

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI**

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

**İstanbul İli Anadolu Kuzey Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği
Genel Sekreterliği**

**İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği**

Eğitim Sorumlusu: Doç.Dr. Refik DEMİRTUNÇ

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUSUN KRONİK
KOMPLİKASYONLARI İLE HİPOMAGNEZEMİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr.Okan AKYÜZ

(İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ)

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI**

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

**İstanbul İli Anadolu Kuzey Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği
Genel Sekreterliği**

**İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUSUN KRONİK
KOMPLİKASYONLARI İLE HİPOMAGNEZEMİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr.Okan AKYÜZ

Tez Danışmanı: Başasistan Uzm.Dr.Kadir KAYATAŞ
Tez Yardımcı Danışmanı: Doç.Dr.M.Funda TÜRKMEN

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

İSTANBUL 2014

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince büyük destek ve yakınlığını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörüsü ve yardımlarıyla her konuda bizlere yol gösteren, bizi evlatları kadar yakın gören, eğitimimde büyük katkısı olan, klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam, Sayın Doç. Dr. M. Funda Türkmen'e şükranlarımı sunarım.

İyi bir klinisyen ve iyi bir hekim olmam için bilgi ve deneyimlerini paylaşan İdari Eğitim Sorumlusu Doç.Dr. Refik Demirtunç'a, bilgi birikimini ve desteğini bizlerden hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr.Ali Özdemir'e, eğitimime büyük katkıları olan Nefroloji İdari ve Eğitim sorumlusu Prof.Dr.Süheyla Apaydın ve Nefroloji öğretim üyesi Doç. Dr.Gülizar Şahin, nefroloji uzmanları, asistanları ve tüm nefroloji kliniği çalışanlarına, eğitimime büyük katkıları olan Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Emekli Gastroenteroloji klinik şefi Doç.Dr.Ayşe Oya Kudaş Övünç, klinik idari ve eğitim sorumlusu Doç.Dr.Can Gönen, tüm uzman ve asistanlarına, Enfeksiyon Hastalıkları kliniği eğitim sorumlusu Prof.Dr.Serpil Erol, Uzm.Dr.Seyfi Çelik Özyürek, idari sorumlusu Uzm.Dr.Emin Karagül ve enfeksiyon hastalıklarında çalışan asistan arkadaşlarıma, Endokrinoloji eski şefi Doç.Dr.Hülya Iıksu Gözü, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları A.B.D Başkanı Prof.Dr.Erkan Ceylan'a, her alanda bana destek olan, bilgisi, ilgisi ve hekimliği için Kardiyolog Doç.Dr.Murat Biteker'e, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadiyoloji Şefleri'nden Doç.Dr.Cihangir Kaymaz'a, Muş Devlet Hastanesin'de çalışmakta olan meslektaşım Uzm.Dr.Adil Karaca'ya ve nefrolog Uzm.Dr.Murat Gücün'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, bir aile gibi olduğumuz, daima yanımda olduklarını bildiğim tüm sevgili asistan arkadaşlarıma, yardımlarını esirgemeyen tüm hemşire ve sağlık memuru arkadaşlarıma, servisteki işlerin yürütmesinde büyük katkıları olan sekreter ve personelimize teşekkür ederim.

Bana hayatımın her döneminde destek olan, sevgi ve fedakarlıklarını asla esirgemeyen, her zaman yanımda olduklarını hissettiğim canım annem, babam ve ablalara en içten saygı ve sevgilerimi sunarım.

Ve nihayet bu hayatı paylaştığım, tüm zorluklara göğüs gerdiğimiz, mutluluğumuzu paylaştığımız, hayat arkadaşım, can yoldaşım, biricik eşim Özün'e ve biricik oğlum Poyraz'a ve doğacak olan kızımıza en kalbi duygularıyla sevgi ve minnetlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLOLAR LİSTESİ	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
KISALTMALAR LİSTESİ	v-vi
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Diabetes Mellitus	2
2.1.1. Tanım-Tarihçe.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Sınıflandırma.....	3
2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	4
2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	5
2.1.4. Tanı-Tarama.....	6
2.1.5. Diabetes Mellitusta Tedavi.....	8
2.1.5.1. Diyabetik Beslenme Tedavisi.....	9
2.1.5.2. Egzersiz Tedavisi	9
2.1.6. Diabetes Mellitusta Akut Komplikasyonlar	11
2.1.6.1. Diyabetik Ketoasidoz	11
2.1.6.2. Hiperglisemik Hiperozmolar Durum.....	12
2.1.6.3. Hipoglisemi	13
2.1.7. Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları.....	13
2.1.7.1. Diyabetik Retinopati	14
2.1.7.2. Diyabetik Nöropati	14
2.1.7.3. Diyabetik Nefropati.....	15
2.1.7.4. Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalıklar	16
2.1.7.5. Diabetes Mellitus ve Serebrovasküler Hastalıklar	17
2.1.7.6. Diabetes Mellitus ve Periferik Arter Hastalığı	17
2.1.7.7. Diyabetik Ayak Ülserleri.....	18
2.1.7.8. Diabetes Mellitus ve Magnezyum	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	38
KAYNAKLAR	40
ÖZGEÇMİŞ.....	52

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması	3
Tablo 2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	5
Tablo 3. Prediyabet Tanı Kriterleri	6
Tablo 4. Gestasyonel Diabetes Mellitusta 75 gram OGTT Testi	7
Tablo 5. Glisemik Kontrol Hedefleri (EASD-IDF)	8
Tablo 6. Oral Antidiyabetik İlaç Sınıflaması	9
Tablo 7. Ülkemizde Kullanılan İnsülinler ve Etki Süreleri	10
Tablo 8. Diyabetik Ayak Ülserlerinde Wagner Sınıflaması	18
Tablo 9. Magnezyumun Fizyolojik Fonksiyonları	19
Tablo 10. Nippon Tıp Fakültesi İç Hastalıkları nöropatik muayene soruları	25
Tablo 11. Olguların Demografik Özelliklerin Dağılımı	26
Tablo 12. Olguların Diyabet Sürelerinin Dağılımı	31
Tablo 13. Olguların Biyokimyasal Ölçümlerinin Dağılımı	26
Tablo 14. Olguların Tedavilere Göre Dağılımı	27
Tablo 15. Tip 2 Diyabetin Kronik Komplikasyonlarının Olgulara Göre Dağılımı ..	28
Tablo 16. Demografik Özelliklere Göre Magnezyum Düzeylerinin İncelenmesi	29
Tablo 17. Olguların HbA1c, LDL-K, HDL ve TG Parametrelerinin Magnezyum Düzeylerine Göre Değerlendirilmesi	29
Tablo 18. Magnezyum Düzeylerine Göre Tedavi Değerlendirilmesi	30
Tablo 19. Parametrelerin Magnezyum Düzeylerine Göre Değerlendirilmesi	31

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Olguların Almış Oldukları Tedavilere Göre Dağılımı..... 27
- Şekil 2.** Kronik Komplikasyonların Olgulara Göre Dağılımı 28
- Şekil 3.** Olguların Magnezyum Düzeyine Göre Hipertansiyon Görülme Oranları .. 32
- Şekil 4.** Olguların Magnezyum Düzeyine Göre Nöropati Görülme Oranları 32



KISALTMALAR LİSTESİ

DM	: Diabetes Mellitus
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji
IDF	: International Diabetes Federation
EURODIAB-ACE	: Variation and Trends in Incidence of Childhood Diabetes in Europe
NDDG	: National Diabetes Data Group
IDDM	: Insulin Dependent Diabetes Mellitus
NIDDM	: Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus
ADA	: American Diabetes Association
Anti GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru
Anti ICA	: Adacık Hücresi Sitoplazmik Antikorları
IAA	: İnsülin Otoantikörleri
HLA	: Human Lökosit Antijen
HbA1c	: Hemogloblin A1c
IFG	: Impaired Fasting Glucose
IGT	: Impaired Glucose Tolerance
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
DCCT	: The Diabetes Control and Complications Trial
UKPDS	: The United Kingdom Prospective Diabetes Study
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
APG	: Açlık Plazma Glikozu
TPG	: Tokluk Plazma Glikozu
EASD	: European Association for the Study of Diabetes
OAD	: Oral Antidiyabetik İlaçlar
GLP-1	: Glukagon Like Peptide-1
DPP-4 inh.	: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri
NPH	: Nötral Protamin Hagedorn
NPL	: Nötral Protamin Lispro

NPA	: Nötral Protamin Aspart
HCO₃	: Bikarbonat
GFR	: Glomerül Filtrasyon Hızı
LDL	: Low Density Lipoprotein
HDL	: High Density Lipoprotein
TG	: Trigliserid
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
AMP	: Adenozin Monofosfat
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
FFC	: Fluorescence Flow Cytometry
PATENT	: Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması
HDS	: Hypertension in Diabetes Study
CRP	: C-Reaktif Protein
SD	: Standart Deviation

ÖZET

Tip 2 Diyabetes Mellitusun kronik komplikasyonları ile hipomagnezemi arasındaki ilişkinin araştırılması

Amaç: Diyabetes Mellitus (DM), prevalansı tüm dünyada giderek artmakta olan kronik bir hastalıktır. Diyabetin kronik komplikasyonları, diyabetik hastalarda önemli bir morbidite, mortalite ve sağlık maliyeti sebebidir. Magnezyum, vücutta çok sayıda önemli fizyolojik süreçte yer almaktadır. Yapılan birçok çalışmada, diyabetik hastalarda serum magnezyum düzeyleri düşük saptanmış, bu durumun hem mikrovasküler, hem de makrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmada Tip 2 DM'si olup hipomagnezemi yapan ilaç kullanımı olmayan, serum magnezyum düzeyi 1,6 mg/dl'nin altında olan hastalarda Tip 2 DM'nin kronik komplikasyonlarıyla hipomagnezemi düzeyleri ve metabolik değerler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tip 2 DM'si olan ve hipomagnezemi yapan ilaç kullanmayan 103 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar normal serum magnezyumlu ve düşük serum magnezyumlu olarak iki gruba ayrılmıştır. Gruplar yaş, cinsiyet, VKİ, diyabet süresi yönünden eşleştirilmiştir. Daha önceden hipertansiyon tanısı almış hastalar ile yeni hipertansiyon tanısı konmuş olanlar hipertansiyonu mevcut olarak kabul edilmiştir. Tip 2 DM'nin kronik komplikasyonları retinopati, nöropati, diyabetik ayak, koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar var veya yok şeklinde, nefropati ise mikroalbuminüri, normoalbuminüri, makroalbuminüri olarak çalışmaya alınmıştır. HbA1c, LDL-K, TG, HDL-K ve magnezyum değerleri analiz edilmiştir.

