alkolizm ve hipermagneziürik diüretikler verilebilir(102). İlaçlarla tetiklenen hipomagnezemide,

mannitol gibi ozmotik diüretikler, loop diüretikleri ve tiazidler başı çekmektedir. Söz konusu diüretikler hipermagnezürkiye neden olmakta ve bu durumda Mg atımındaki artış, sodyum(Na) ve Ca atımındaki artıştan fazla olmaktadır (54, 55).

Hipomagnezemi yapan etkenler Tablo 9'de özetlenmeye çalışılmıştır(48).

Tablo 9: Hipomagnezemi Nedenleri

1- Gastrointestinal hastalıklar • Uzamış nazogastrik uygulama • Malabsorbsiyon sendromları • Geniş barsak rezeksiyonu • Akut hemorajik pankreatit • İntestinal ve bilier fistüller	6-İlaçlar • Diüretikler (furosemid) • Aminoglikozidler • Siklosporin • Amfoterisin B
2- Renal kayıp	7- Metabolik asidoz
3-Osmotik diürez • DM • Mannitol • Üre	8-Renal hastalıklar • Kronik pyelonefrit • Glomerülonefrit • Akut tübüler nekrozun diüretik fazı • Post-obstruktif nefropati • Renal tubuler asidoz
4-Alkol	9-Hiperkalsemi
5-Hipofosfatemi	10-Kronik parenteral sıvı tedavisi

2.3.1. Tip-2 DM' li Hastalarda Hipomagnezemi Nedenleri

Diyabetli bireylerde hipomagnezeminin bir neden mi yoksa sonuç mu olduğunu ayırt etmek oldukça zordur bu yüzden insülin direnci ve diyabetin nedeni aynı zamanda hipergliseminin bir sonucu olarak değerlendirilmiş, kronikleşmesinin, makro ve mikrovasküler komplikasyonlarının oluşumuna zemin hazırladığı ileri sürülmüştür(103).

2.3.1.1.Gastrointestinal Nedenler

Oral alımı ve gastrointestinal emilimi azaltabilen diyabetik otonom nöropatiler, özofagus disfonksiyonu, gastroparezi ve otonomik disfonksiyon sonucu gelişen diyareyi içerir (104). Tip 2 DM olan geriatric hastalarda yapılan kesitsel çalışmada hastaların %86,6'sının Mg'un günlük diyet referans alım miktarını karşılayamadığı, %37,1'inin hipomagnezemisi olduğu gösterilmiştir(63).

2.3.1.2.Böbrek Nedenleri

Artmış filtre yükü: Diyabetlide hiperfiltrasyon, glukoz yüksekliği nedenli ozmotik diürez, tekrarlayan metabolik asidoz ve hipoalbuminemi ile Mg filtrasyonu artma eğilimindedir. Artmış proteinüri de, proteine bağlı Mg kaybına neden olur(105).

Azalmış Tübüler Reabsorpsiyon: İnsülin, henlenin çıkan ince kolunda Mg geri emilimini arttırdığı için, DM'lilerdeki insülin eksikliği veya direnci(İD), bu nefron segmentinde Mg atılımını artırabilir(51, 106). Hipokalemi, hipofosfatemi, insülin eksikliği

ve/veya İD, metabolik asidoz, diüretik kullanımı, diyabetli hastalarda aminoglikozitler ve amfoterisin gibi antibiyotiklerin ve antifungallerin daha yaygın kullanımı renal Mg atılımına katkıda bulunabilir (107).

2.3.2. Tip-2 DM'li Hastalarda Hipomagnezemi ve Mikrovasküler Komplikasyon ilişkisi

Hipomagnezemi, insülin salınımını bozarak ve İD gelişimine neden olarak glisemik kontrolü kötüleştirmektedir. Tip-2 DM de serum Mg seviyesinin düşmesini hızlandırmakta bu da dolayısıyla diyabetin glisemik kontrolünü kötüleştirmektedir. Söz konusu kısır döngü, metabolik kontrolde progresif bir bozulma ve diyabetik komplikasyon riskinde artışa neden olmaktadır (61). Yapılan bir çalışmada; diyabetik nefropatili hastalarda, serum Mg düzeyi düşük olan grupta serum Mg düzeyi yüksek olan gruba göre son dönem böbrek hastalığı riski 2,12 kat yüksek bulunmuştur. Bu sebeple diyabetik nefropatili hastalarda, Mg desteğinin renoprotektif etkisi olabileceği öne sürülmüştür (108).

Retinopatisi olan ve olmayan diyabetik hastaların serum Mg düzeyinin karşılaştırıldığı çalışmada, diyabetik retinopatisi olan grubun serum Mg düzeyinin retinopatisi olmayan diyabetik gruba göre önemli miktarda düşük ($p<0.01$) olduğu gösterilmiştir(109) Tip 1 diyabetiklerde, eritrosit içi Mg seviyesinin, polinöropatisi olanlarda olmayanlara göre daha az konsantrasyonda olduğu gösterilmiştir. Mg suplementasyonu sonrası nöronal iletide özellikle nöropatik komplikasyon başlangıcı olan genç bireylerde klinik iyileşme gözlenmiştir (110, 111).

2.3.3. Tip-2 DM' li Hastalarda Hipomagnezemi ve Makrovasküler Komplikasyon ilişkisi

Kronik glukoz ve insülin yüksekliği damar duvarında bozukluğa sebep olur(112). Ayrıca kan gluikozunun devamlı yüksek oluşu sonucu meydana gelen ileri glikozilasyon ürünleri subendotelyal monosit göçüne sebep olarak tromboza eğilimi artırır ve aynı zamanda ateroskleroza hızlandırır(113, 114).Büyük damar ateroskleroza sonucu gelişen dislipidemi, HT, KAH, serebrovasküler olaylar, periferik damar hastalıkları ise diyabetin en sık mortaliteye yol açan komplikasyonlarıdır. Serum Mg düşüklüğü ise oksidatif stres ve inflamasyonu artırarak; karotid arter kalınlığında artış, kardiyak arrest ve periferik arter hastalığı için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (115-117). Kardiyovasküler hastalıklar Tip-2 diyabetli hastaların %55'e yakın bir kısmında ölümlerin primer nedenidir(118). Tip-2 diyabet hastaları aterojenik dislipidemiye ve metabolik sendroma daha yatkın olup periferik arter hastalığı riski 4 kat artmıştır(119)

3-MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Kütahya Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun **18.02.2021** tarihinde **2021/03-12 karar** sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra, Kütahya Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde kesitsel retrospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma "Helsinki Deklarasyonu" son versiyonu ve "İyi Klinik Uygulamalar Yönergesine" uygun olarak yürütüldü. Tüm hastaların isim, soy isim, yaş, cinsiyet ve diğer demografik özellikleri kaydedildi. Araştırma kapsamında bilgi işlem birimi aracılığıyla hastane veri sistemindeki kayıtlar kullanılarak dahiliye polikliniklerine başvuran hastaların dosyaları incelendi.

3.1. Örneklem Seçimi

Çalışmaya 65 yaş üstünde olan ve en az 1 yıldır Tip-2 DM tanısı almış hastalar alındı. Altmış beş yaş altı hastalar, hipermagnezemi saptananlar, akut/kronik diyaresi olanlar, malabsorbsiyon sendromu olanlar, Mg içeren antiasit kullananlar, proton pompa inhibitörü kullananlar, Mg içeren vitamin mineral desteği alanlar, immünolojik hastalıkları, akut pankreatiti, sirozu olan hastalar, araştırmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya katılan hastaların rutin poliklinik kontrolünün bir parçası olan anamnez, fizik muayene ve demografik bilgileri, boy, kilo, spot idrarda mikroalbumin, hemogram parametreleri, APG, kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit, TG, HDL ve LDL(düşük dansiteli lipoprotein), total kolesterol değerleri kaydedildi.

3.2. Anamnez, Özgeçmiş, Soygeçmiş:

Çalışmaya dahil edilen hastaların detaylı tıbbi öyküleri not edildi. Tıbbi öyküde diyabet yaşı, retinopati, nefropati öyküsünün olup olmadığı, nöropatik yakınmaları ve kullanmış olduğu antihipertansifler, diüretik tedaviler ve antidiyabetik ilaçlar kaydedildi.

3.3.Biyokimyasal Bulgular ve Hemogram Değerleri

Çalışmaya katılan bireylerin APG, HbA1c, t.kolesterol, HDL, LDL, TG, serum Mg, serum Ca, albumin, fosfor, PTH, TSH, sT4, Na, K, hemogram parametreleri, üre, ürik asit serum 25(OH)D vitamini düzeyleri, 12 saatlik açlık sonrası alınan kan numunelerinin Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda analizi sonucu elde edilmiştir. Biyokimyasal parametreler spektrofotometrik yöntemle, hormonlar ise kemiluminesans yöntemle ölçülmüştür. Spot idrarda mikroalbumin düzeyine sabah ilk idrarda bakılmıştır. Hastaların laboratuvar tetkik ölçümleri 'Beckman Coulter AU5800' cihazı ile

yapılmıştır. D vitamini ölçümleri 'Beckman Coulter DXI 800' cihazı ile yapılmıştır. Mg Beckman Coulter cihazında OSR 6189 lot numaralı kitler kullanılarak (serum Mg referans aralığı 1,9-2,7 mg/dL) ölçülmüştür.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Ki Kare Testi ile nicel veriler Mann Whitney U testi (nonparametrik) karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren iki grup Independent Samples t test ile karşılaştırılmıştır. Mg 1,9 eşit ve üzeri, 1,9 altı olarak nominal şekilde iki grup olarak ayrılmıştır ve kategorik değişkenleri karşılaştırırken Ki kare testi kullanılmıştır.