Bulgular: Hastalar cinsiyet ve yaş dağılımları bakımından benzer bulunmuştur. Çalışmaya katılan olguların yaşları 28 ile 82 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $55,37 \pm 11,31$ yıldır. Olguların %56,3'ü (n=58) kadın, %43,7'si (n=45) erkektir. Magnezyum düzeylerine göre hipertansiyon görülen olguların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$). Magnezyum düzeyi düşük olan olgularda hipertansiyon görülme oranı magnezyum düzeyi normal olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir. Magnezyum düzeylerine göre nöropati görülen olguların dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$). Magnezyum düzeyi düşük olan olgularda nöropati görülme oranı magnezyum düzeyi normal olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir. Veriler analiz edildiğinde, serum magnezyum seviyeleri ile metabolik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre, Tip 2 DM'si olup nöropatisi olan hastalarda magnezyum anlamlı ölçüde düşük olarak bulunmuştur. Hipertansif bireylerde serum magnezyum düzeyleri daha düşük saptanmıştır. Ancak, magnezyum düzeyi ile diğer metabolik parametreler arası anlamlı ilişki mevcut değildir.

Anahtar Sözcükler: Tip 2 Diabetes Mellitus, hipomagnezemi, diyabetin kronik komplikasyonlar

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), ülkemizde ve tüm dünyada prevalansında görülen artış sebebiyle her geçen gün önemi artan epidemik bir hastalık olarak gözükmektedir. Ülkemizde 1998 yılında diyabet prevalansını araştırmak amacıyla yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP) çalışmasının sonuçlarına göre ülkemizde DM prevalansı %7,2, bozulmuş glikoz toleransı prevalansının %6,7 olduğu saptanmıştır.¹ Ocak 2010–Haziran 2010 tarihleri arasında TURDEP’in tekrarı niteliğinde TURDEP-II çalışması yapılmış, aradan geçen 12 yıl içerisinde ülkemizde erişkin toplumunda DM sıklığı % 13,7’ye ulaşarak yaklaşık iki katına çıkmıştır.² Uluslararası Diyabet Federasyonu’nun (International Diabetes Federation: IDF) 2011 yılı hesaplarına göre mevcut DM’li hasta sayısı 366 milyonken, 2030 yılında bu rakamın 552 milyona çıkması beklenmektedir.³

DM, toplumda bu denli yaygın görülen bir kronik hastalık olarak toplum sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Tüm dünyada 2010 yılında diyabet ve komplikasyonlarının önlenmesi için harcanan paranın 376 milyar dolardan fazla olduğu bildirilmiştir.⁴ Diyabetik hasta popülasyonundaki artışa paralel olarak, diyabetik komplikasyonların sayısında da artış görülmektedir.

Magnezyum, vücutta önemli fizyolojik mekanizmalarda rol oynar ve hastanede yatmakta olan hastaların %7 ila %11’inde eksikliği görülür.^{8,9} Son yıllarda hipomagnezeminin hipertansiyon, tip 2 DM(insülin direnci), metabolik sendrom, aterosklerotik değişiklikler ile olan ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir.^{126,127,128,129} DM, hipomagnezeminin en sık sebeplerinden olup, çeşitli çalışmalarda hastaların %25 ila %39’unda saptanmıştır.^{10,11,12} Hipomagnezeminin, nöropati gelişimi ve anormal platelet aktivitesine neden olarak diyabetik ayak ülserlerine yatkınlığı arttırması muhtemeldir.

Bu çalışmanın amacı, Tip 2 DM’li olup, hipomagnezemi yapan ilaç almayan hastalarda Tip 2 DM’nin kronik komplikasyonları ve metabolik değerleri ile hipomagnezemi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım-Tarihçe

Diabetes Mellitus, insülin sekresyonunda, insülinin etkisinde veya her ikisindeki defektler sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında oluşan bozukluklar ile seyreden heterojen bir grup metabolizma bozukluğudur.¹³ Hastalığın ortak sonucu olan kan şekeri yüksekliği (hiperglisemi), zaman içinde diyabetin kronik komplikasyonları olarak kabul edilen retinopati, nefropati, periferik ve otonom nöropati gibi mikrovasküler düzeydeki problemlerden kaynaklanan sorunlara yol açar. DM, koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler komplikasyonların da daha erken ortaya çıkmasına ve daha agresif seyretmesine neden olmaktadır.

Diyabetin tarihçesi çok eskilere uzanır. Milattan önce 1500 yıllarında Mısır ebers papiruslarında fazla idrar yapılan, idrar yoluyla şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Milattan 200 yıl sonra Cappodocia'lı Areateus hastalığa Diabetes ismini vermiştir.¹³³ 18. yüzyılda William Cullen "Diabetes" kelimesinin yanına, tatlı veya ballı, anlamına gelen "Mellitus"u ekledi. 1815'de Chevreul idrardaki bu şekerin "glikoz" olduğunu açıkladı. 19. yüzyılda Claude-Bernard glikozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etti. 1869'da Paul Langerhans pankreastaki adacık hücrelerini tanımladı. 1889'da Oskar Minkowski deneyleri ile diabetes mellitustan sorumlu organın pankreas olduğunu kanıtladı. 1921 yılında Banting ve Best insulini keşfettiler. 1936'da Kimmelstiel ve Wilson'un "interkapiller glomeruloskleroza" tarif etmeleriyle albüminüri, hipertansiyon ve retinopatiji bir araya getiren "diyabetik nefropati" tablosu tanınmış oldu. 1955'de diyabet tedavisinde oral antidiyabetik ilaç kullanıma girdi (tolbutamid). 1973'de Danimarka'da Nova ve Leo firmaları saflaştırılmış ve antikor oluşturmeyen insulin tiplerini geliştirdiler. Günümüzde "Recombinant DNA" teknolojisi ile tamamen sentez ürünü olan insan insülini üretilmeye başlanmıştır.^{133,134}

2.1.2. Epidemiyoloji

Ülkemizde ve tüm dünyada DM'li hasta sayısının beklenenden daha hızlı artış gösterdiği ve IDF verilerine göre 2030 yılında DM'li hasta sayısının tüm dünyada 552 milyona ulaşacağı öngörülmektedir.³ Epidemi, toplumda bir hastalığın beklenenden daha sık görülmesi durumudur. Son yıllarda DM'li hasta sayısının beklenenden fazla artması diyabet epidemisi kavramını oluşturmuştur.

Tip 1 DM: Genellikle çocuk ve gençlerde ortaya çıkmakta olup, her yıl 78000 çocuğun Tip 1 DM tanısı aldığı bildirilmektedir.¹⁴ EURODIAB-ACE (Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe) çalışmasında, yeni tanı konmuş Tip 1 DM vakalarının % 40'ı 0-14 yaş, % 30'u 15-34 yaş ve geri kalan % 30'u 35 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır.¹⁵ Tip 1 DM insidansı en sık Finlandiya'da iken, Çin, Venezuela, Peru ve Tayland'da insidansı düşüktür.¹⁶

Tip 2 DM: Tüm dünyada tanı konulan diyabet vakalarının %90'dan fazlası Tip 2 DM'dir.¹⁷⁻¹⁸ Hastalar genelde orta ve ileri yaşlarda olup en fazla hasta sayısı 40 ile 59 yaşları arasında görülmektedir.¹⁹ Obezitenin artışı ve azalan fiziksel aktivite sonucu Tip 2 DM görülme yaşı giderek düşmektedir.²⁰

Ülkemizde Diyabet: Ülkemizde DM prevalansını hesaplamaya yönelik 1998 yılında TURDEP ve 2010 yılında TURDEP 2 çalışmaları yapılmış olup, TURDEP 2 çalışmasına göre Türk erişkin toplumunda DM sıklığı %13,7 olarak bulunmuştur.² Bu veri doğrultusunda Türkiye İstatistik Kurumu 2011 yılı nüfus rakamlarına göre hesaplandığında ülkemizde 10 milyon civarında DM'li kişinin yaşadığı tahmin edilmektedir.²¹

2.1.3. Sınıflandırma

DM tanısı ve sınıflamasında ilk kriterler National Diabetes Data Group (NDDG) ve WHO tarafından 1979 yılında konulmuş olup insülin bağımlı diabetes mellitus (Insulin Dependent Diabetes Mellitus: IDDM, Tip 1 DM) ve insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus: NIDDM, Tip 2 DM) olarak ayırt edilmiştir.^{22,23} Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association [ADA]), 1997 yılında yeni sınıflama kriterlerini çıkarmış olup 2004 ve 2008 yıllarında bu sınıflamayı gözden geçirmiştir.²⁴

Tablo 1. Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması

<p>I. Tip 1 Diabetes Mellitus</p> <ul style="list-style-type: none">* İmmün Aracılı* İdiyopatik <p>II. Tip 2 Diabetes Mellitus</p> <p>III. Gestasyonel Diabetes Mellitus</p> <p>IV. Diğer spesifik diyabet tipleri</p> <ul style="list-style-type: none">* β hücresi fonksiyonu genetik defektleri* İnsülin etkisindeki genetik defektler* Pankreasın ekzokrin hastalıkları* Endokrinopatiler* İlaç ve kimyasalların indüklediği* Enfeksiyonlar* İmmün-aracılı diyabetin nadir formları* Bazen diyabetle birlikte görülen genetik sendromlar

2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM, doğumda normal β hücre kitlesine sahip genetik yatkınlığı olan kişilerde zamanla gelişen β hücre kaybı ile izlenen bir durumdur. Bu DM tipinde hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10'u kadarında ise otoimmün olmayan (Tip 1B) β hücre yıkımı vardır.²⁵ Sonuç olarak, hastalarda mutlak insülin eksikliği gelişir. Etiyolojisinde yaş, cinsiyet, etnik köken, çevresel etmenler ve genetik özellikler rol oynamaktadır.²⁶

Tip 1A DM otoimmün seyirli olup, genetik yatkınlık ve çevresel tetikleyicilerin sonucunda glutamik asit dekarboksilaz (anti GAD), adacık hücresi sitoplazmik antikoları (anti ICA) ve insülin otoantikoları (IAA) gibi otoantikolar oluşur.²⁷ Tip 1 DM için major sorumlu gen kromozom 6p'de yer alan human lökosit antijen (HLA) bölgesindedir.²⁵ Tip 1B DM, otoimmünite kanıtı olmaksızın insülin yetmezliği ile seyreden bir Tip 1 DM formudur.²⁷

Genetik olarak yatkın bireylerde çevresel bir etmenin tetikleyici rolü sonrası başlayan β hücre yıkımı, insülin sekresyonunu progresif olarak bozar. β hücre kitlesinin %80'den fazlası yok olana dek diyabet semptomları ortaya çıkmaz. Bu sürecin ilerleme hızı bireyler arasında değişkenlik gösterir.²⁸ Bozulan insülin sekresyonu ile hastalarda polidipsi, poliüri, polifaji, noktüri ve kilo kaybı gibi semptomlar görülür. Hastaların çoğunluğu bir stres ya da enfeksiyon sonucu gelişen ketoasidoz tablosu ile tanı alırlar.²⁶ Tanı sonrası hastaların %10 – %30 gibi bir

kısımında, tedavi sonrası endojen insülin salgısının arttığı ve eksojen insülin ihtiyacının azaldığı veya kalmadığı birkaç haftadan birkaç yıla kadar uzayabilen balayı evresi görülebilir.²⁶ Bu evre, β hücre kitlesinin tümden otoimmün yıkımı ile son bulur.

2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM, günümüzde sıklığı giderek artan ve tüm diyabetik hasta popülasyonunun %90'ından fazlasını oluşturan bir hastalıktır.²⁹ İnsülin direnci ile başlayan hastalık süreci, pankreas β hücrelerinin bu dirence karşı fazla insülin salgılaması sonucu insülin salgılama kapasitesinin yetersiz kalması ve hipergliseminin görülmesi ile devam eder.³⁰ Sıklıkla orta ve ileri yaşlarda görülen Tip 2 DM'nin günümüzde giderek genç popülasyondaki görülme insidansı artmaktadır.³¹ Tip 2 DM, obezite ile yakın ilişkilidir; hastaların %85'i fazla kilolu ya da obezdir.³² Obezite, ailede diyabet öyküsü olması, ileri yaş ve gestasyonel diyabet öyküsü olması Tip 2 DM riskini artırır.

Doymuş yağlardan zengin, yüksek kalorili gıda tüketimi ile sedanter yaşantının Tip 2 DM gelişiminde önemli rolleri mevcuttur. Çin'de yapılan Da Qing çalışmasında bozulmuş glikoz toleransı olan 577 hastada, 6 yıl sonunda diyabet gelişiminde yalnız diyet yapan grupta %31, yalnız egzersiz yapan grupta %46 ve hem egzersiz hem de diyet yapan grupta %42 azalma bulunmuştur.³³

Tip 2 DM hastalarında genetik olarak güçlü bir yatkınlık mevcuttur. Çok sayıda gende bulunan anormallik ve polimorfizm insülin direnci, obezite ve β hücre insülin salgılamasında anormalliğe yol açar.³⁴ Anne ve babanın her ikisinde Tip 2 DM varsa çocuklarda DM ortaya çıkma riski % 40 artar. Tek yumurta ikizlerinde bir ikizde DM mevcudiyetinde diğer ikizde DM ortaya çıkma sıklığı % 70-80 oranındadır.³⁰

Patofizyoloji: Tip 2 DM insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve hepatik glukoz üretiminde artışı kapsayan üç patofizyolojik anormallik ile karakterizedir.³⁰ İnsülin direnci, eksojen ve endojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanır. İnsülinin primer etkisi karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılamak, glukozun kas ve yağ dokusuna alınmasını ve burada enerji kaynağı olarak

kullanılmasını sağlamaktır. İnsülin direnci geliştiğinde bu mekanizmaların sağlıklı işlememesi sonucu kas ve yağ dokusuna alınamayan glikoz (periferik insülin direnci) ve hepatik glikoz çıkışında artış (hepatik insülin direnci) ile hiperglisemi ortaya çıkar. Hiperglisemi kontrol etmek için β hücreleri daha fazla insülin salgılar. Zamanla β hücresi de fonksiyonunu kaybetmeye başlayınca aşikar DM gelişir.³⁵

Obez kişilerde plazma serbest yağ asitleri artar. Artan yağ asitleri iskelet kası ve karaciğerde insülin direncini artırır.³⁶ Obez Tip 2 DM'li hastalarda major defekt insülin direnciyken, obez olmayan Tip 2 DM'lilerde major defekt pankreas β hücrelerinin insülin salınım bozukluğudur.³⁷

2.1.4. Tanı-Tarama

DM tanı kriterleri, 1997 yılında ADA tarafından düzenlenmiştir. Daha sonra 2003 ve 2011 yıllarında yeniden revize edilmiştir.^{38,39,40} (Tablo 2)

Tip 2 diyabet taraması:

- Obez veya kilolu (BMI ≥ 25 kg/m²) ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi kadında >88 cm, erkekte >102 cm) olan kişilerde, 45 yaşından itibaren, 3 yılda bir, tercihen AKG ile diyabet taraması yapılmalıdır.

- Ayrıca BMI ≥ 25 kg/m² olan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırmaları gerekir.

1. Birinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler.
2. Diyabet prevalansı yüksek etnik guruplara mensup kişiler.
3. İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar.
4. Hipertansif bireyler (kan basıncı: KB $\geq 140/90$ mmHg)
5. Dislipidemikler (HDL-kolesterol <35 mg/dl veya trigliserid ≥ 250 mg/dl)
6. Daha önce IFG veya IGF saptanan bireyler.
7. Polikistik over sendromu (PCOS) olan kadınlar.
8. İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrigans) bulunan kişiler.
9. Koroner, periferik veya serebrovasküler hastalığı bulunanlar.
10. Düşük doğum tartılı doğan kişiler.
11. Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler.

12. Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar

13. Şizofreni hastalıkları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler.

Ayrıca tip 2 diyabet riski yüksek çocuk ve adölesanlarda, 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.^{38,39}

Tablo 2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

1. APG ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) 8 saatlik açlık sonrası
2. 75 gram OGTT sonrası 2. Saat plazma glikozu ≥ 200 mg/dl
3. Klasik diyabet semptomları olan ve rastgele plazma glikozu ≥ 200 mg/dl
4. HbA1c \geq % 6,5

HbA1c: Hemoglobin A1c, **APG:** Açlık Plazma Glikozu, **OGTT:** Oral Glikoz Tolerans Testi

ADA, standardizasyon eksikliği ve tanı eşliğindeki belirsizlik nedeni ile HbA1c'nin (Hemoglobin A1c) DM tanısı koyma amaçlı kullanımını uzun yıllar önermemiştir. Son yıllarda prognostik önemine dair kanıtların artması ve standardizasyonda görülen gelişmeler sonucu ADA, HbA1c'yi DM tanı testi olarak kabul etmiştir.³⁹

1997 ve 2003 yıllarında, uluslararası diyabet tanı ve sınıflandırma grubu tarafından normal kan glikozundan yüksek, ancak diyabet tanı kriterleri değerlerine ulaşmayan ara gruplar tanımlanmıştır. Daha önceden sınırda diyabet olarak adlandırılan bozulmuş açlık glikozu (Impaired Fasting Glucose-IFG) ve bozulmuş glikoz toleransı (Impaired Glucose Tolerance-IGT) artık prediyabet olarak adlandırılmıştır.⁴⁰ (Tablo 3). IFG ve IGT olan kişiler yüksek DM riski taşırlar. IGT ve IFG, her ikisi de artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir.³⁸ Ancak tüm prediyabetli kişilerde DM gelişmez. Bu kişilerde uygulanan yaşam biçimi değişiklikleri ile Tip 2 DM gelişimi engellenebilir veya geciktirilebilir.³⁴

Tablo 3. Prediyabet Tanı Kriterleri

	Açlık Plazma Glikozu	OGTT 2.saat (75 gram glikoz)	HbA1c
IFG	100-125 mg/dL (5,6-6,9mmol/L)	<140 mg/Dl (7,8 mmol/L)	< %5,7
IGT	< 100 mg/dL (< 5,6 mmol/L)	140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L)	% 5,7 - % 6,4

2.1.4.1. Gestasyonel Diabetes Mellitusta Tanı

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), kadınlarda gebelik sırasında ortaya çıkan veya ilk defa gebelikte tanı konulan bozulmuş glikoz toleransını tanımlar. GDM, çoğunlukla gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde ortaya çıkar.³⁸ Hamilelik öncesi diyabeti olan kadınlar GDM olarak tanımlanmaz.

Gebelere risk faktörleri varlığında (ailede diyabet öyküsü, yaş >35, obezite, önceki gebeliğinde diyabet öyküsü, makrozomik bebek doğurma öyküsü, tekrarlayan düşük, hiperglisemiye neden olabilecek ilaç kullanımı) ilk muayenede rastgele plazma glikozu, açlık plazma glikozu veya HbA1c bakılır. Risk faktörleri yoksa, gebeliğin 24-28. haftalarında 75 gram oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılır (Tablo 4). Eşik değeri aşan bir veya daha fazla değer GDM olarak kabul edilir.⁴¹

Tablo 4. Gestasyonel Diabetes Mellitusta 75 gram OGTT Testi

a) Açlık Plazma Glikozu > 92 mg/dl (5,1 mmol/L)
b) 1. Saat Plazma Glikozu > 180 mg/dl (10 mmol/L)
c) 2. Saat Plazma Glikozu > 153 mg/dl (8,5 mmol/L)

2.1.5. Diabetes Mellitusta Tedavi

Diyabet tedavisinde, kan şekeri ayarlamasını sağlayarak, komplikasyonların gelişimini önlemek, gelişmiş komplikasyonların seyrini yavaşlatmak, yaşam kalitesi ve süresini arttırmak amaçlanır.⁴²

Diyabet hastalarına yaklaşımı belirlemede, Tip 1 DM'li hastalarda yapılan "The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)" ve Tip 2 DM'li hastalarda yapılan "The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)" çalışmaları önemli bir yere sahiptir. Her iki çalışmada da, intensif diyabet tedavisinin diyabete bağlı komplikasyonları önlemedeki önemi gösterilmiştir. UKPDS çalışmasında, HbA1c'deki her %1 azalma ile mikrovasküler komplikasyonlarda %37, diyabetle ilişkili ölümlerde %21, fatal ve nonfatal miyokard infarktüsü (Mİ) riskinde %14 azalma görülmüştür.⁴³

Hastalığın tedavisinde diyabetik beslenme, egzersiz, diyabet eğitimi ve medikal tedavi yer almaktadır.⁴²