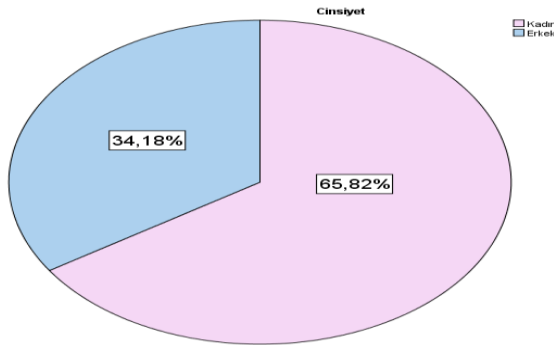


4-BULGULAR

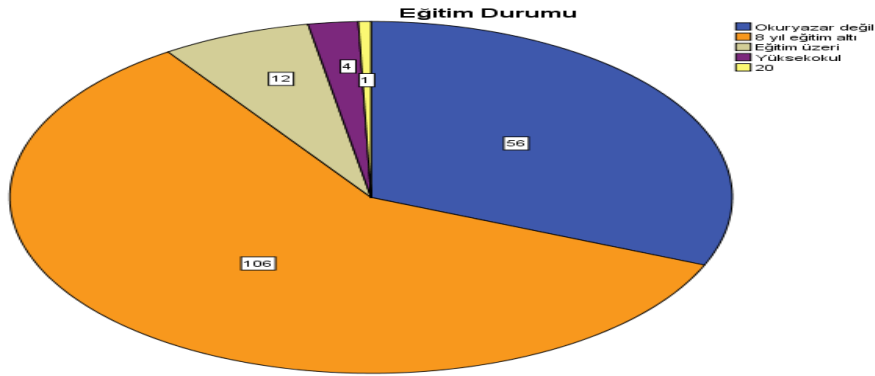
Çalışmaya 108 erkek, 208 kadın olmak üzere toplam 316 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması $71,39 \pm 5,394$, BMI ortalaması $29,885 \pm 5,064$ ve diyabet yaşı ortalaması $12,61 \pm 7,81$ 'dir (Diyabet yaşı en az bir yıl en fazla 40 yıl). Çalışmaya alınan hastaların eğitim durumlarına bakıldığında, %60,8'i sekiz yıldan az eğitim almıştır (lise eğitimi almamıştır). Hastalarımızın %17,1'i sigara kullanmaktayken %2,8'inde alkol kullanım öyküsü mevcuttu. Hastalarımızın demografik özellikleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Tüm Hastaların Demografik Özellikleri

		N	Yüzde %
Cinsiyet	Kadın	208	65,8
	Erkek	108	34,2
Sigara kullanımı	Yok	262	82,9
	Var	54	17,1
Alkol kullanımı	Yok	307	97,2
	Var	9	2,8
Eğitim Durumu	Okuryazar değil	93	29,4
	8 yıl eğitim altı	192	60,8
	8yıl eğitim üzeri	24	7,6
	Yüksekokul	7	2,2
		Ortalama	St. Sapma
Yaş		316	71,39 5,394



Şekil-2: Çalışmaya Alınan Kadın-erkek oranı



Şekil 3: Hastaların Eğitim Durumu

Çalışmaya alınan hastalar kronik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde ilk 3 sırada HT %79,4, HL %63,9, KBH % 46,8 idi. Tablo 11’de kronik hastalıklar oranı verilmiştir.

Tablo 11: Tüm Hastalarda Ek Komorbid Hastalıklar Oranı

KOMORBİD HASTALIKLAR		N(sayı)	% (yüzde)
Hipertansiyon	Var	251	79,4
	Yok	65	20,6
Hiperlipidemi	Var	202	63,9
	Yok	114	36,1
Kronik Böbrek Hasarı (KBH)	Var	148	46,8
	Yok	168	53,2
Hipotiroidi	Var	68	21,5
	Yok	248	78,5
Koroner arter hastalığı	Var	97	30,7
	Yok	218	69,3
Konjestif Kalp Yetmezliği	Var	39	12,3
	Yok	277	87,7
Atriyal Fibrilasyon	Var	28	8,9
	Yok	288	91,1
Serebrovasküler hastalık	Var	45	14,2
	Yok	271	85,8
Kronik Obstrüktif akciğer hastalığı (KOA)	Var	65	20,6
	Yok	251	79,4

Hastalarımızın diyabetik tedavi şekilleri sorgulandığında insülin 40,8%, OAD kullanımı ise %77,2'dir. %18'i ise hem OAD hem insülin kullanmaktadır. Metformin kullanımı %59,5 olup yüzde 50 nin üzerinde hasta kullanımına sahip tek ilaçtır. DPP4 inh kullanımı %46,5 iken SGLT-2 inh kullanımı %13'tür.(Tablo 12)

Tablo 12: Hastaların Kullandığı Antidiyabetik İlaç Tedavi Yüzdeleri

		N (sayı)	Yüzde (%)
İnsülin	Var	129	40,8
	Yok	187	59,2
Metformin	Var	188	59,5
	Yok	128	40,5
DPP4 İNHİBİTÖRLERİ	Var	147	46,5
	Yok	169	53,5
SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ	Var	41	13,0
	Yok	275	87,0

DPP4 :DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4

SGLT-2 :SODYUM GLUKOZ TRANSPOR-2

Total diüretik kullanım oranı % 40,8, hidroklortiazid %23,1 indapamid %6, spironolakton %3,2, furosemid %6,3 olarak tespit edildi(%1,2'si ise karbonik anhidraz inhibitörleri gibi diğer diüretiklerdir). Diüretik kullanan 129 hastanın 85' inde(%65,8) hipomagnezemi tespit edildi.(Tablo 13)

Tablo 13: Hastaların Diüretik Kullanım Oranları

DİÜRETİKLER		N	YÜZDE (%)
Toplam Diüretik Kullanımı	Var	129	40,8
	Yok	187	59,2
Hidroklortiazid	Var	73	23,1
	Yok	243	76,9
İndapamid	Var	19	6,0
	Yok	297	94,0
Spironolakton	Var	10	3,2
	Yok	306	96,8
Furosemid	Var	20	6,3
	Yok	296	93,7

Hastaların bakılan tüm laboratuvar parametreleri değerleri Tablo 14 'te gösterilmiştir

Tablo 14: Hastaların Tüm Laboratuvar Parametreleri

	BİRİM	N	Ortalama	Medyan	St. Sapma
WBC	10 ³ /μL	316	8,128	7,500	2,823
HGB	g/dl	316	12,997	13,100	1,835
PLT	10 ³ /μL	316	256,13	247,00	81,591
NEU	10 ³ /μL	305	5,261	4,680	2,502
LENF	10 ³ /μL	305	2,204	2,060	,872
MONO	10 ³ /μL	305	,699	,4800	3,086
MCV	fL	304	86,610	87,000	6,143
RBC	10 ⁶ /μL	304	4,547	4,570	,638
MPV	fL	305	9,613	9,500	1,152
PCT	%	305	0,245	,2400	,077
RDW	%	305	15,191	13,900	11,089
MAGNEZYUM	mg/dl	316	1,845	1,800	,263
APG	mg/dl	315	167,57	142,00	82,967
KALSİYUM	mg/dl	314	9,476	9,600	,698
FOSFOR	mg/dl	283	3,553	3,600	,698
TSH	mIU/L	316	1,8375	1,480	1,430
FT4	ng/dl	310	1,2135	,920	4,779
HBA1C	%	314	7,983	7,400	2,026
T.KOL	mg/dl	316	190,12	188,00	49,171
LDL	mg/dl	315	112,02	109,00	38,184
TG	mg/dl	316	178,06	151,50	104,823
HDL	mg/dl	316	45,65	45,00	13,221
AST	U/L	314	24,73	21,00	19,609
ALT	U/L	316	22,14	18,00	17,780
ÜRE	mg/dl	315	44,27	39,00	26,981
KREATİNİN	mg/dl	316	1,1365	,9950	,642
GFR	ml/dk/1,73m ²	316	63,41	65,00	19,245
İNSÜLİN	μU/mL	90	12,2830	8,025	12,930
VİTAMİN D	ug/L	304	19,97	18,00	10,585
ALBUMİN	gr/dl	309	3,905	4,000	,5103
MİKROALBUMİNÜRİ	mg/L	253	152,738	22,000	410,963
SODYUM	mmol/L	316	139,49	140,00	3,513
POTASYUM	mmol/L	316	4,6117	4,500	2,439

Mg düzeyine göre grupların (Grup1 $<1,9$, Grup2 $\geq 1,9$) genel özelliklerine bakılmıştır. İki grubun yaş, BMI ve diyabet yaşı normal dağılım testi olan Independent Samples test ile bakılmıştır. Tablo 15'e göre gruplar ile yaş arasında anlamlı bir farklılık yoktur($p>0,05$)(ancak sınırda anlamlılık mevcuttur $p=0,066$). Gruplar ile BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur($p >0,05$)(sınırda anlamlılık $p=0,061$).Gruplar ile diyabet yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p>0,05$).

Tablo 15: Magnezyum Düzeyine Göre Grupların Genel Özellikleri

	<u>GRUP1</u>			<u>GRUP2</u>			
	MG< 1,9			MG$\geq$ 1,9			
	N	Ortalama	St.sapma	N	Ortalama	St.sapma	p değeri
YAŞ	180	71,88	5,707	136	70,75	4,896	0,066
BMI	180	30,347	4,9918	135	29,268	5,1120	0,061
DİYABET YAŞI	180	12,97	7,654	135	12,13	8,018	0,346

Independent Samples test

Mg düzeyine göre grupların kategorik değerlerine Ki kare testi ile bakılmıştır. Gruplar ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir($p<0,05$). Hipomagnezemik grupta kadın hasta sıklığı normomagnezemik gruba göre daha yüksektir($p=0,041$). Gruplar ile alkol kullanımı, sigara kullanımı ve eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir. ($p>0,05$) Gruplar ile ek komorbid hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur($p>0,05$). Makrovasküler komplikasyon olan KAH, HT, SVH' da da anlamlı farklılık görülmemiştir(Tablo 16).

Tablo 16: Magnezyum Düzeyine Göre Grupların Genel Özellikleri -2

		GRUP1		GRUP2		
		MG< 1,9			MG≥ 1,9	
		N	Yüzde %	N	Yüzde %	p değeri
Cinsiyet	Kadın	127	70,6	81	59,6	0,041
	Erkek	53	29,4	55	40,4	
Alkol kullanımı	Yok	175	97,2	132	97,1	0,931
	Var	5	2,8	4	2,9	
Sigara kullanımı	Yok	156	86,7	106	77,9	0,41
	Var	24	13,3	30	22,1	
EĞİTİM DURUMU	Okuryazar değil	56	31,1	33	24,3	0,935
	8 yıl eğitim altı	106	58,9	86	63,2	
	Eğitim üzeri	12	6,7	12	8,8	
	Yüksekokul	4	2,2	3	2,2	
KOMORBİD HASTALIKLAR						
HT	Yok	38	21,1	27	19,9	0,784
	Var	142	78,9	109	80,1	
Hiperlipidemi	Yok	67	37,2	47	34,6	0,625
	Var	113	62,8	89	65,4	
Hipotiroidi	Yok	141	78,3	107	78,7	0,941
	Var	39	21,7	29	21,3	
KAH	Yok	122	67,8	96	70,6	0,643
	Var	57	31,7	40	29,4	
KKY	Yok	154	85,6	123	90,4	0,191
	Var	26	14,4	13	9,6	
AF	Yok	161	89,4	126	92,6	0,23
	Var	19	10,6	9	6,6	
SVH	Yok	153	85,0	118	86,8	0,657
	Var	27	15,0	18	13,2	
KOAHA	Yok	148	82,2	103	75,7	0,158
	Var	32	17,8	33	24,3	

Ki kare testi

Mg düzeyinin metabolik parametrelere etkisine Mann Whitney U testi ile bakılmıştır.

APG ile Mg düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmektedir

($p<0,05$). HbA1c ile Mg düzeyi arasında anlamlı bir fark vardır ($p<0,05$). T.kol, LDL, Trg, İnsülin, Mikroalb ile Mg düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). HDL için sınırlı anlamlılık tespit edildi ($p=0,055$) (Tablo 17).

Tablo 17: Hipo-Normomagnezemik Gruplar Arasında Metabolik Parametreler

	GRUP1(MG<1.9)			GRUP2(MG≥ 1.9)			
	N	Ortalama	Medyan	N	Ortalama	Medyan	p değeri
APG	180	175,46	,00	135	157,06	133,00153	0,014
HbA1c	179	8,188	7,600	135	7,710	7,300	0,046
T.Kol	180	188,59	188,50	136	192,15	186,50	0,506
LDL	179	111,75	109,00	136	112,36	108,50	0,796
TRG	180	179,91	150,50	136	175,60	152,00	0,559
HDL	180	44,24	44,50	136	47,51	46,00	,055
İnsülin	44	10,5418	8,7500	46	13,9485	7,8000	1,000
Mikroalb	147	187,4626	21,0000	106	104,1953	24,5000	0,802

Mann Whitney U

Tablo 18’ de görüldüğü gibi Ca ve Fosfor normomagnezemik grupta daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Serbest T4 (fT4) düzeyi de normomagnezemik grupta anlamlı yüksek tespit edilmiştir.

Tablo 18: Hipo- Normomagnezemik Gruplar arasında Metabolik Parametreler-2

	Hipomagnezemik Grup	Normomagnezemik Grup	
Laboratuvar Değerleri	N = 181	N = 135	p değeri
KALSİYUM	9,392 ± ,705	9,591 ± ,673	,038
FOSFOR	3,487 ± ,732	3,642 ± ,641	,028
TSH	1,810 ± 1,476	1,875 ± 1,371	,338
fT4	0,969 ± ,220	1,540 ± 7,295	,005
AST	23,663 ± 14,752	26,180 ± 24,725	,559
ALT	20,978 ± 13,973	23,696 ± 21,831	,687
ÜRE	43,57 ± 26,936	45,209 ± 27,115	,474
KREATİNİN	1,094 ± ,517	1,193 ± ,776	,272
GFR	63,856 ± 19,109	62,815 ± 19,481	,787
VİTAMİN D	19,729 ± 11,394	20,315 ± 9,376	,443
ALBUMİN	3,879 ± ,512	3,939 ± ,508	,122
SODYUM	139,188 ± 3,559	139,896 ± 3,421	,160
POTASYUM	4,672 ± 3,202	4,531 ± ,447	,040
ÜRİKASİT	5,766 ± 1,651	5,617 ± 1,683	,646
PTH	73,411 ± 86,511	69,932 ± 68,385	,678
CRP	17,331 ± 38,524	20,038 ± 51,04	,152

MannWhitney U

Mg düzeyinin hemogram parametreleri ile ilişkisine Mann Whitney U testi ile bakılmıştır. Buna göre Mg düzeyi ile Hgb, MCV ve RBC arasında anlamlı bir fark olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Mg düzeyi ile WBC, NEU, LENF, MONO, RDW, PLT, MPV ve PCT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19: Magnezyum Düzeyinin Hemogram Parametreleri ile İlişkisi

	GRUP 1(MG<1,9)				GRUP 2(MG≥ 1,9)				
	N	Ort.	Medyan	St. Sapma	N	Ort.	Medyan	St. Sapma	p değeri
WBC	180	7,956	7,440	2,750	136	8,357	7,520	2,911	,296
NEU	173	5,160	4,680	2,391	132	5,394	4,670	2,644	,590
LENF	173	2,142	2,010	,875	132	2,285	2,155	,865	,117
MONO	173	,541	,490	,488	132	,905	,480	4,660	,632
HGB	180	12,723	12,800	1,753	136	13,358	13,550	1,884	,003
MCV	173	85,955	86,00	5,405	131	87,476	88,800	6,927	,006
RDW	173	15,917	14,100	14,645	132	14,239	13,800	1,474	,372
RBC	173	4,465	4,490	,628	131	4,655	4,750	,637	,008
PLT	180	256,200	246,00	79,472	136	256,029	252,500	84,610	,717
MPV	173	9,504	9,400	1,164	132	9,757	9,600	1,126	,062
PCT	173	,243	,237	,073	132	,247	,240	,083	,953

Mann Whitney U

Mg düzeyine göre TSH, FT4, Dvit, PTH ilişkisine Spearman Korelasyon testi ile bakılmıştır. Mg<1,9 düzeyinde TSH ile FT4 arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. (p<0,05) Mg ≥1,9 düzeyinde TSH ile FT4 ve TSH ile PTH arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir (p<0,05) (Tablo 20).

Tablo 20: Magnezyum Düzeyine göre TSH, FT4, D vit, PTH ilişkisi

		Magnezyum < 1,9				Magnezyum ≥ 1,9			
		TSH	FT4	Dvit	PTH	TSH	FT4	Dvit	PTH
TSH	Correlation Coefficient	1,000	-,193*	-,060	-,058	1,000	-,257**	-,054	,298*
	N	180	176	176	89	136	134	128	60
FT4	Correlation Coefficient	-,193*	1,000	,036	,051	-,257**	1,000	,070	,099
	N	176	176	172	88	134	134	126	60
Dvit	Correlation Coefficient	-,060	,036	1,000	-,191	-,054	,070	1,000	-,046
	N	176	172	176	87	128	126	128	59
PTH	Correlation Coefficient	-,058	,051	-,191	1,000	,298*	,099	-,046	1,000
	N	89	88	87	89	60	60	59	60

Spearman Korelasyon testi

Gruplar ($Mg < 1,9$ ve $Mg \geq 1,9$) kategorik yapıldığından mikrovasküler komplikasyonlara ki kare testi ile bakılmıştır. Gruplar ile retinopati, nefropati ve nöropati arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır(Tablo 21).

Tablo 21: Magnezyum Seviyelerine göre Mikrovasküler Komplikasyon İlişkisi

	HİPOMAGNEZEMİ		NORMOMAGNEZEMİ		p değeri
	var	yok	var	yok	
RETİNOPATİ	109	72	79	56	0,76
NEFROPATİ	85	96	63	72	0,959
NÖROPATİ	22	156	17	110	0,791

Ki kare testi

Yaş grupları 65-75 ve 75 yaş üstü olarak 2 grup olarak kategorik şekle dönüştürülüp Mann Whitney U testi ile Mg değerlerine bakılmıştır. Bu tabloya göre yaş grupları ile Mg değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p < 0,05$)(Tablo 22).

Tablo 22: Genç Yaşlı ve İleri yaşlı Grupta Magnezyum Seviyeleri

	65-75 yaş		75 yaş üstü		p değeri
	N=243	Medyan	N=70	Medyan	
Magnezyum Ortalaması	1,873± ,258	1,86	1,754±,261	1,785	0,001

Mann Whitney U

HbA1c değerine göre hastalar iki gruba ayrılıp HbA1c ve metabolik parametreler arasındaki ilişkiye Mann Whitney U testi ile bakılmıştır. Tabloya göre HbA1c hedef değerde olan grupta(Grup-1) Mg daha yüksek ve TG daha düşük saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). T.kol' de GRUP-1 'de daha düşük saptanmış ve sınırda anlamlılık tespit edilmiştir ($p = 0,079$)(Tablo 23).

Tablo 23: HbA1c Değerine Göre Metabolik Parametreler

Parametreler	GRUP-1 (hb1ac<8,0)		GRUP-2 (HbA1c ≥ 8,0)		p değeri
	N	Ort ± S.s	N	Ort ± S.s	
MG	190	1,878 ± ,273	118	1,800 ± ,238	,010
T.KOL	190	185,87 ± 45,365	118	196,58 ± 53,388	,079
LDL	190	109,78 ± 34,871	118	115,27 ± 42,332	,210
HDL	190	46,42 ± 14,178	118	44,59 ± 11,543	,545
TG	190	162,15 ± 84,432	118	203,57± 130,007	,001
TSH	190	1,882 ± 1,584	118	1,830 ± 1,171	,378
ft4	190	1,387 ± 6,103	118	,939 ± ,196	,134
KREATİNİN	190	1,162 ± ,762	118	1,065 ± ,333	,848
GFR	190	64,29 ± 20,439	118	63,23 ± 16,365	,443

Mann Whitney U

Diüretik kullanan ve Diüretik kullanmayan gruplar ile Mg değerleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Mg değerleri ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlemlenmiştir(Tablo 24) (p<0,05).

Tablo 24: Diüretik Kullanımına Göre Magnezyum Seviyeleri

Diüretik kullanan grup			Diüretik kullanmayan grup		
	N = 129		N = 184		P değeri
Magnezyum	1,806 ± ,281	1,8	1,874 ± ,248	1,895	0,006

Mann Whitney U

Hidroklortiyazid kullanan grupta ortalama Mg(1,8008), kullanmayan grupta ortalama Mg(1,8583) saptanmış olup Mg ortalamaları HCT kullanan grupta daha düşüktür (P=0,043)(Tablo 25).