2.1.5.1. Diyabetik Beslenme Tedavisi

Kan şekeri kontrolü sağlanırken hastaya yaşam tarzına, kalori ihtiyacına ve yaşına uygun olarak ayarlanmış beslenme tedavisinin verilmesi önemlidir. Diyabetli kişilerle sağlıklı kişilerin besinlere olan gereksinimi aynı olup %50 kompleks karbonhidrat, %30 doymuş yağ ve %20 proteinden oluşan diyet önerilmektedir.⁴⁴

2.1.5.2. Egzersiz Tedavisi

Düzenli olarak yapılan egzersiz viseral yağ kitlesini ve kiloyu azaltarak insülin direncini azaltır. Bu durum kan şekeri, lipit düzeyleri ve kan basıncında düşmeye neden olarak kardiyovasküler hastalık riskini azaltır.⁴⁵

DM tedavisinde diyabetik beslenme ve egzersiz tedavileri ile beraber sıklıkla medikal tedavi gereksinimi duyulmaktadır. Tedavide amaç glisemik kontrolü sağlayarak açlık plazma glikozu (APG), tokluk plazma glikozu (TPG) ve HbA1c'yi istenen düzeylerde tutmaktır. Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (EASD) ve IDF önerilerine göre APG <110 mg/dl, TPG < 145 mg/dl ve HbA1C < % 6,5 olmalıdır.⁴⁶ (Tablo 5)

Tablo 5. Glisemik Kontrol Hedefleri (EASD-IDF)

	İyi	Sınırdaki	Kötü
APG	79-110 mg/dl	111-144 mg/dl	>140 mg/dl
TPG	79-144 mg/dl	145-180 mg/dl	>180 mg/dl
HbA1c	% <6,5	% 6,5-7,5	% >7,5

2.1.5.3. Diabetes Mellitusta Medikal Tedavi

DM tedavisinde, endojen insülin salınımını ve hedef hücrelere etkisini düzenleyen ya da barsaktan glikoz emilimini yavaşlatan oral antidiyabetik ilaçlar ile eksojen insülin tedavisi kullanılmaktadır.⁴⁷ Tip 1 DM tedavisinde yalnız insülin tedavisi kullanılırken, Tip 2 DM tedavisinde insülin tedavisinin dışında oral antidiyabetik ilaçlar (OAD) da kullanılabilir.

Oral antidiyabetik ilaçların etki mekanizmaları ve sınıflaması Tablo 6'da verilmiştir.⁴⁸

Tablo 6. Oral Antidiyabetik İlaç Sınıflaması

1. İnsülin Sekresyonunu Artıranlar
Sülfonilüreler
A. 1. Jenerasyon Sülfonilüreler
<ul style="list-style-type: none">• Tolbutamid• Asetohegzamid• Tolazamid• Klorpropamid
B. 2. Jenerasyon Sülfonilüreler
<ul style="list-style-type: none">• Glipizid• Glibenklamid (gliburid)• Glimepirid• Gilklazid• Meglitinidler (Glinidler)• Repaglinid• Nateglinid
2. İnsülin Rezistansını Azaltan veya İnsülin Sensitivitesini Artıranlar
Biguanidler
<ul style="list-style-type: none">• Metformin
Tiyazolidinedionlar
<ul style="list-style-type: none">• Rosiglitazon• Pioglitazon
3. Karbonhidrat Absorbsiyonunu Azaltanlar (Alfa Glukozidaz İnhibitörleri)
<ul style="list-style-type: none">• Akarboz• Vogliboz• Miglitol
4. Yeni ilaçlar
İnsülin sekresyonunu artıran, glukagon seviyesini düşürenler
<ul style="list-style-type: none">• GLP-1 analogu<ul style="list-style-type: none">-Eksenatid• DPP-4 inhibitörleri<ul style="list-style-type: none">-Sitagliptin-Vildagliptin-Saxagliptin

GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1, **DPP-4 inhibitörleri:** Dipeptidyl peptidase-4 inhibitörleri

Tip 2 DM tedavisinde, β hücre rezervi yeterli olduğu düşünülen hastalara, kontrendikasyon mevcut değilse, oral antidiyabetik tedavi verilir. Farklı gruplardan oral antidiyabetik ilaçlar kombine olarak kullanılabilir. Patogenezinde insülin direncinin önemli yer tutmasından dolayı Tip 2 DM tedavisinde metformin, kontrendikasyon olmadığı sürece tedavide ilk sırada tercih edilmelidir.⁴⁹

Tip 1 DM hastalarında, gebelerde ve oral antidiyabetik tedavi ile kan şekeri ayarlaması sağlanamayan, endojen insülin sekresyonu yetersiz Tip 2 DM hastalarında insülin tedavisi kullanılmaktadır.

Fizyolojik olarak insülin salınımı, bazal ve gıda alımı ile uyarılan fazlardan oluşmaktadır. Gıda alımı olmaksızın insülin salınımı bazal olarak sürmekte iken, gıda alımı ile 5-7 dakika içerisinde hızlı insülin salınımı (birinci faz) görülür. Birinci faz sonunda, daha uzun etkili bir ikinci insülin salınım fazı görülür.⁵⁰

Günümüzde insülin tedavileri, fizyolojik salınım fazlarını taklit etmek üzere geliştirilmiş olup, kısa, orta ve uzun etkili türleri mevcuttur. Tablo 7’de ülkemizde kullanılan insülin türleri ve etki süreleri verilmiştir.

Tablo 7. Ülkemizde Kullanılan İnsülinler ve Etki Süreleri

	İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Maksimum etki	Etki süresi
Çok kısa etkili analoglar	Lispro Aspart Glulisin	15 dk	1-2 st	3-5 st
Kısa etkili insan insülinler	Regüler insan	15-30 dk	1-3 st	5-7 st
Orta etkili insan insülinler	NPH	1-4 st	4-10 st	10-18 st
Uzun etkili analoglar	Glarjin Detemir	1-2 st 1-2 st	6 st 6-8 st	24 st 20-24 st
Bifazik karışım insülinler	Lispro+NPL Aspart+NPA Regüler+NPH	15 dk 10-20 dk 15-30 dk	2 st 1-4 st 4-10 st	24 st 24 st 10-18 st

NPH: Nötral Protamin Hagedorn, **NPL:** Nötral Protamin Lispro, **NPA:** Nötral Protamin Aspart.

Tip 1 DM’de daha yaygın olmak üzere, yeterli glisemik kontrol sağlanamayan veya esnek yaşam koşulları olan hastalarda, insülin pompa tedavisi günümüz şartlarında fizyolojik insülin salınımına en yakın yöntem olarak bulunmaktadır.⁵¹

2.1.6. Diabetes Mellitusta Akut Komplikasyonlar

Diyabetin akut komplikasyonları, hayatı tehdit etmesi sebebiyle acil tedavisi gereken durumlardır. Diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar durum ve hipoglisemi diyabetin akut komplikasyonlarıdır.

2.1.6.1. Diyabetik Ketoasidoz

Sıklıkla Tip 1 DM hastalarında görülmekle beraber Tip 2 DM’de de görülebilir. Enfeksiyon, travma, ameliyat geçirme, Mİ gibi tetikleyici etki gösteren

durumlarda çoğunlukla insülin eksikliği sonucu görülür.^{52,53} İnsülin eksikliği sonucu glikojenoliz, glikoneogenez ve lipoliz aktive olur. Glikoneogenez ve glikojenoliz sonucu glikoz üretiminde artış görülür ancak insülin eksikliğinden dolayı glikoz hücre içine alınıp kullanılamaz ve hiperglisemi oluşur. Lipoliz sonucu kanda serbest yağ asitleri artar ve bunlar karaciğerde yağ asidi oksidasyonu ile keton cisimlerine dönüşür. Oluşan keton cisimleri, azalmış bikarbonat depoları yüzünden nötralize edilemez ve metabolik asidoz gelişir. Hiperglisemi ve hiperketoneminin etkisi ile osmotik diürez uyarılır, sonuç olarak dehidratasyon ortaya çıkar.⁵³

Hastalarda plazma glikozu >250 mg/dL'dir. Kan gazında pH <7,30, serum bikarbonat (HCO_3) \leq 15 mEq/L ve anyon açığı artmıştır (genellikle >12). Kanda ve idrarda keton pozitif olarak saptanır. Hastaların serum osmolalitesi genellikle yüksek olmakla birlikte, 320 mOsm/L'yi geçmez.⁵⁴

Hastalarda sıklıkla bulantı, kusma, karın ağrısı, sık ve derin soluma, çok su içme, sık idrara çıkma ve yorgunluk görülür.⁵³ Tabloya bilinç bozukluğu da eklenirse, diyabetik ketoasidotik koma denir.⁴⁸ Diyabetik ketoasidoz insidansı % 5 - %8 arasındadır. Diyabetik ketoasidoz mortalitesi, gelişmiş ülkelerde % 5, gelişmekte olan ülkelerde % 7- %15 arasındadır.⁵⁶

Diyabetik ketoasidoz tedavisinde, hızlıca sıvı replasmanı ile insülin infüzyon tedavisi başlanması gereklidir. Elektrolit ve kan şekeri izlemi ile tedavi planı ayarlanır. Ketoasidozu presipite eden altta yatan durum, mümkünse ortadan kaldırılmalıdır.⁵⁶

2.1.6.2. Hiperglisemik Hiperozmolar Durum

Sıklıkla Tip 2 DM hastalarında görülen bu durumda, az miktarda bulunan insülin glikozun hücre içine girmesine yeterli değilken, lipolizi baskılar ve keton cisimlerinin oluşmasını engeller. Sonuç olarak hiperglisemi (glikoz \geq 600 mg/dL) gelişir.