Tablo 25: Diüretik Tedaviler ve Magnezyum İlişkisi

KULLANILAN İLAÇ		SAYI	Ortalama	Medyan	p değeri
HCT	VAR	73	1,8008	139,57	0,043
	YOK	243	1,8583	164,19	
SPİRONOLAKTONE	VAR	10	1,748	121,15	0,187
	YOK	306	1,8482	159,72	
İNDAPAMİD	VAR	19	1,7511	125	0,098
	YOK	297	1,851	160,64	
FUROSEMİD	VAR	20	1,8175	151,13	0,708
	YOK	296	1,8469	159	

Mann Whitney U

5-TARTIŞMA

Geriatrik popülasyonun ve DM'nin dünya genelinde artış göstermesi bu hastalarda Mg gibi hayati fonksiyonları olan bir elementin daha çok araştırılması gereksinimini doğurmuştur. Geriatrik populasyonda polifarmasinin yaygın olduğu bilinen bir gerçektir. Hastalarda birçok kronik hastalık olması nedeniyle çoklu ilaç kullanımı kaçınılmaz bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaygın kullanılan proton pompa inhibitörleri, diüretikler gibi birçok medikal ajan absorpsiyonu engelleyerek ya da renal atılıma sebep olarak serum Mg seviyesini düşürmektedirler. Diyabetin kendisi de birden fazla patolojik mekanizmalarla serum Mg seviyesini etkilemektedir. Bu da 600'den fazla reaksiyonda rol oynayan Mg'un, geriatrik diyabetik hastalarda klinisyenler tarafından daha fazla önem verilmesinin oluşabilecek komplikasyonları engelleyebileceğini ve hipomagnezemiden kaynaklanan semptomları azaltabileceğini düşündürmektedir(120). Geriatrik diyabetlilerde bu alanda yapılan çalışma eksikliğini göz önünde bulundurarak elde ettiğimiz verileri literatüre kazandırmayı amaçladık.

Çalışmamızda tüm hastaların hipomagnezemi oranı %56,9, erkek hastalarda hipomagnezemi görülme oranı %49,07 kadın hastalarda ise hipomagnezemi %61,05 oranında saptanmış olup kadın diyabetlilerde daha yüksek hipomagnezemi yüzdesi saptanmıştır. On altı bin kişinin alındığı bir çalışmada yaşlı kadınlarda üçte bire varan bir hipomagnezemi sıklığı bildirilmiştir(121). Çalışmamızda da kadınlarda daha sık hipomagnezemi tespit edilmiş olması kadın cinsiyetin hipomagnezemi için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Tip-2 DM orta ve ileri yaşlarda daha sık görülmektedir(122). Çalışmamızda hastaların yaş ortalamaları $71,39 \pm 5,39$ yıl olarak saptanmış olup bu değer orta yaşlı grubu tanımına girmektedir. Elektrolit bozukluklarının toplumdaki yaşlı bireyler arasında daha yaygın olduğu bilinmektedir(123). Mg ise yoğun bakım ortamı dışında hastanede yatan hastalarda dahi genellikle rutin bir laboratuvar ölçümü olmadığından, önemine rağmen Na, K ve Ca gibi diğer elektrolitler ile karşılaştırıldığında, ne tıbbi literatürde ne de klinik pratikte gerekli ilgiyi görmemiştir. Bu nedenle tıpta unutulmuş iyon olarak anılmaktadır (90). Hipomagnezemi insidansı ile ilgili farklılıklar mevcuttur. Toplumdaki bireyler arasında hipomagnezemi insidansı %2 ile %65 arasında değişmektedir(124). Bu büyük farklılık serum Mg'un rutin ölçülmemesi ve bu iyonun ayaktan ya da yatarak tedavi gören hastaların değerlendirmesinde yaygın olarak "unutulmasına"

bağlanmaktadır(90). Yaşamın 29. yılına kadar hipomagnezemi sıklığında artışın ardından insidansta stabil seyir izlediği başka bir çalışmada gösterilmiştir(121). Beş bin yüz yetmiş dokuz kişininin alındığı elektrolit bozukluğu prevalansını belirlemek için yapılmış bir çalışmada Mg seviyeleri 55-65, 65-75, 75 yaş üstü hastalar şeklinde üç gruba ayrılarak bakılmış ancak anlamlı fark saptanmamıştır(123). Çalışmamızda genç yaşlı (65-74), orta ve ileri yaşlı(75 yaş ve üzeri) olmak üzere 2 grupta Mg değeri kıyaslanmış olup orta ve ileri yaşlı grupta Mg seviyeleri anlamlı olarak düşük tespit edildi($p=0,001$). Bu durum yaşlandıkça elektrolit bozukluğu görülme insidansı artma eğiliminde olduğu sonucunu destekler niteliktedir. Cinsiyet ve ırktan bağımsız olarak günlük Mg alımının yaşla birlikte azaldığı da daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir(76). Yetersiz besin alımına ek olarak, yaşlılarda Mg emiliminin azalması ve idrarda artan Mg kaybı yaşlandıkça hipomagnezeminin sebep olduğu semptom ve komplikasyonlara daha fazla dikkat edilmesi gerektiğini düşündürür çünkü hipomagnezeminin daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(123).

Çalışmaya alınan hastaların ek kronik hastalıklarına bakıldığında HT %79,4, HL %63,9, KAH %30,7, SVH %14,2 sıklıkta saptanmıştır. Bir kronik hastalık prevalans araştırmasında diyabetlilerde HT %82, dislipidemi %77 KAH ise %21 saptanmıştır(20). Türkiye’de diyabetik hastalarda yapılan bir başka çalışmada en sık saptanan kronik hastalık HT(%84,9) ve dislipidemi’dir(%65,6) (125). Bu çalışmalarla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda da en fazla görülen ilk iki kronik hastalığın aynı olduğu ve sıklıklarının benzer olduğu görülmektedir.

Çeşitli çalışmalar hipomagnezeminin etiyolojik mekanizma tam olarak bilinmemesine rağmen diyabet komplikasyonlarının artış insidansı ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir(126-129). Bu çalışmalar, Mg’un inositol transportu üzerindeki etkileri nedeniyle diyabetik komplikasyonların gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir(130). Veriler, hipomagnezeminin inositol transport proteininin inositol afinitesinde bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir. Bu durum inositol taşıma oranında iki kat azalmaya ve hücre içi inositol konsantrasyonunda ciddi bir düşüşe yol açmıştır(130). Yakın zamanda yürütülen bir çalışmada, diyabetik hastaların daha düşük Mg seviyelerine sahip olduğu ve komplikasyon riskinin hipomagnezemiklerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (131). İleri derecede diyabetik retinopatisi olup diyabet regülasyonu zayıf olan bireylerde yapılan bir çalışmada plazma ve intraeritrositer Mg

düzeylerinin düşük olduğu gözlenmiştir (126). Tip 2 diyabetli ve zayıf glisemik kontrolü ($Hb1ac > \%8,0$) olan 128 hastayı içeren bir çalışmada, intramononükleer Mg konsantrasyonlarının diyabetik retinopatisi olanlarda normal ancak nöropati ve KAH'ı olanlarda daha düşük olduğu gözlenmiştir(132). Diyabetik popülasyonda yapılan başka bir çalışmada da diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarında nefropati %6,6, retinopati %18,5 saptanmıştır(125). Bizim çalışmamızda ise retinopati %59, nefropati %46, nöropati %12 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hastalarımızın diyabet yaşı ortalaması $12,61 \pm 7,81$ yıl olup retinopati görülme sıklığındaki yüksekliğin majör sebebidir. Nefropati ve nöropati sıklığındaki yüksekliğin ise üçüncü basamak hastane verileri ve yaş kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda hipomagnezemik ve normomagnezemik gruplar arasında mikrovasküler komplikasyonlar için anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak literatürde hipomagnezemi mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkilendirmeyen çalışmalar da mevcuttur(133). Geriatrik popülasyonda diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ve hipomagnezemi arasında ilişkiyi açıklayacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu aşikardır.

Diyabetik makrovasküler komplikasyonlar özellikle kardiyovasküler hastalık, günümüzde diyabetik hastalar için önde gelen en önemli ölüm nedenidir ve normalin alt sınırında olan serum Mg konsantrasyonlarının bile Tip-2 DM'li hastalarda tüm nedenlere bağlı daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(134). Tip-2 DM 'ye genellikle HT, dislipidemi ve trombosit disfonksiyonu gibi bir dizi kardiyovasküler risk faktörü eşlik eder(135). Düşük Mg konsantrasyonlarının, ateroskleroza ve diyabetik makrovasküler hastalığı provoke eden LDL oksidasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur(117). Ayrıca serum Mg seviyesi ile kardiyovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı dahil diyabetik makrovasküler komplikasyonlar arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir(136). Ancak başka bir çalışmada ise serum Mg konsantrasyonu ile HT arasında yalnızca zayıf bir bağlantı olduğu bildirilmiştir (137). Çalışmamızda hipomagnezemik grup ile normomagnezemik grup arasında SVH, kardiyovasküler hastalıklar gibi makrovasküler komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmaya sadece polikliniğe başvuran geriatrik bireylerin alınması, çalışma örneklem sayısının düşük olması sebebiyle Mg düzeyi ile makrovasküler komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki saptanmamış olabilir. Bu nedenle daha yüksek sayıda geriatrik diyabetik bireylerin alındığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yapılan çalışmalar küresel olarak diyabetlilerde hedef değerlere ulaşılamadığını ve glisemik indekslerin istenilen seviyede olmadığını göstermektedir. 40-59 yaş arası diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada HbA1c düzeyleri ortalama %8,3 bulunmuştur(138). Finlandiya’da yapılan başka bir araştırmada ise HbA1c ortalaması %8,5±1,9 saptanmıştır(139). Çalışmamızda ise HbA1ac ortalaması %7,983±2,02 bulunmuş olup benzer çalışmalara göre düşük bulunmuştur. Benzer araştırmalarda kullanılan antidiyabetik ajanların farklı yüzdelerde olması HbA1c düzeylerini etkilemiş olabilir. TURDEP-2 çalışmasında Türkiye’deki diyabet hastalarının %83,3’ünün oral antidiyabetik ilaç, %14,7’sinin insülin tedavisi aldığı saptanmıştır(140). Çalışmamızda %40,2 hastada insülin kullanımı mevcut olup, Türkiye’deki insülin kullanım oranından fazladır. Çalışmamıza alınan hasta popülasyonunda DM nefropati oranı % 46 olup, buna bağlı olarak diyabet tedavisinde insülin tercihi yüksek olmuş olabilir. Çalışmaya alınan hastalar 3. basamak eğitim ve araştırma hastanesinde takip edilen hastalar olup, bu durum diyabetin komplikasyon oranının daha fazla olmasına, beraberinde insülin kullanım oranının yüksek olmasının sebebi olabileceğini düşündürmektedir.