Normal serum osmolaritesi 290 ± 5 mOsm/L olup şu formül ile hesaplanabilir:

$$\text{Serum osmolaritesi} = 2[\text{Na}^+(\text{meq/L}) + \text{K}^+(\text{meq/L})] + \frac{\text{Plazma glikozu (mg/dL)}}{18} + \frac{\text{BUN (mg/dL)}}{2.8}$$

2.8

Artan serum glikoz seviyesi, serum osmolaritesini artırır; hiperosmolarite (osm \geq 320 mOsm/kg) ve dehidratasyon gelişir. Kan pH'sı 7.3'ün ve serum

bikarbonat'ı 15 meq/L'nin üzerindedir.⁵⁷Bu hastalarda görülen dehidratasyon genellikle ketoasidoza oranla daha ciddi seviyelerdedir. Ortalama 100 – 150 ml/kg kadar sıvı açığı görülebilmektedir.⁵² Tedavi ketoasidoz tedavisine benzer olup sıvı elektrolit açığının kapatılması ve insülin eksikliğinin giderilmesi ile yapılır.⁵⁴⁻⁵⁷

2.1.6.3. Hipoglisemi

Plazma glikoz ölçümü 55 mg/dl (3 mmol/L) altında ise hipoglisemi varlığı mevcuttur.⁵⁸ Hipoglisemi kendisini halsizlik, titreme, iritabilite, sinirlilik, baş ağrısı, terleme ve çarpıntı gibi adrenerjik belirtilerle gösterebileceği gibi; bulanık görme, parestezi, güçsüzlük, konfüzyon, kulak çınlaması, koordinasyon bozukluğu, mental bozukluk, geçici hemipleji, geçici afazi, kas kontraksiyonları ve koma gibi nöroglikopenik belirtilerle de gösterebilir.⁵⁸

DM hastalarında hipoglisemi, insülin veya oral antidiyabetik ilaçların fazla dozda alınması, oral alımın azalması, uzun süreli açlık, artmış aktivite ve alkol alımı durumlarında görülmektedir.⁵⁹

Hipoglisemi, hayatı tehdit eden bir durum olduğundan, kaçınılması ve acil tedavisi gereklidir. Hastanın şuur durumuna bağlı olarak, oral veya intravenöz glikoz tedavisi uygulanır. Uygun hastalara glukagon tedavisi de uygulanabilir.

2.1.7. Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları

DM'nin kronik komplikasyonları, vücudun hiperglisemiye maruziyeti sonucu zaman içerisinde gelişir. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır:

Mikrovasküler komplikasyonlar: Küçük kan damarlarındaki prekapiller bazal membranların kalınlaşması sonucu gelişir.

- a) Diyabetik Retinopati
- b) Diyabetik Nöropati
- c) Diyabetik Nefropati

Makrovasküler komplikasyonlar: Hızlanmış ateroskleroz sonucu gelişir.

- a)Kardiyovasküler Hastalıklar
- b)Serebrovasküler Hastalıklar
- c)Periferik Arter Hastalığı

2.1.7.1. Diyabetik Retinopati

DM'a ikincil gelişen görme kaybının en sık sebebi olup, retinal damarları etkileyen bir mikroanjyopatidir.⁶⁰ Hiperglisemi sonucu aktive olan poliol yolağında, glikoz aldoz redüktaz enzimi aracılığı ile aşırı sortbitol birikimi oluşur. Bu durum, retinal damarlarda mikroanevrizmalar, oklüzyonlar ve hipoksiye neden olur.^{60,61} Gelişen hipoksi, retinada yeni damar oluşumunu aktive eder.⁶¹ Tip 1 DM'de tanı anından 5 yıl sonra başlanarak, Tip 2 DM'de ise tanı anından itibaren yıllık retinopati taraması önerilmektedir.⁶²

2.1.7.2. Diyabetik Nöropati

Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, hiperglisemi, endonöral hipoksi, oksidatif stres ve poliol yolak aktivasyonu etyopatogeneizde rol alır. Hiperglisemi süresi ve derecesi nöropati şiddeti ile ilişkilidir.⁶³

Diyabetik Kranial Nöropatiler: Nadir olarak görülür, genellikle 3, 4 ve 6. kranial sinirler tutulur.⁶⁴

Diyabetik Otonom Nöropati: Organ tutulumuna göre sınıflandırılır. Vagal sinir etkilenmesi sonucu, istirahat taşikardisi ve ortostatik hipotansiyon ile görülen kardiyak otonom nöropati, ileri dönemde sempatik sistemin tutulumuna bağlı kalp hızında azalma ve ağrısız miyokard iskemisine sebep olabilir.⁶⁵ Vagal sinir etkilenmesinin bir başka sonucu olarak gelişen mide boşalması gecikmesi, diyabetik gastroparezi olarak tanımlanır. Diyabetik gastroparezi, gastrointestinal otonom nöropati olarak görülmektedir ve tedavisinde gastrik motiliteyi hızlandıran metoklopropamid, domperidon gibi ilaçlar kullanılabilir.⁶⁵ Erektile disfonksiyon, retrograd ejakülasyon ve diyabetik sistopati genitoüriner otonom nöropati içerisinde sayılabilir.⁶⁵

Periferik Diyabetik Nöropati: En sık görülen diyabetik nöropati tipidir. Tip 2 DM'de, tanı esnasında %10-%18 oranında sinir hasarına ait bulgulara rastlanabilir.⁶⁶ Tip 1 DM hastaları tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 DM hastaları tanıdan itibaren yıllık nöropati açısından mutlaka taranmalıdır.⁶⁷ Klinikte vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma, ataksik yürüyüş, kas güçsüzlüğü, tendon reflekslerinde azalma, sıcak-soğuk ısı duyusu ve ağrı duyusu kaybı gelişir. El ve ayaklarda,

distalden proksimale ilerleyen, eldiven-çorap tarzında duyu kaybı vardır. Hipersensitivite, yüzeysel yanma, özellikle geceleri artan zonklayıcı tarzda ağrı yakınmaları olabilir. Hastalarda ayak ülserleri, enfeksiyonlar, nöro-osteo-artropati (charkot ayağı) gelişebilir. Tedavi iyi glisemik kontrol, ayak bakımı ve ağrı kontrolünü içerir. Ağrılı nöropatilerde, tedaviye non-spesifik ağrı kesiciler ile başlanır, yanıt alınamayan hastalarda spesifik ağrı tedavisine geçilir. Antidepresan ilaçlar (duloksetin, amitriptilin), antikonvülzan ilaçlar (pregabalin, gabapentin), alfa-lipoik asit, opioid ve opioid benzeri ilaçlar ağrılı diyabetik nöropati tedavisinde kullanılabilir.⁶⁶

2.1.7.3. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati, DM'nin en ciddi komplikasyonlarından biri olup, son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir.^{68, 69} Diyabetik nefropati tanısı için, 3-6 ay içinde, en az iki idrar ölçümünde, kalıcı albüminürinin (>300 mg/24 saat) gösterilmesi gerekir.⁶⁸ Etiyolojisinde hiperglisemi, hipertansiyon, diyabet süresi, sigara içilmesi, diyetdeki protein miktarı, hiperkolesterolemi ve genetik faktörler yer alır.⁶⁹ Tip 1 DM'li hastaların tanısından 20 yıl sonra, % 30-40 oranında nefropati gelişebilmekte ve bu hastalar 10 yıl içerisinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemektedir.⁷⁰ Tip 2 DM'li hastalarda, diyabetik nefropati prevalansı tanı esnasında % 5-10, tanıdan 20 yıl sonra % 25-60 civarındadır.⁷¹ Diyabetik nefropati taraması Tip 1 DM'de tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 DM 'de tanıyla beraber başlanmalı ve her yıl düzenli olarak yapılmalıdır. Tarama için idrarda mikroalbumiüri ile birlikte glomerül filtrasyon hızı (GFR) hesaplanmalıdır.

GFR, Cockroft-Gault formülü ile hesaplanabilir.

Cockroft-Gault formülü:

$$GFR = [(140 - \text{yaş}) \times \text{Ağırlık(kg)}] / [\text{serum kreatinin(mg/dl)} \times 72]$$

Kadınlarda 0,85 ile çarpılır.

Diyabetik nefropatide klinik evreleme

Evre 1 (Hiperfiltrasyon/Hipertrofi dönemi): Diyabetik nefropatinin erken evresidir. Hiperglisemiye bağlı afferent arteriyollerde dilatasyon, efferent arteriyollerde vazokonstrüksiyon gelişir ve glomerül içi hidrostatik basınç yükselir.

Bu durum GFR'da artışa neden olur. Glomeruler hipertrofi ve böbrek boyutlarında % 20'ye varan artış olur. GFR'deki artışa paralel olarak idrarda albumin atılımı artar. İnsülin tedavisi ile GFR ve albuminüride düzelme gözlenir.⁷⁰

Evre 2 (Normofiltrasyon dönemi): DM tanısından 2-5 yıl sonrasını kapsar. Arteriyel kan basıncı normaldir. GFR genellikle normaldir. Sıkı kan şekeri kontrolü ile 5-15 yıl kadar sürebilir.⁷⁰

Evre 3 (Mikroalbuminüri dönemi): DM tanısından 5-15 yıl sonra görülür. Üriner albumin atılımı 30-300 mg/gün'dür. Arteriyel kan basıncı artmaya başlamıştır. GFR normal ya da yüksektir.⁷⁰

Evre 4 (Belirgin nefropati dönemi): DM tanısından 10-25 yıl sonra görülür. Proteinüri kalıcıdır ve 500 mg/gün'den fazladır. Renal kan akımında azalma olur ve GFR'de yıllık 10-12 ml/dk düşüş gözlenir. Kan basıncı yüksekliği GFR'deki düşüş ile ilişkilidir.⁷⁰

Evre 5 (Son dönem böbrek yetersizliği): DM tanısından 15-30 yıl sonra gelişir. Arteriyel kan basıncı yüksektir. GFR <20 ml/dk'dır.⁷⁰

Diyabetik nefropati tedavisiglisemi kontrolü, hipertansiyon tedavisi, dislipidemi tedavisi, diyetteki protein yükünün azaltılması, sigaranın bırakılması ve son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş hastalarda renal replasman tedavisini içerir.⁷⁰

2.1.7.4. Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalıklar

DM, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olup, prognozu kötü yönde etkileyerek mortaliteyi artırır.⁷⁰ Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar sonucu mortalite, diyabetik olmayan hastalara göre kadınlarda 4, erkeklerde 2 kat daha fazladır.⁷²

DM, kalp yetersizliği açısından da bağımsız bir risk faktörüdür ve mortaliteyi artırır.⁷³ Kalp yetersizliği patogeneğinde, sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonunun etkili olduğu gösterilmiştir. DM'de insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi nedeniyle sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin sistemi aktive olur.⁷⁴

DM'nin kardiyovasküler hastalıkların oluşumu ve progresyonu için önemli bir risk faktörü olması sebebiyle, 15 yıldan fazla diyabeti olan 40 yaş üstü kişiler kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli kabul edilmelidir.⁷⁵

Vasküler sistemin uzun süreli hiperglisemiye maruziyeti sonucu, serbest oksijen radikalleri artarak oksidatif strese neden olur. Bu durum endotelin, anjiyotensin II ve trombotik faktörlerin artışına yol açar. Hiperglisemiye bağlı gelişen ileri glikozilasyon ürünleri endotel hasarını daha da artırır. Endotel hasarı, nitrik oksit'in yapımının azalmasına neden olur. Enflamatuvar sitokinlerin etkisi ile endotel altına monosit göçü olur. Bu makrofajlar, endotel altında biriken küçük dens low density lipoprotein (LDL) partiküllerini fagosite ederek ateroskleroza neden olur. DM'li hastalarda, aterosklerozun hızlanması ve tromboza eğilim, aterom plağının yırtılmasına yol açarak kardiyovasküler hastalık riskini artırır.⁷⁶