Mg’un İD üzerindeki etkileri tam karakterize edilememiştir. İnsülin reseptörü, iki insülin bağlayıcı α -alt birimden ve iki β alt birimden oluşur. Mg’un periferik dokularda insülin rezistansı üzerine etkisi olabileceği düşünülen durum; Mg’un kofaktör olduğu insülin reseptörünün β alt biriminin tirozin kinaz aktivitesi üzerindeki etkisidir (141). İnsülin bağlanması sonrası, β -alt birimlerindeki tirozin kalıntıları, hücre içi sinyalleşme ağını aktive ederek otofosforile edilir. Mg eksikliğinde ise bu enzimatik kaskat gerçekleşemez ve İD gelişir (142). Yağ dokusunda Mg; interlökin-1(IL-1) ve TNF- α ’nın salgılanmasını azaltabilir ve anti-inflamatuvar etkiler gösterebilir. Düşük Mg koşullarında adipositler, IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler üretir. IL-1 ve TNF- α üretimi, nihayetinde hücrelere glukoz alımını azaltır ve nihai sonuç olarak hiperglisemi gelişir (142). Bu bilgiler ışığında APG’nin ve Hb1Ac düzeyinin hipomagnezemik grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanması beklediğimiz bir sonuçtu ve hipomagnezemik grupta APG ve Hb1Ac değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Birçok çalışmada gösterilmiştir ki glisemik kontrol parametreleri bozuldukça serum Mg seviyesi düşme eğiliminde olmaktadır yani Mg’la APG, tokluk plazma glukozu Hb1Ac arasında negatif korelasyon mevcuttur(117, 143, 144). Çalışmamız retrospektif olduğu için tokluk kan şekeri değerleri kayıtlarda bulunamamıştır. Kontrol altına alınamayan diyabetlilerde Mg eksikliği açısından daha dikkatli olunmalı ve uygun replasman tedavisinin verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

On üç prospektif kohort çalışmanın meta analizinde diyetle Mg alımı ve tip 2 diyabet riski arasında anlamlı düzeyde negatif ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki coğrafik bölge, gözlem süresi, cinsiyet gibi yapılan düzeltmelerle de büyük oranda değişmemiştir (145). Bu analiz de Mg alımının sadece diyabetin regülasyonunda değil aynı zamanda diyabetten korunmada da önemli rol oynadığını göstermektedir.

Anemi ve Mg arasındaki ilişkinin mekanizması açık değildir. Ancak, bazı mekanizmalar önerilmiştir. Bu mekanizmalardan biri, Mg eksikliğinin hemolize sebep olduğudur(146, 147). Hayvan çalışmalarında, 4-5 hafta boyunca Mg'dan fakir diyet verilen sıçanlarda, kontrol grubuna göre birkaç hafta içinde Mg seviyelerinde ve hemoglobin (HGB) seviyelerinde önemli bir düşüş tespit edilmiştir. Aynı çalışmada anemiye yoğun retikülositozun eşlik ettiği, HGB ve hematokrit düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı, kırmızı kan hücresinin (RBC) ortalama yaşam süresi ve yarılanma ömrünün önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Mg eksikliğinde ortaya çıkan bu hemolitik anemi tablosunun eritrositlerdeki enerji metabolizması bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmüştür(148). Başka bir çalışmada sporcularda Mg takviyesinin HGB düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir(149). Diğer bir çalışmada, daha yüksek Mg seviyeleri daha düşük anemi riski ile ilişkilendirilmiştir(150). Benzer şekilde, geriatric hasta popülasyonunda Mg ve anemi arasında ters bir ilişki bildirilmiştir(151). Yine Mg eksikliğinin hemolitik anemiye neden olduğu ve Mg takviyesi ile aneminin düzeldiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur(152). Orak hücreli anemili hastalarda oral Mg replasmanının, dens eritrosit sayısını, eritrosit membran transport anormalliklerini azalttığı gösterilmiştir. Mg enerji metabolizması protein ve nükleik asit sentezindeki birçok enzimin kofaktörü olduğundan, hipomagnezemi durumunda eritrosit enerji metabolizması ve HGB sentezi azalarak anemiye neden olabilir(150). Çalışmamızda HGB ve RBC düzeyi normomagnezemik grupta daha yüksek saptanmış olup bu çalışmaları desteklemektedir. Ancak vitamin B12, folat, retikülosit gibi diğer anemi parametreleri incelenememiştir. Bu da çalışmamızın anemi konusunda eksikliğine sebep olmuş olup daha ileri araştırmalara gereksinim vardır. Ayrıca MCV(main corpuscular volüm) düzeyi normomagnezemik grupta istatistiksel olarak daha anlamlı yüksek görülmüş olup bunu etkileyen talasemi, demir, ferritin, eritropoetin, folat, vitamin B12 gibi parametrelerin Mg'la ilişkisinin değerlendirilmesi gereken çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dislipidemi, dünya çapında halk sağlığı için önemli bir tehdittir ve son istatistikler, prevalansının Çin'de %42,7'ye ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) %56,8'e ulaştığını ortaya koymaktadır. Ayrıca bu bozukluktan muzdarip nüfusun endişe verici bir oranının, lipit profillerinin farkında olmadığını bunun da zayıf tedavi ve kontrol altına alma oranlarına yol açtığını dikkat çekilmiştir(153). Bu nedenle metabolik sendrom, TİP-2 DM, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, KBH gibi hastalıklarla daha etkin mücadele edilmek istenmesi nedeniyle dislipidemi için yeni stratejilerin belirlenmesi zorunludur(154). Mg ve serum lipidleri arasında, dislipidemisinin patogenezi, bununla ilişkili komorbiditelerle bir etkileşim olduğu ve ayrıca Mg takviyesinin kardiyometabolik bozukluklardan muzdarip hastalarda yarar sağlayabileceği varsayılmaktadır. Geriye dönük bir analizde, ABD'de 2001–2013 NHANES 12.284 kişi incelenmiş ve kadınlarda Mg alımının HDL ile pozitif yönde ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Mg alımının total kolesterol/HDL oranı arasında negatif ilişki bulunmuş olup TG seviyeleri, her iki cinsiyette de Mg alımı ile negatif korelasyon göstermiştir(155). Başka bir çalışmada diyetle Mg alımı, serum TG düzeyi ile negatif yönde ilişkilendirilmiş ($p<0,005$) ancak serum Mg seviyesi diğer metabolik parametrelerle ilişkilendirilmemiştir(63). Finlandiya'da 300 erkek alınan bir çalışmada, içme suyundaki Mg konsantrasyonlarının çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri (TG ve Total kolesterol dahil) ile ilişkisi incelenmiş ancak bu değişkenler arasında hiçbir ilişki bulunmamıştır(156). Bununla birlikte, bariatrik cerrahi geçirmeyi planlayan obez bireyler üzerinde yapılan başka bir çalışmada Mg seviyelerinin TG konsantrasyonları ile korele olmadığı gözlenmiştir(157). Altı yüz seksen kişinin katıldığı bir çalışmada obezite ve hipomagnezemi arasındaki ilişki araştırılmış, denekler Mg seviyelerine göre ayırdıklarında, HDL ortalama değerlerinde (düşük serum Mg grubunda $1 \pm 0,3$ mmol/L, normal serum Mg grubunda $1,2 \pm 0,4$ mmol/L) anlamlı bir farklılık bildirilmiştir ve ayrıca TG'nin hipomagnezemik grupta daha yüksek olduğu bildirilmiştir (düşük serum Mg grubunda $1,9 \pm 1,4$ mmol/L ve normal serum Mg grubunda $1,8 \pm 1,5$ mmol/L)(158). Bizim çalışmamızda ise HDL normomagnezemik grupta daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak sınırlı anlamlılık oluşturmaktadır. TG, LDL, total kolesterol ile iki grup arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Literatür tarandığında görüldüğü gibi Mg ile dislipidemi arasında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Mg'un potansiyel lipit düşürücü etkilerinin aydınlatılabilmesi için, bu mikro besin maddesinin serum konsantrasyonlarını kardiyometabolik bozukluklarla(obezite,TİP-2 DM gibi)nörolojik rahatsızlıklar ve hatta kanser ile ilişkilendiren daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Tiazid ve loop diüretiklerinin uzun süre kullanımı, Mg konsantrasyonunda ortalama %5-10 oranında düşüşle ilişkilendirilmiştir(159, 160). Bununla birlikte, diüretik kullanan hastalarda, serum Mg konsantrasyonunun normal aralık içinde olmasına rağmen; hastaların %50'sine yakınında hücresel düzeyde Mg yetersizliği olabileceği de ifade edilmiştir(160). Diyabetli hastalarda diüretiklerin yaygın kullanımı magneziüriye katkıda bulunur. Magneziüri derecesinin geleneksel olarak loop diüretiklere kıyasla tiazidler için daha düşük olduğu düşünülmektedir (161, 162). Bu fark, iki tip diüretiğin etki bölgesi ile açıklanmıştır çünkü henle kulbuna kıyasla distal toplayıcı tübülde daha az miktarda intraluminal Mg atılımı olur. Ek olarak, Na-Cl ko-transporter'ın tiazid tarafından inhibe edilmesinin, distal tübül plazma zarının hiperpolarizasyonunu sağladığı ve dolayısıyla Mg reabsorbsiyonu için daha uygun bir transmembran elektrik gradyenti sağladığı öne sürülmüştür(163). Tiazidlerin loop diüretiklere göre bu teorik avantajlarına rağmen kronik tiazid tedavisi verilen farelerde TRPM6 ekspresyonunda azalma ve artmış magneziüri gösterilmiştir (164). Bu gözlemler ve iki diüretik sınıfı arasında doğrudan karşılaştırmalı verilerin eksikliği göz önüne alındığında, her ikisinde de anlamlı magneziürinin meydana gelebileceği varsayımlarını doğrumuştur. Çalışmamızda beklenildiği gibi diüretik kullanan grupta Mg düzeyi($1,806 \pm ,281$) kullanmayan gruba($1,874 \pm ,248$) göre daha düşük saptanmıştır($p=0,006$). Ayrıca tiazid kullananlarda Mg seviyesi kullanmayanlara göre anlamlı düşük tespit edilmiştir($p=0,043$). Tiazid kullanan hastalarda özellikle yüksek dozda hiperürisemi yaptığı ve diyabet kontrolünü bozduğu bilinmektedir. Özellikle geriatric hastalarda bu grup ajanları kullanırken hipomagnezemi gelişebileceği ihtimali açısından uyanık olunmalıdır.