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için, yaşam tarzı değişiklikleri (sigaranın bırakılması, optimal kiloya ulaşılması, düzenli fiziksel aktivite), optimal kan basıncı kontrolü (arteryel tansiyon < 130/80 mmHg) ve glisemik kontrol (HbA1c<%7) sağlanmalıdır.⁷⁷ Diyabetli hastalarda lipid bozuklukları daha agresif tedavi edilmelidir. LDL-kolesterol <100 mg/dL (Kardiyovasküler hastalık gelişmişse <70mg/dL), Yüksek dansiteli Lipoprotein (High-Density Lipoprotein: HDL) kolesterol kadınlarda > 50 mg/dL, erkeklerde > 40 mg/dL ve trigliserid (TG) düzeyi < 150 mg/dL olacak şekilde tedavi edilmelidir.⁷⁸

Kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli diyabetik hastalar, vasküler koruma için Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri grubu antihipertansif ilaçlar kullanılmalıdır.⁷⁸

2.1.7.5. Diabetes Mellitus ve Serebrovasküler Hastalıklar

DM, serebrovasküler hastalıkların risk faktörleri arasında, hipertansiyondan sonra en sık karşılaşılan risk faktörlerinden birisidir.⁷⁹ DM'nin rol aldığı aterosklerotik sürecin hızlanması, trombosit kümelenme eğiliminin artışı ve hem hiperglisemi hem de hipogliseminin serebral fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi serebrovasküler hastalıkların gelişimine zemin hazırlamaktadır.⁸⁰

2.1.7.6. Diabetes Mellitus ve Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığı (PAH), aterosklerozun etkisi ile alt ekstremitelerdeki arteriyel kan damarların tıkanması sonucu gelişir. Alt ekstremitelerin arteriyel darlığına bağlı olarak hastalarda aralıklı klaudikasyon ve çoğunlukla ayak ülseri ya da

gangreni olur. Egzersizle artan ve istirahat ile azalan ağrı görülür.⁸¹ Yaş artıkça insidansı artar. PAH'da erkek ve kadınlar aynı risk altındadır. PAH'da koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık prevalansı belirgin olarak artmıştır.⁸² DM'li hastalarda HbA1c'deki her % 1'lik artış, PAH gelişimini % 28 artırır.

Hipertansiyon varlığında, sigara içiminde ve LDL kolesterol yüksekliğinde PAH riski artmaktadır.^{81,82}

PAH ilerlemesini önlemek için, kan şekeri regülasyonu, sigaranın bırakılması, arteriyel tansiyonun regülasyonu ve mevcutsa hiperlipidemi tedavisi gerekir. Medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda, anjiyografik girişimler ve cerrahi müdahaleler yapılabilir.⁸¹

2.1.7.7.Diyabetik Ayak Ülserleri

Diyabetik ayak ülseri, diyabetli bireylerin yaşamları boyunca %12-25 oranında karşılaştıkları ve morbidite, bozulmuş yaşam kalitesi, yüksek tedavi maliyetleri ile giden bir komplikasyondur.⁸³ Gelişiminde, diyabetik nöropati, periferik vasküler hastalık ve enfeksiyon ana etyolojik faktörlerdir.⁸⁴ Biyomekanik anormallikler, eklem hareket kısıtlılıkları ve minör travmalar sonucu başlayan bir enfeksiyon, uygun tedavi edilemezse doku nekrozu ve osteomyelite ilerler.

Diyabetik ayak ülserleri, erkeklerde ve 60 yaş üstü hastalarda daha yaygın görülmektedir.⁸⁴ İnsidansının, popülasyona ve araştırma metoduna bağlı değişimle birlikte, %1,93 ile %5,8 arasında olduğu gösterilmiştir.^{5,85} Diyabetik ayak ülseri oluşumunda esas sorumlu faktör nöropatidir. Nöropati, 8 - 18 kat daha yüksek ülserasyon riski ve 2 - 15 kat daha yüksek amputasyon riski ile ilişkilidir.⁸⁵

Duyusal nöropatide görülen duyu kaybı, yeni başlayan veya mevcut olan ülserasyonun fark edilememesine neden olur.⁸⁶ Motor nöropati gelişmesi ise ayağın kaslarında paralizasyonu ve atrofiye neden olur.⁸⁷ Ayağın değişen kas mekaniği ve yapısal değişiklikleri sonucu fazla yük binen bölgelerde reaktif cilt kalınlaşması (kallus) gelişir. Kallus, cilt ve subkutan dokuda yıkıma neden olur.⁸⁶ Otonom nöropatide görülen ter ve yağ bezlerinin fonksiyon kaybı sonucu cilt kurur ve fissürler oluşur.⁸⁷ Oluşan bu fissürler, enfeksiyona yatkınlığı artırır.

Diyabetik hastalarda artmış oranda görülen periferik ateroskleroz, popliteal damar distalinde, tibial ve peroneal damarlarda segmental tutulumlar şeklinde

kendini gösterir.⁸⁷ Diyabetik hastalar, perfüzyonu azalmış bu bölgelerde daha fakir kollateral dolaşıma sahip olma eğilimindedir.⁸⁴ Yeterli perfüzyona sahip olmayan ayaklarda ülser gelişimi kolay ve iyileşmesi gecikmiştir. İyileşmeyen ayak ülserlerinin yaklaşık %60'ı iskemi ile komplikedir.⁸⁴ Ayakta iskemi, mikrovasküler hastalıktan kaynaklanan bazal membran kalınlaşması, kapiler duvar kırılabilirliği, anormal endotel fonksiyonu ve vazomotor nöropatiye bağlı olarak da gelişir.⁸⁶

İskeminin baskın olduğu ülserleri, nöropatik ülserlerden ayırt etmek önemlidir; çünkü nöropatik ülserlerde ana tedavi cerrahi değildir. Bu amaçla hastalara duyu testleri, ayak nabızlarının palpasyonu ve renkli doppler ultrasonografi işlemleri uygulanmalıdır. Bu testler sonucunda iskemi düşünülen hastalar, vasküler cerrah tarafından değerlendirilmeli ve gerektiğinde manyetik rezonans anjiyografisi gibi ileri tetkikler istenmelidir.⁸³

Ayak enfeksiyonları, diyabetik ayak ülserlerinin %35 - %50'sine eşlik etmektedir.⁸⁸ Enfeksiyon, ayak ülserlerinde amputasyon açısından önemli bir risk faktörüdür.⁸⁸ Diyabetle oluşan hiperglisemi, hastalarda nötrofillerin kemotaksis ve fagositoz gibi fonksiyonlarını bozarak enfeksiyon gelişimine zemin hazırlar.⁸⁴ Gelişen enfeksiyonsa, diyabetik kontrolü bozarak hiperglisemiye sebep olur ve enfeksiyonun ilerlemesini kolaylaştırır.

Diyabetik ayak ülserlerine enfeksiyonun eşlik ettiğine, pürülan sekresyon veya inflamasyonun bulgularının (eritem, ısı artışı, ağrı, endurasyon) en az ikisinin varlığı ile karar verilir. Çoğu zaman, hastalarda ateş ya da lökositoz görülmez ancak eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif protein gibi belirteçlerde artış saptanması önemlidir.⁸³

Enfeksiyona sebep olan önemli patojenler aerobik gram pozitif koklardır (özellikle S. Aureus). Kronik enfeksiyonu olan hastalarda ise, aerobik gram negatif basillerle beraber bu gram pozitif koklar, polimikrobiyal miks enfeksiyon yaparlar. Zorunlu anaeroblarsa, iskemik ve gangrene ayakta enfeksiyona neden olabilir.⁸³

Diyabetik ayak ülserlerinin sınıflamasında en çok kabul gören sınıflama Wagner sınıflaması olup, ülser derinliği, osteomyelit ve gangren varlığını değerlendirerek derecelendirme yapar.⁸⁹ Tablo 8'de Wagner sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 8. Diyabetik Ayak Ülserlerinde Wagner Sınıflaması

Evre 0	Sağlam deri, ülser yok ancak yüksek riskli ayak
Evre 1	Derin dokulara yayılımı olmayan yüzeysel ülser
Evre 2	Derin ülser; tendon ve ligamanlara penetre, kemik sağlam
Evre 3	Apse ve/veya osteomyeliti içeren derin ülser
Evre 4	Parmakları veya metatarsı tutan gangren
Evre 5	Amputasyon gerektiren topuk veya ayağın bütünü tutan gangren

Diyabetik ayak ülseri tedavisinde, istirahat, ayak elevasyonu, sıkı glisemik kontrol, yara bakımı ve ülserasyon alanındaki ölü dokuların temizlenmesi amaçlı debridman önemlidir.⁹⁰ Yara enfekte ise antibiyoterapi, iskemik ise anjioplasti veya by-pass uygulanmalıdır. Uygun hastalarda hiperbarik oksijen tedavisinin, doku oksijenizasyonunu arttırarak, iyileşmeyi hızlandırdığı bilinmektedir.⁹¹ Evre 4 ve 5 ayak ülserlerinde, sıklıkla amputasyon ihtiyacı olmaktadır.⁹⁰

2.1.7.8. Diabetes Mellitus ve Magnezyum

Magnezyum vücutta önemli fizyolojik mekanizmalarda rol oynar ve hastanede yatmakta olan hastaların %7 ila %11'inde eksikliği görülür.^{8,9} Sağlıklı bir erişkinde yaklaşık 22-26 gr kadar magnezyum bulunur. Magnezyum insan vücudunda en yaygın dördüncü, intrasellüler alanda potasyumdan sonra ikinci en önemli katyondur. Bunun %60 kadarı kemiklerde depolanıp serum konsantrasyonunu dengelemeye yardımcı olur, %20 kadarı iskelet kaslarında, %19 kadarı diğer yumuşak dokularda ve %1'den azı ekstrasellüler sıvıda bulunur.⁸ Normal erişkinde, total serum magnezyum düzeyi sınırları 0.64 ve 1.10 mmol/L (1.6 – 2.75 mg/dl) arasında olup, bunun yaklaşık %20'si proteine bağlanır, %65'i iyonize haldedir ve kalanı ise fosfat ve sitrat gibi çeşitli anyonlarla kompleks yapmış haldedir.⁸