Mg homeostazı ile spesifik olarak ilişkili tek bir hormon gösterilmemiştir .Parathormon (PTH) , antidiüretik hormon (ADH), kalsitonin, glukagon ve insülin dahil olmak üzere birçok hormonun Mg geri emilimini etkilediği gösterilmiştir. Bunlardan PTH en önemlisidir. PTH, siklik AMP aracılı yolla distal tübüllerden Mg reabsorbsiyonu sağlar(165, 166). Ancak bizim çalışmamızda Mg ve PTH düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durum da serum Mg seviyesinin PTH dışında birçok hormondan etkilendiğini düşündürmektedir.

Hipofosfatemi, idrarla Mg atılımında önemli bir artış ile ilişkilidir ve hipomagnezemiye neden olabilir. Hiperkalsemi, hem kalsiüri hem de magnezüri ile ilişkilidir. Hiperkalsemide Mg atılımındaki artış, Ca atılımındaki artıştan daha fazladır ve bu Henle kulbundaki azalmış reabsorbsiyondan kaynaklanır. Hiperkalsemi ;Na, Ca ve su ve Mg'un Henle kulbuna daha çok geçmesine neden olur. Henle kulbunda artan bu geçişin sonucu olarak, Ca ve Mg emilimi engellenebilir. Ek olarak, yüksek peritübüler Ca konsantrasyonu, bu segmentte her iki iyonun taşınmasını doğrudan engeller(101). Mg eksikliğinde gelişen, Ca iyonunun sitozolik aktivasyonundaki artışın DM gibi kronik hastalıklarla ilişkili metabolik bozuklukların zeminindeki inflamatuvar süreçleri başlattığı düşünülmektedir(167). Çalışmamızda normomagnezemik grupta Ca ve fosfor düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (kalsiyum için $p=0,038$ fosfor için $p=0,028$). Ancak potasyumla ilişkili anlamlı fark saptanmamıştır. Normomagnezemik grupta anlamlı olmasa da kreatinin seviyesinin daha yüksek olması ve birçok hormon, kompleks mekanizmalar buna sebebiyet vermiş olabilir. Atriyal fibrilasyon ve Mg ilişkisini araştıran bir çalışmada da kreatinin ve Ca düzeyi serum Mg seviyesi ile pozitif korelasyon göstermiştir (168). Ancak bu çalışmada K da Mg'la koreleyken bizim çalışmamızda bu ilişki saptanmamıştır. Başka bir çalışmada da serum Mg'u yüksek hastalarda, K seviyesinin yüksek ve tGFH'nin düşük olduğu belirtilmiştir(169). Mg ve K eksikliği sıklıkla birlikte görülür ve hipomagnezeminin kalp kası hücrelerinde hipokaleminin sebep olduğu elektrofizyolojik hasarı arttırdığı gösterilmiştir(170). Çalışmamızda gösterilememiş olsa da hipokalemi tespit edilen hastalarda hipomagnezemi açısından da dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri retrospektif planlanmış olmasıdır. Diyabetik geriatric hastalarda hipomagnezemi durumu ve komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi saptamak için ileriye yönelik örneklem sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca hastalar tek merkezden seçildiği için seçim yanlılığı olabilir. Üçüncü basamak bir hastane verilerini içermesi nedeniyle komplikasyon oranları literatürdeki çalışmalardan yüksek saptanmış olabilir.

6-SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda geriatric diyabetik bireylerde diüretik kullanımının hipomagnezeminin yaygın bir sebebi olduğu görüldü. Özellikle diüretik tedavi kullanma zorunluluğu olan geriatric diyabetik bireylerde Mg takviyesi yapılması düşünülebilir. Geriatric diyabetik hastalarda, özellikle normomagnezemik gruba göre hipomagnezemik grupta yüksek APG ve yüksek HbA1c düzeyi saptadık. Mg düzeyi ile diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları açısından fark saptanmadı. Geriatric diyabetik hastalarda şeker regülasyonunun sağlanmasında Mg replasmanının katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Klinisyenler olarak birden fazla semptoma neden olan ve birçok hastalık için risk faktörü olan hipomagnezemiden kaçınmak için Mg'a daha çok dikkat edilmelidir. Mg durumunun optimizasyonu, komplikasyonların önlenmesinde önemli katkı sağlayabilir. Oral Mg tedavisi güvenli, ishal dışında nispeten yan etki profili düşük ve uygun maliyetlidir. Diyabetik geriatric popülasyonda oral Mg tedavisinin prognozu etkileyip etkilemediğini incelemek için ileriye dönük çalışmalar gerekmektedir.

7-KAYNAKÇA

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):137-49.
2. Tomita S, Kobayashi D, Hayashi K, Arioka H. Are the kind of medications and patient's background associated with improving polypharmacy in elderly? *J Gen Fam Med.* 2018;19(6):205-10.
3. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 2015;6(10):1152-7.
4. Del Gobbo LC, Song Y, Poirier P, Dewailly E, Elin RJ, Egeland GM. Low serum magnesium concentrations are associated with a high prevalence of premature ventricular complexes in obese adults with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:23.
5. Mather H, Levin G. Magnesium status in diabetes. *The Lancet.* 1979;313(8122):924.
6. Ulger Z, Ariogul S, Cankurtaran M, Halil M, Yavuz BB, Orhan B, et al. Intra-erythrocyte magnesium levels and their clinical implications in geriatric outpatients. *J Nutr Health Aging.* 2010;14(10):810-4.
7. Barbagallo M, Di Bella G, Brucato V, D'Angelo D, Damiani P, Monteverde A, et al. Serum ionized magnesium in diabetic older persons. *Metabolism.* 2014;63(4):502-9.
8. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S81-90.
9. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği(TEMED).DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2020.
10. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50.
11. Yang W, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *New England journal of medicine.* 2010;362(12):1090-101.
12. Morgan CL, Currie CJ, Peters JR. Relationship between diabetes and mortality: a population study using record linkage. *Diabetes care.* 2000;23(8):1103-7.

13. Defronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
14. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):117-24.
15. Litwak L, Goh SY, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):57.
16. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2011;29(3):116-22.
17. Vithian K, Hurel S. Microvascular complications: pathophysiology and management. *Clin Med (Lond)*. 2010;10(5):505-9.
18. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Turkey. *Gulhane Tip Dergisi*. 2005;47(3):164.
19. Codario RA. Type 2 diabetes, pre-diabetes, and the metabolic syndrome: Springer; 2011.
20. Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, Xu J, Li X, Engel SS, et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Current medical research and opinion*. 2016;32(7):1243-52.
21. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Archives of ophthalmology*. 1984;102(4):520-6.
22. Grenfell A, Watkins P. Clinical diabetic nephropathy: natural history and complications. *Clinics in endocrinology and metabolism*. 1986;15(4):783-805.
23. Parving H-H, Hommel E, Mathiesen E, Skøtt P, Edsberg B, Bahnsen M, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy, and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6616):156-60.
24. Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2002;45(12):1617-34.
25. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(1):122-35.

26. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2864-83.
27. Zelmanovitz T, Gerchman F, Balthazar AP, Thomazelli FC, Matos JD, Canani LH. Diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr*. 2009;1(1):10.
28. Hollenberg NK. Treatment of the patient with diabetes mellitus and risk of nephropathy: what do we know, and what do we need to learn? *Archives of internal medicine*. 2004;164(2):125-30.
29. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(2 SUPPL. 1):i-ii+ S1-S266.
30. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(6):947-53.
31. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):5-14.
32. Atasoy A, Atay A, Ahbab S, Hanedar M, Yenigün M. Diyabetik nefropatiye genel bir bakış. *Haseki Tıp Bülteni*. 2015;53(1):16-9.
33. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, Albert S, Althouse AD, Escobedo J, et al. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3208-15.
34. Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Archives of neurology*. 2006;63(8):1075-9.
35. Zhang Q, Ji L, Zheng H, Li Q, Xiong Q, Sun W, et al. Low serum phosphate and magnesium levels are associated with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;146:1-7.
36. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *The Lancet*. 2005;366(9498):1719-24.
37. Chu C, Zhao W, Zhang Y, Li L, Lu J, Jiang L, et al. Low serum magnesium levels are associated with impaired peripheral nerve function in type 2 diabetic patients. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-7.

38. Crescenzo R, Bianco F, Mazzoli A, Giacco A, Liverini G, Iossa S. Mitochondrial efficiency and insulin resistance. *Frontiers in physiology*. 2015;5:512.
39. Arfuzir N, Lambuk L, Jafri A, Agarwal R, Iezhitsa I, Sidek S, et al. Protective effect of magnesium acetyltaurate against endothelin-induced retinal and optic nerve injury. *Neuroscience*. 2016;325:153-64.
40. Razzaghi R, Pidar F, Momen-Heravi M, Bahmani F, Akbari H, Asemi Z. Magnesium supplementation and the effects on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biological trace element research*. 2018;181(2):207-15.
41. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C ve ark. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 8. baskı, Ankara, 2016, s15-149:.
42. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2008;31(1):173-5.
43. Care D. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S61-70.
44. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes care*. 2019;42(Supplement 1):S13-S28.
45. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2017;117(10):1659-79.
46. Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnesium Res*. 2010;23(4):S194-8.
47. Chaudhary DP, Sharma R, Bansal DD. Implications of magnesium deficiency in type 2 diabetes: a review. *Biological trace element research*. 2010;134(2):119-29.
48. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book: Elsevier Health Sciences; 2012.
49. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J*. 2012;5(Suppl 1):i3-i14.

50. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev.* 2003;24(2):47-66.
51. Pham P-CT, Pham P-MT, Pham SV, Miller JM, Pham P-TT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology.* 2007;2(2):366-73.
52. Rosanoff A, Weaver CM, Rude RK. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? *Nutrition reviews.* 2012;70(3):153-64.
53. Dai Q, Shu X-O, Deng X, Xiang Y-B, Li H, Yang G, et al. Modifying effect of calcium/magnesium intake ratio and mortality: a population-based cohort study. *BMJ open.* 2013;3(2):e002111.
54. Rude RK. Magnesium homeostasis. *Principles of bone biology*: Elsevier; 2008. p. 487-513.
55. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. *Modern nutrition in health and disease*: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
56. Saris N-EL, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clinica chimica acta.* 2000;294(1-2):1-26.
57. Hruby A, Mckeown N. Magnesium and metabolic syndrome: The role of magnesium in health and disease. *Bioactive Foods in Chronic Disease State.* 2012:435-61.
58. Mishra S, Padmanaban P, Deepti G, Sarkar G, Sumathi S, Toora B. Serum magnesium and dyslipidemia in type-2 diabetes mellitus. *Biomed Res.* 2012;23(2):295-300.
59. Xu J, Xu W, Yao H, Sun W, Zhou Q, Cai L. Associations of serum and urinary magnesium with the pre-diabetes, diabetes and diabetic complications in the Chinese Northeast population. *PLoS One.* 2013;8(2):e56750.
60. Srinivasan A, Niranjana G, Velu VK, Parmar P, Anish A. Status of serum magnesium in type 2 diabetes mellitus with particular reference to serum triacylglycerol levels. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2012;6(4):187-9.
61. Chhabra S, Chhabra S, Ramessur K, Chhabra N. Hypomagnesemia and its implications in Type 2 Diabetes Mellitus-A Review Article. 2013.