Magnezyum, vücutta 300'den fazla enzimin fonksiyonu için gerekli olup, hücresel enerji metabolizması, hücre bölünmesi ve protein sentezi gibi birçok önemli biyolojik işlemde kilit rol oynar.^{92,93} Kardiyovasküler sistemde, intrasellüler kalsiyum seviyesinin artması ile miyokard kasılabilirliğini artırır. Nöromusküler sistemin

görev görmesinde de önemli rolü vardır.⁹³ Magnezyumun fizyolojik fonksiyonları Tablo 9'da gösterilmiştir.⁹²

Tablo 9. Magnezyumun Fizyolojik Fonksiyonları

Enzim Fonksiyonları	Kinazlar, ATPazlar, GTPazlar, Siklazlar
Membran Fonksiyonları	Hücre Adhezyonu, Transmembran Elektrolit Akımı
Kalsiyum Antagonizması	Kas Kasılması/Gevşemesi, Nörotransmitter Salınımı, Nöronlarda Aksiyon Potansiyel Oluşumu
Yapısal Fonksiyonları	Protein, Nükleik Asitler, Mitokondri, Poliribozomlar

Erişkinlerde günlük alınması önerilen magnezyum miktarı 4,5 mg/kg kadar olup, gebelik, emzirme ve ağır hastalık durumlarında ihtiyaç artmaktadır. Birçok batılı ülkede, diyetle alım bu düzeyin altında saptanmıştır.⁸ Yeşil yapraklı bitkilerde yüksek oranda magnezyum bulunurken, süt ürünlerinde ve rafine gıdalarda az miktarda bulunmaktadır. Pişirme işlemi, özellikle de kaynatma işlemi, magnezyumun önemli ölçüde kaybına neden olur.⁹⁴ İçme suyu da önemli ölçüde bir magnezyum kaynağıdır.

Vücut magnezyum miktarı ölçümünde pratik ve uygun bir metod bulunmama ile birlikte, serum magnezyum düzeyi ölçümü klinik pratikte sık olarak kullanılmaktadır. Serum magnezyum konsantrasyonu dar bir sınırdadır ancak, bunu sağlayan mekanizmalar tam olarak anlaşılabilmiş değildir.^{8,95} Magnezyum emiliminin büyük kısmı gastrointestinal kanalda ileum ve kolondan olmaktadır. Serum magnezyum düzeyi regülasyonunu esas olarak böbrekler sağlamaktadır. Böbrekler sağlıklı erişkinde yaklaşık 84 mmol/gün magnezyumu filtre eder ve bunun %95'ini tekrar absorbe eder. Günlük 3-5 mmol kadar magnezyum idrarla atılır.⁹⁶ Kronik böbrek yetmezliğinde ve akut böbrek yetmezliğinin diürez fazında, renal kayıplara bağlı hipomagnezemi genellikle görülmektedir.^{97,98}

Magnezyum homeostazını sağlayan tek bir hormon olmamakla beraber; parathormon, anti diüretik hormon, kalsitonin, glukagon ve insülin böbreklerden

magnezyum geri emilimini etkilerler. Mg'un hormonal kontrolüne ilişkin birçok çalışma olmasına rağmen konu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Hatta hormonal kontrolünün yetersizliği sebebiyle Mg vücudun “yetim” iyonu olarak tanımlanmıştır.¹³⁰ Bunlardan parathormon etkisi daha önemli olup, distal tübülden siklik AMP yolağı ile geri emilimi artırır.^{99,100} İnsulin ve glukagon Mg metabolizmasında birbirine zıt rol oynarken aldosteronun Mg sekresyonu üzerine hafif bir etkisi vardır.^{131,132} Hipofosfatemi ve hiperkalsemi, magnezyumun böbrekler yoluyla atılımını artırır. Ayrıca, osmotik diürez ve loop diüretikleri de magnezyumun atılımını artırır.

DM, hipomagnezeminin en sık sebeplerinden olup, çeşitli çalışmalarda hastaların %25 ila %39'unda saptanmıştır.^{10,11,12} Diyabette magnezyum eksikliğinin, diyetle yetersiz alım, glomerüler hiperfiltrasyon, osmotik diürez, rekürren metabolik asidoz ya da spesifik bir tübüler defekt yolu ile olabileceği düşünülmektedir. Çalışmalarda serum magnezyum seviyesindeki düşüş açlık kan şekeri yüksekliği, HbA1c, albuminüri ve diyabet süresi ile korele bulunmuştur.^{12,101}

Magnezyum, insülin reseptörlerinin fosforilasyonunda ve ATP oluşumunda önemli kofaktör rolü oynamaktadır.¹²⁷ Düzeyi birçok faktör tarafından etkilenmekte olup bunlardan en önemlisi insülin dir.¹²⁶ İnsülin plazma membranındaki adenozin trifosfat pompasını aktive ederek hücre içi ve hücre dışı magnezyum konsantrasyonunun dar bir aralıkta sabit kalmasını sağlamaktadır.¹²⁷ Magnezyum da hücre içi insülinin etkisini göstermesinde ve insülin aracılıklı hücre içi glukoz girişinde önemli görevi olduğu öne sürülmektedir.¹²⁶

Hipomagnezeminin, diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonları ile ilintili olduğu düşünülmekte olup; nöropati gelişimi ve anormal platelet aktivitesi ile diyabetik ayak ülserlerine yatkınlığı arttırması muhtemeldir.^{102,103,104}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları servislerinde yatarak tedavi edilen ve iç hastalıkları polikliniklerine 01.01.2013-30.01.2014 tarihleri arasında başvuran Tip 2 DM'i olan, hipomagnezemi yapan ilaç kullanmayan 103 hasta alınmıştır. Hastalar tip 2 DM'si olup serum magnezyum düzeyi normal ve düşük olanlar olarak iki gruba ayrılmışlardır. Araştırmaya alınan bireylerin adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, beden-kitle indeksi, ilaç kullanım bilgileri retrospektif olarak alınmıştır.

Hipertansiyon tanısı almış ve ilaç tedavisi almakta olan hastalar hipertansiyonu mevcut olarak kabul edilmiştir. Bu hastalardan, tedavisinde diüretik içeren ilaç kullanmayanlar çalışmaya alınmışlardır. Hastalardan 24 saatlik idrarda üriner albümin atılımı bakılanlar çalışmaya alınmıştır. Üriner albümin atılımı(ÜAE) 30mg/gün altında olanlar normoalbüminüri, 30-300mg/gün olanlar mikroalbüminüri, 300mg/gün üzerinde olanlar ise makroalbüminüri olarak kabul edilmiştir.

Hastaların göz hastalıkları tarafından yapılan oftalmoskopik göz ve göz dibi incelemesinde retinopatisi olanlar veya olmayanlar şeklinde çalışmaya alınmıştır. Hastaların fizik muayene bulgularına bakılarak diyabetik ayak var veya yok olarak çalışmaya eklenmiştir. Hastalardaki diyabetik nöropati varlığı anamnez, fizik muayene ve Nippon Tıp Fakültesi İç Hastalıkları tarafından önerilen nöropatik muayene soruları kullanılarak var veya yok şeklinde çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların anamnez, elektrokardiyogram ve fizik muayene bulguları ile değerlendirilerek koroner arter hastalığı var veya yok şeklinde belirlenerek çalışmaya alınmıştır. Hastalardan alınan anamnez ve yapılan fizik muayene doğrultusunda serebrovasküler olay geçirip geçirmediikleri var veya yok şeklinde çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalardan kan örnekleri, 10-12 saatlik açlık sonrası alınmıştır. HbA1C, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, magnezyum düzeyleri analiz edilmiştir. Alınan kan örnekleri Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Laboratuvarlarında çalışılmıştır. HbA1c, magnezyum ve lipit parametreleri ARCHITECT c16000 model cihaz ile çalışılmıştır. Serum magnezyum düzeyi Klorofosfonazo 3 ile kolorometrik yöntemle çalışılmıştır. HbA1c

imminotürbidimetrik yöntemlerle çalışılmıştır. Lipid düzeyleri kolorimetrik enzim testi yöntemiyle çalışılmıştır. 24 saatlik idrarda protein türbidimetrik yöntemle çalışılmıştır.

Serum magnezyum düzeyini etkileyen ilaç alımı olan (aminoglukozid, amfoterisin-B, siklosporin, digoksin, sefuksimab, diüretik(loop, tiazid, osmotik)) azalmış böbrek fonksiyonu (kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl), kronik karaciğer hastalığı, akut veya kronik diyare ve malabsorpsiyonu olan, magnezyum içeren ilaç kullanımı, metabolik asidozu, gebelik varlığı, emziren, sepsisi olan, alkol kullanımı (haftada 30gr üzeri alkol alımı), akut inflamatuvar hastalık ve malignensi öyküsü olan kişiler çalışma dışında tutulmuştur.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System), 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size), 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanısıra normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Yates Continuity Correction test ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Tablo 10 :Nippon Tıp Fakültesi İç Hastalıkları nöropatik muayene soruları

Diyabetik periferik nöropatiyle ilgili sorular
1- Zaman zaman ellerinizde ve ayaklarınızda uyuşma oluyor mu?
2- Zaman zaman ellerinizde ve ayaklarınızda soğukluk ve kızarma gözlemlediniz mi?
3- Yürürken ayak tabanlarınızda kağıt yapışması gibi bir duygu hissediyor musunuz?
4- Yürürken sıkı sık sendeliyor musunuz?
5- Baldır kısımlarınıza sık sık kramp giriyor mu?
6- Vücudunuzda önemsemediğiniz ağrı ve yanmalarınız oluyor mu?
Diyabetik otonomik nöropatiyle ilgili sorular
1- Zaman zaman mide yakınmalarınız oluyor mu?
2- Zaman zaman tekrarlayan kabızlık ve diyare yakınmalarınız oluyor mu?
3- İdrar yaparken uzun süre harcıyor musunuz?
4- Anormal terliyor musunuz?
5- İstirahat halindeyken zaman zaman çarpıntı hissediyor musunuz?
6- Zaman zaman baş dönmesi oluyor mu?

4. BULGULAR

Çalışma 01.01.2013-30.01.2014 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 103 olgu üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 28 ile 82 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 55,37±11,31 yıldır. Olguların %56,3'ü (n=58) kadın, %43,7'si (n=45) erkektir.

Tablo 11: Olguların Demografik Özelliklerin Dağılımı

	Min-Max	Ort±SD	
Yaş (yıl)	28-82	55,37±11,31	
VKİ(Vücut Kitle İndeksi)(kg/m ²)	14,3-41,9	28,62±4,99	
	n	%	
Cinsiyet	Kadın	58	56,3
	Erkek	45	43,7

Çalışmaya katılan olguların VKİ ölçümleri 14,3 ile 41,9 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalama 28,62±4,99 kg/m²'dir.