62. Ford ES, Li C, McGuire LC, Mokdad AH, Liu S. Intake of dietary magnesium and the prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Obesity*. 2007;15(5):1139-46.
63. Huang J-H, Lu Y-F, Cheng F-C, Lee JN-Y, Tsai L-C. Correlation of magnesium intake with metabolic parameters, depression and physical activity in elderly type 2 diabetes patients: a cross-sectional study. *Nutrition Journal*. 2012;11(1):1-10.
64. Inoue I. Lipid metabolism and magnesium. *Clinical calcium*. 2005;15(11):65-76.
65. Hans C, Sialy R, Bansal D. Hypomagnesemia in diabetic patients: correlation with oxidative stress. *Int J Diab Dev Countries*. 2002;22:122-31.
66. Abou-Seif MA, Youssef A-A. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clinica Chimica Acta*. 2004;346(2):161-70.
67. Jiang P, Lv Q, Lai T, Xu F. Does hypomagnesemia impact on the outcome of patients admitted to the intensive care unit? A systematic review and meta-analysis. *Shock: Injury, Inflammation, and Sepsis: Laboratory and Clinical Approaches*. 2017;47(3):288-95.
68. Nielsen FH. Effects of magnesium depletion on inflammation in chronic disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2014;17(6):525-30.
69. Hartwig A. Role of magnesium in genomic stability. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2001;475(1-2):113-21.
70. McKeehan W, Ham R. Calcium and magnesium ions and the regulation of multiplication in normal and transformed cells. *Nature*. 1978;275(5682):756-8.
71. Chien MM, Zahradka KE, Newell MK, Freed JH. Fas-induced B cell apoptosis requires an increase in free cytosolic magnesium as an early event. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(11):7059-66.
72. Altura BM, Kostellow AB, Zhang A, Li W, Morrill GA, Gupta RK, et al. Expression of the nuclear factor- κ B and proto-oncogenes c-Fos and c-Jun are induced by low extracellular mg^{2+} in aortic and cerebral vascular smooth muscle cells: possible links to hypertension, atherogenesis, and stroke. *American journal of hypertension*. 2003;16(9):701-7.
73. Yang Y, Wu Z, Chen Y, Qiao J, Gao M, Yuan J, et al. Magnesium deficiency enhances hydrogen peroxide production and oxidative damage in chick embryo hepatocyte in vitro. *Biomaterials*. 2006;19(1):71-81.

74. Sgambato A, Wolf FI, Faraglia B, Cittadini A. Magnesium depletion causes growth inhibition, reduced expression of cyclin D1, and increased expression of P27Kip1 in normal but not in transformed mammary epithelial cells. *Journal of cellular physiology*. 1999;180(2):245-54.
75. Killilea DW, Ames BN. Magnesium deficiency accelerates cellular senescence in cultured human fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(15):5768-73.
76. Ford ES, Mokdad AH. Dietary magnesium intake in a national sample of US adults. *The Journal of nutrition*. 2003;133(9):2879-82.
77. Hunt CD, Johnson LK. Magnesium requirements: new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of metabolic magnesium balance data. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(4):843-52.
78. Rayssiguier Y, Durlach J, Gueux E, Rock E, Mazur A. Magnesium and ageing. I. Experimental data: importance of oxidative damage. *Magnesium Research*. 1993;6(4):369-78.
79. Davidovic M, Trailov D, Milosevic D, Radosavljevic B, Milanovic P, Djurica S, et al. Magnesium, aging, and the elderly patient. *TheScientificWorldJOURNAL*. 2004;4:544-50.
80. Yang XY, Hosseini JM, Ruddel ME, Elin RJ. Blood magnesium parameters do not differ with age. *Journal of the American College of Nutrition*. 1990;9(4):308-13.
81. Rock E, Astier C, Lab C, Vignon X, Gueux E, Motta C, et al. Dietary magnesium deficiency in rats enhances free radical production in skeletal muscle. *The Journal of nutrition*. 1995;125(5):1205-10.
82. Rude RK, Gruber HE, Norton HJ, Wei LY, Frausto A, Mills BG. Bone loss induced by dietary magnesium reduction to 10% of the nutrient requirement in rats is associated with increased release of substance P and tumor necrosis factor- α . *The Journal of nutrition*. 2004;134(1):79-85.
83. Barbagallo M, Dominguez L. Magnesium and aging. *Current pharmaceutical design*. 2010;16(7):832-9.
84. Ferrè S, Li X, Adams-Huet B, Maalouf NM, Sakhaee K, Toto RD, et al. Low serum magnesium is associated with faster decline in kidney function: the Dallas Heart Study experience. *Journal of Investigative Medicine*. 2019;67(6):987-94.

85. Biyik Z, Yavuz YC, Altintepe L. Association between serum magnesium and anemia in patients with chronic kidney disease. *International Urology and Nephrology*. 2020;52:1935-41.
86. Cunningham J, Rodríguez M, Messa P. Magnesium in chronic kidney disease Stages 3 and 4 and in dialysis patients. *Clinical kidney journal*. 2012;5(Suppl_1):i39-i51.
87. Yu L, Li H, Wang S-x. Serum magnesium and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Blood Purification*. 2017;43(1-3):31-6.
88. Sawka MN, Montain SJ. Fluid and electrolyte supplementation for exercise heat stress. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(2):564S-72S.
89. Song Y, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older US women. *Diabetes care*. 2005;28(6):1438-44.
90. Ahmed F, Mohammed A. Magnesium: The forgotten electrolyte—A review on hypomagnesemia. *Medical Sciences*. 2019;7(4):56.
91. HASHIZUME N, MORI M. An analysis of hypermagnesemia and hypomagnesemia. *Japanese journal of medicine*. 1990;29(4):368-72.
92. Guerrero-Romero F, Tamez-Perez H, González-González Ge, Salinas-Martinez A, Montes-Villarreal J, Trevino-Ortiz J, et al. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes & metabolism*. 2004;30(3):253-8.
93. Wong ET, Rude RK, Singer FR, Shaw ST, Jr. A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol*. 1983;79(3):348-52.
94. Chernow B, Bamberger S, Stoiko M, Vadnais M, Mills S, Hoellerich V, et al. Hypomagnesemia in patients in postoperative intensive care. *Chest*. 1989;95(2):391-7.
95. Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia: requested vs routine. *Jama*. 1990;263(22):3063-4.
96. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clinical Kidney Journal*. 2012;5(Suppl_1):i3-i14.
97. Elin RJ. Assessment of magnesium status. *Clinical chemistry*. 1987;33(11):1965-70.

98. Seyoum B, Siraj ES, Saenz C, Abdulkadir J. Hypomagnesemia in Ethiopians with diabetes mellitus. *Ethn Dis*. 2008;18(2):147-51.
99. Shaikh MK, Devrajani BR, Soomro AA, Ali Shah S, Devrajani T, Das T. Hypomagnesemia in Patients with Diabetes mellitus. *World Applied Sciences Journal*. 2011;12(10):1803-6.
100. Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(2):366-73.
101. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2003;24(2):47.
102. Laires MJ, Monteiro CP, Bicho M. Role of cellular magnesium in health and human disease. *Front Biosci*. 2004;9(262):76.
103. Murff H, Villegas R. Dietary calcium and magnesium and the risk of type 2 diabetes. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes: Bioactive Foods in Chronic Disease States*. 2012:173.
104. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2005;28(4):956-62.
105. Voets T, Nilius B, Hoefs S, van der Kemp AW, Droogmans G, Bindels RJ, et al. TRPM6 forms the Mg²⁺ influx channel involved in intestinal and renal Mg²⁺ absorption. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(1):19-25.
106. Mandon B, Siga E, Chabardes D, Firsov D, Roinel N, De Rouffignac C. Insulin stimulates Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺, and Mg²⁺ transports in TAL of mouse nephron: cross-potential with AVP. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1993;265(3):F361-F9.
107. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *Journal of intensive care medicine*. 2005;20(1):3-17.
108. Sakaguchi Y, Shoji T, Hayashi T, Suzuki A, Shimizu M, Mitsumoto K, et al. Hypomagnesemia in type 2 diabetic nephropathy: a novel predictor of end-stage renal disease. *Diabetes care*. 2012;35(7):1591-7.
109. Kundu D, Osta M, Mandal T, Bandyopadhyay U, Ray D, Gautam D. Serum magnesium levels in patients with diabetic retinopathy. *Journal of natural science, biology, and medicine*. 2013;4(1):113.
110. Engelen W, Bouten A, De Leeuw I, De Block C. Are low magnesium levels in type 1 diabetes associated with electromyographical signs of polyneuropathy? *Magnesium research*. 2000;13(3):197-203.

111. De Leeuw I, Engelen W, De Block C, Van Gaal L. Long term magnesium supplementation influences favourably the natural evolution of neuropathy in Mg-depleted type 1 diabetic patients (T1dm). *Magnesium research*. 2004;17(2):109-14.
112. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver W, Granger C, Simes R, et al. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *American heart journal*. 2003;145(1):47-57.
113. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama*. 2002;287(19):2570-81.
114. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster Vn, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 2000;102(18):2180-4.
115. Altura B, Altura B, Carella A, Turlapaty P. Hypomagnesemia and vasoconstriction: possible relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease and hypertensive vascular diseases. *Artery*. 1981;9(3):212-31.
116. Peters KE, Chubb SP, Davis WA, Davis TM. The relationship between hypomagnesemia, metformin therapy and cardiovascular disease complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *PloS one*. 2013;8(9):e74355.
117. Agrawal P, Arora S, Singh B, Manamalli A, Dolia PB. Association of macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus with serum magnesium levels. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2011;5(1):41-4.
118. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New England journal of medicine*. 1998;339(4):229-34.
119. Expert Panel on Detection E. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.
120. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(1):1-46.

121. Schimatschek HF, Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnesium research*. 2001;14(4):283-90.
122. Bloomgarden ZT. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. *Diabetes care*. 2004;27(4):998-1010.
123. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *The American journal of medicine*. 2013;126(3):256-63.
124. Ryzen E, Wagers PW, Singer FR, Rude RK. Magnesium deficiency in a medical ICU population. *Critical care medicine*. 1985;13(1):19-21.
125. Oğuz A, Gedik O, Hatemi H, Yılmaz T, Kamel N, Yılmaz C. Glycemic Control of Turkish Adult Diabetic Patients. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism*. 2008;12(2).
126. Fujii S, Takemura T, Wada M, Akai T, Okuda K. Magnesium levels in plasma, erythrocyte and urine in patients with diabetes mellitus. *Hormone and Metabolic Research*. 1982;14(03):161-2.
127. Ewald U, Gebre-Medhin M, Tuvemo T. Hypomagnesemia in diabetic children. *Acta Paediatrica*. 1983;72(3):367-71.
128. Paolisso G, Scheen A, d'Onofrio F, Lefebvre P. Magnesium and glucose homeostasis. *Diabetologia*. 1990;33(9):511-4.
129. McNair P, Christiansen C, Madsbad S, Lauritzen E, Faber O, Binder C, et al. Hypomagnesemia, a risk factor in diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1978;27(11):1075-7.
130. Grafton G, Bunce CM, Sheppard MC, Brown G, Baxter MA. Effect of Mg²⁺ on Na⁺-dependent inositol transport: Role for Mg²⁺ in etiology of diabetic complications. *Diabetes*. 1992;41(1):35-9.
131. Seyoum B, Siraj ES, Saenz C, Abdulkadir J. Hypomagnesemia in Ethiopians with diabetes mellitus. *Ethnicity and disease*. 2008;18(2):147.
132. de Lorges Lima M, Cruz T, Pousada JC, Rodrigues LE, Barbosa K, Canguçu V. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21(5):682-6.
133. Yossef HM, Ghanem NS, Al-Jarhi UM, Shaker OG. Relation of serum magnesium level to microvascular complications and the components of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2017;29(3):100-4.

134. Villegas R, Gao Y-T, Dai Q, Yang G, Cai H, Li H, et al. Dietary calcium and magnesium intakes and the risk of type 2 diabetes: the Shanghai Women's Health Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(4):1059-67.
135. Yang Y, Yao J-j, Du J-l, Bai R, Sun L-p, Sun G-h, et al. Primary prevention of macroangiopathy in patients with short-duration type 2 diabetes by intensified multifactorial intervention: seven-year follow-up of diabetes complications in Chinese. *Diabetes Care*. 2013;36(4):978-84.
136. Wang S, Hou X, Liu Y, Lu H, Wei L, Bao Y, et al. Serum electrolyte levels in relation to macrovascular complications in Chinese patients with diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*. 2013;12(1):1-10.
137. Floege J. Magnesium in CKD: more than a calcification inhibitor? *Journal of nephrology*. 2015;28(3):269-77.
138. Al-Lawati JA, Barakat MN, Al-Maskari M, Elsayed MK, Al-Lawati AM, Mohammed AJ. HbA1c levels among primary healthcare patients with type 2 diabetes mellitus in Oman. *Oman medical journal*. 2012;27(6):465.
139. Valle T, Koivisto VA, Reunanen A, Kangas T, Rissanen A. Glycemic control in patients with diabetes in Finland. *Diabetes Care*. 1999;22(4):575-9.
140. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*. 2002;25(9):1551-6.
141. Hruby A, McKeown NM, Song Y, Djoussé L. Dietary magnesium and genetic interactions in diabetes and related risk factors: a brief overview of current knowledge. *Nutrients*. 2013;5(12):4990-5011.
142. Gommers LM, Hoenderop JG, Bindels RJ, de Baaij JH. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: a vicious circle? *Diabetes*. 2016;65(1):3-13.
143. Lecube A, Baena-Fustegueras JA, Fort JM, Pelegrí D, Hernández C, Simó R. Diabetes is the main factor accounting for hypomagnesemia in obese subjects. *PloS one*. 2012;7(1):e30599.
144. Sales CH, Pedrosa LFC, Lima JG, Lemos TMAM, Colli C. Influence of magnesium status and magnesium intake on the blood glucose control in patients with type 2 diabetes. *Clinical Nutrition*. 2011;30(3):359-64.
145. Dong J-Y, Xun P, He K, Qin L-Q. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes care*. 2011;34(9):2116-22.

146. Tao S-H, Fry Jr BE, Fox MS. Magnesium stores and anemia in young Japanese quail. *The Journal of nutrition*. 1983;113(6):1195-203.
147. Piomelli S, Jansen V, Dancis J. The hemolytic anemia of magnesium deficiency in adult rats. *Blood*. 1973;41(3):451-9.
148. De Franceschi L, Brugnara C, Beuzard Y. Dietary magnesium supplementation ameliorates anemia in a mouse model of β -thalassemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;90(3):1283-90.
149. Cinar V, Nizamlioglu M, Mogulkoc R, Baltaci AK. Effects of magnesium supplementation on blood parameters of athletes at rest and after exercise. *Biological trace element research*. 2007;115(3):205-12.
150. Zhan Y, Chen R, Zheng W, Guo C, Lu L, Ji X, et al. Association between serum magnesium and anemia: China health and nutrition survey. *Biological trace element research*. 2014;159(1):39-45.
151. Xu X, Hall J, Byles J, Shi Z. Dietary pattern, serum magnesium, ferritin, C-reactive protein and anaemia among older people. *Clinical Nutrition*. 2017;36(2):444-51.
152. De Franceschi L, Bachir D, Galacteros F, Tchernia G, Cynober T, Alper S, et al. Oral magnesium supplements reduce erythrocyte dehydration in patients with sickle cell disease. *The Journal of clinical investigation*. 1997;100(7):1847-52.
153. Lu Y, Wang P, Zhou T, Lu J, Spatz ES, Nasir K, et al. Comparison of prevalence, awareness, treatment, and control of cardiovascular risk factors in China and the United States. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(3):e007462.
154. Munteanu MA, Gheorghe G, Stanescu AMA, Bratu OG, Diaconu CC. What is new regarding the treatment of dyslipidemia in the 2019 European Society of Cardiology Guidelines. *Arch Balk Med Union*. 2019;54:749-52.
155. Jin H, Nicodemus-Johnson J. Gender and age stratified analyses of nutrient and dietary pattern associations with circulating lipid levels identify novel gender and age-specific correlations. *Nutrients*. 2018;10(11):1760.
156. Luoma H, Helminen S, Ranta H, Rytömaa I, Meurman J. Relationships between the fluoride and magnesium concentrations in drinking water and some components in serum related to cardiovascular diseases in men from four rural districts in Finland. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 1973;32(3):217-24.

157. Lefebvre P, Letois F, Sultan A, Nocca D, Mura T, Galtier F. Nutrient deficiencies in patients with obesity considering bariatric surgery: a cross-sectional study. *Surgery for obesity and related diseases*. 2014;10(3):540-6.
158. Guerrero-Romero F, Flores-García A, Saldaña-Guerrero S, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M. Obesity and hypomagnesemia. *European journal of internal medicine*. 2016;34:29-33.
159. Lameris AL, Monnens LA, Bindels RJ, Hoenderop JG. Drug-induced alterations in Mg²⁺ homeostasis. *Clinical science*. 2012;123(1):1-14.
160. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. Expert opinion on drug safety. 2010;9(2):259-73.
161. Duarte CG. Effects of chlorothiazide and amipramizide (MK 870) on the renal excretion of calcium, phosphate and magnesium. *Metabolism*. 1968;17(5):420-9.
162. Eknayan G, Suki WN, Martinez-Maldonado M. Effect of diuretics on urinary excretion of phosphate, calcium, and magnesium in thyroparathyroidectomized dogs. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1970;76(2):257-66.
163. Dai L, Raymond L, Friedman PA, Quamme GA. Mechanisms of amiloride stimulation of Mg²⁺ uptake in immortalized mouse distal convoluted tubule cells. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1997;272(2):F249-F56.
164. Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AW, Loffing J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(6):1651-8.
165. Dai L-J, Ritchie G, Kerstan D, Kang HS, Cole DE, Quamme GA. Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiological reviews*. 2001;81(1):51-84.
166. Vetter T, Lohse MJ. Magnesium and the parathyroid. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2002;11(4):403-10.
167. Rayssiguier Y, Libako P, Nowacki W, Rock E. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation. *Magnesium research*. 2010;23(2):73-80.
168. Khan AM, Lubitz SA, Sullivan LM, Sun JX, Levy D, Vasan RS, et al. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2013;127(1):33-8.

169. Markovits N, Kurnik D, Halkin H, Margalit R, Bialik M, Lomnický Y, et al. Database evaluation of the association between serum magnesium levels and the risk of atrial fibrillation in the community. *International journal of cardiology*. 2016;205:142-6.
170. Whang R, Oei TO, Aikawa JK, Ryan MP, Watanabe A, Chrysant SG, et al. Magnesium and potassium interrelationships experimental and clinical. *Acta Medica Scandinavica*. 1981;209(S647):139-44.



8-EKLER

Ek:1 Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 24.02.2021-5137

T.C.
KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		65 Yaş Üstü Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Magnezyum Seviyelerinin Metabolik Parametrelere Etkisi
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	KURUL ADRESİ	Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Yerleşkesi Tavşanlı Yolu 10. Km KUTAHYA
	TELEFON	(0 274) 260 00 43 / 1139
	FAKS	(0 274) 265 22 85
	E-POSTA	etik_gir.olmayan@ksbu.edu.tr
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Türkan PAŞALI KİLİT
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları AD.
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KSBÜ Tıp Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI VE BÖLÜMÜ	Prof.Dr.Kevser ONBAŞI-Endokrinoloji AD.,KSBÜ Tıp Fakültesi Arş.Grv.Dr.Muhammet Ekrem KARAKAYA (Uzmanlık Tezi)
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Retrospektif Kohort
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/03-12	Tarih: 18.02.2021
	Başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof.Dr.Duygu PERÇİN RENDERS
Etik Kurul Başkanı
Tarih:24.02.2021

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr.Muhammet Ekrem Karakaya' ya ait'65 Yaş Üstü Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Magnezyum Seviyelerinin Metabolik Parametrelere Etkisi' isimli bilimsel tez çalışması, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından **18.02.2021** tarihinde Başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde **etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına** oy birliği ile **2021/03-12 karar numarası** ile onay verilmiştir.