Tablo12: Olguların Diyabet Sürelerinin Dağılımı

	Magnezyum	
	Hipomagnezemi (n=17)	Normal Magnezyum (n=86)
	Ort±SD	Ort±SD
Diyabet süresi(Yıl)	11,14±4,06	11,40±4,28

Hipomagnezemili hasta grubunda diyabet süresi 11,14±4,06, normal serum magnezyumu olan grupta diyabet süresi 11,40±4,28 olarak bulunmuştur. Diyabet süresi ile serum magnezyum düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,766).

Tablo 13: Olguların Biyokimyasal Ölçümlerinin Dağılımı

	Min-Max	Ort±SD
HbA1c	5,3-17,4	9,53±2,83
LDL-K	57-217	116,99±32,44
Trigliserid	55-1316	214,47±165,43
HDL-K	16-68	37,91±9,86
Magnezyum	1,31-2,23	1,80±0,18

Çalışmaya katılan olguların HbA1c ölçümleri 5,3 ile 17,4 arasında değişmekte olup, ortalama 9,53±2,83'tür.

Çalışmaya katılan olguların LDL-K ölçümleri 57 ile 217 arasında değişmekte olup, ortalama 116,99±32,44'tür.

Çalışmaya katılan olguların TG ölçümleri 55 ile 1316 arasında değişmekte olup, ortalama 214,47±165,43'tür.

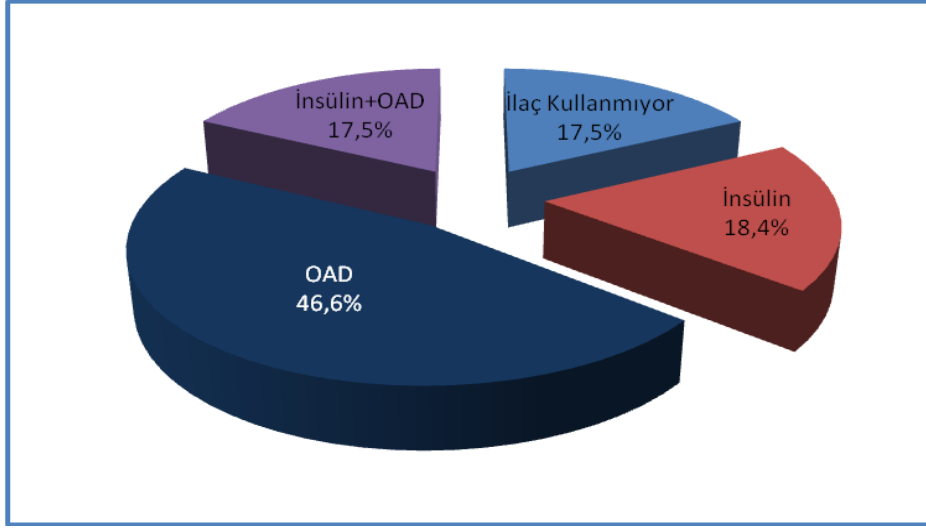
Çalışmaya katılan olguların HDL-K ölçümleri 16 ile 68 arasında değişmekte olup, ortalama 37,91±9,86'dır.

Çalışmaya katılan olguların magnezyum ölçümleri 1,31 ile 2,23 arasında değişmekte olup, ortalama 1,80±0,18'dir.

Tablo 14: Olguların Tedavilere Göre Dağılımı

	n	%
İlaç Kullanmıyor	18	17,5
İnsülin	19	18,4
Tedavi Oral antidiyabetik(OAD)	48	46,6
İnsülin ve oral antidiyabetik	18	17,5

Çalışmaya katılan olguların %17,5'i (n=18) ilaç tedavisi kullanmazken, %18,4'ü (n=19) insülin, %46,6'sı (n=48) OAD ve %17,5'i (n=18) insülin+OAD kullanmaktadır.



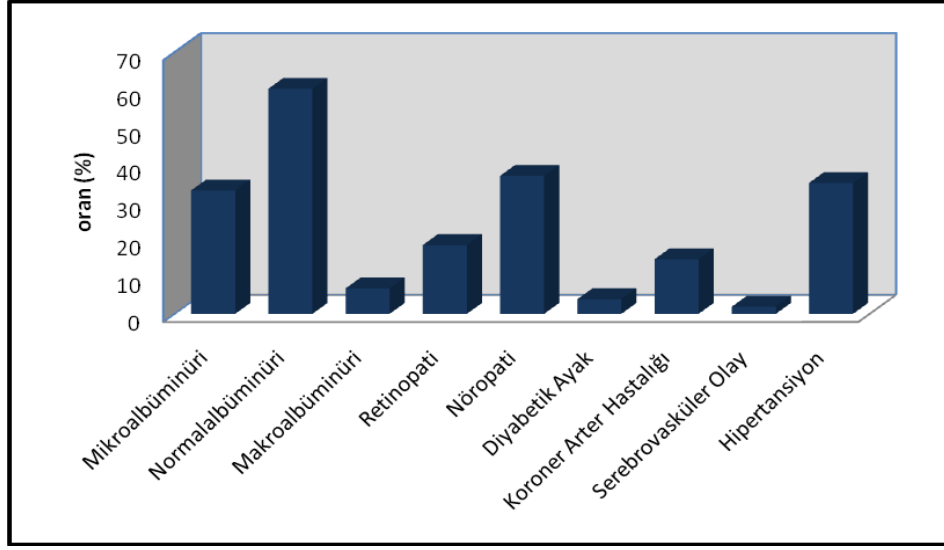
Şekil 1. Olguların Almış Oldukları Tedavilere Göre Dağılımı

Tablo 15: Tip 2 Diyabetin Kronik Komplikasyonlarının Olgulara Göre Dağılımı

	n	%	
Proteinüri	Mikroalbüminüri	34	33,0
	Normoalbüminüri	62	60,2
	Makroalbüminüri	7	6,8
Retinopati	19	18,4	
Nöropati	38	36,9	
Diyabetik Ayak	4	3,9	
Koroner Arter Hastalığı	15	14,6	
Serebrovasküler Olay	2	1,9	
Hipertansiyon	36	35,0	

Çalışmaya katılan olguların %33'ü (n=34) mikroalbüminürik, %60,2'sinin (n=62) normoalbüminürik ve %6,8'inin (n=7) makroalbüminürik şeklindedir.

Çalışmaya katılan olguların %35'inde (n=36) hipertansiyon, %18,4'ünde (n=19) retinopati, %36,9'unda (n=38) nöropati, %3,9'unda (n=4) diyabetik ayak, %14,6'sında (n=15) koroner arter hastalığı ve %1,9'unda (n=2) serebrovasküler olay görülmüştür.



Şekil 2. Kronik Komplikasyonların Olgulara Göre Dağılımı

Tablo 16: Demografik Özelliklere Göre Magnezyum Düzeylerinin İncelenmesi

	Magnezyum		<i>p</i>	
	Hipomagnezemi (n=17)	Normal Magnezyum (n=86)		
	Ort±SD	Ort±SD		
Yaş (Yıl)	54,65±11,54	55,51±11,32	^a 0,775	
VKİ(kg/m²)	28,47±5,65	28,65±4,89	^a 0,894	
	n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Kadın	8 (%47,1)	50 (%58,1)	^b 0,566
	Erkek	9 (%52,9)	36 (%41,9)	

^aStudent-t Test

^bContinuity Correction Test

Magnezyum düzeylerine göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Magnezyum düzeylerine göre olguların VKİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Magnezyum düzeylerine göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 17: Olguların HbA1c, LDL-K, HDL ve TG Parametrelerinin Magnezyum Düzeylerine Göre Değerlendirilmesi

	Magnezyum		<i>p</i>
	Hipomagnezemi (n=17)	Normal Magnezyum (n=86)	
	Ort±SD	Ort±SD	
HbA1c	10,51±3,26	9,34±2,72	^a 0,122
LDL-K	118,18±37,42	116,76±31,61	^a 0,870
HDL-K	36,53±8,77	38,19±10,08	^a 0,529
Trigliserid (Medyan)	242,53±163,68 (200,0)	209,92±166,16 (167,5)	^b 0,335

^aStudent-t Test

^bMann Whitney U Test

Magnezyum düzeylerine göre olguların HbA1c ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Magnezyum düzeylerine göre olguların LDL-K ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Magnezyum düzeylerine göre olguların HDL-K ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Magnezyum düzeylerine göre olguların TG ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 18: Magnezyum Düzeylerine Göre Tedavi Değerlendirilmesi

		Magnezyum		<i>p</i>
		Hipomagnezemi (n=17)	Normal Magnezyum (n=86)	
Tedavi	İlaç Kullanmayan	2 (%11,8)	16 (%18,6)	^b 0,730
	İnsülin	5 (%29,4)	14 (%16,3)	^b 0,301
	OAD	6 (%35,3)	42 (%48,8)	^a 0,449
	İnsülin+OAD	4 (%23,5)	14 (%16,3)	^b 0,491

^aContinuity Correction Test^bFisher's Exact Test

Magnezyum düzeylerine göre ilaç tedavisi almayan olguların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Magnezyum düzeylerine göre ilaç tedavisi olarak insülin kullanan olguların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Magnezyum düzeylerine göre ilaç tedavisi olarak OAD kullanan olguların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Magnezyum düzeylerine göre ilaç tedavisi olarak insülin ve OAD kullanan olguların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 19: Parametrelerin Magnezyum Düzeylerine Göre Değerlendirilmesi

		Magnezyum		
		Hipomagnezemi (n=17)	Normal Magnezyum (n=86)	<i>p</i>
Proteinüri	Mikroalbüminüri	6 (%35,3)	28 (%32,6)	^a 1,000
	Normoalbüminüri	9 (%52,9)	53 (%61,6)	^a 0,691
	Makroalbüminüri	2 (%11,8)	5 (%5,8)	^b 0,325
Hipertansiyon		11 (%64,7)	25 (%29,1)	^a 0,011*
Retinopati		5 (%29,4)	14 (%16,3)	^b 0,301
Nöropati		10 (%58,8)	28 (%32,6)	^a 0,040*
Diyabetik Ayak		1 (%5,9)	3 (%3,5)	^b 0,520
Koroner Arter Hastalığı		3 (%17,6)	12 (%14,0)	^b 0,710
Serebrovasküler Olay		0 (%0,00)	2 (%2,3)	^b 1,000

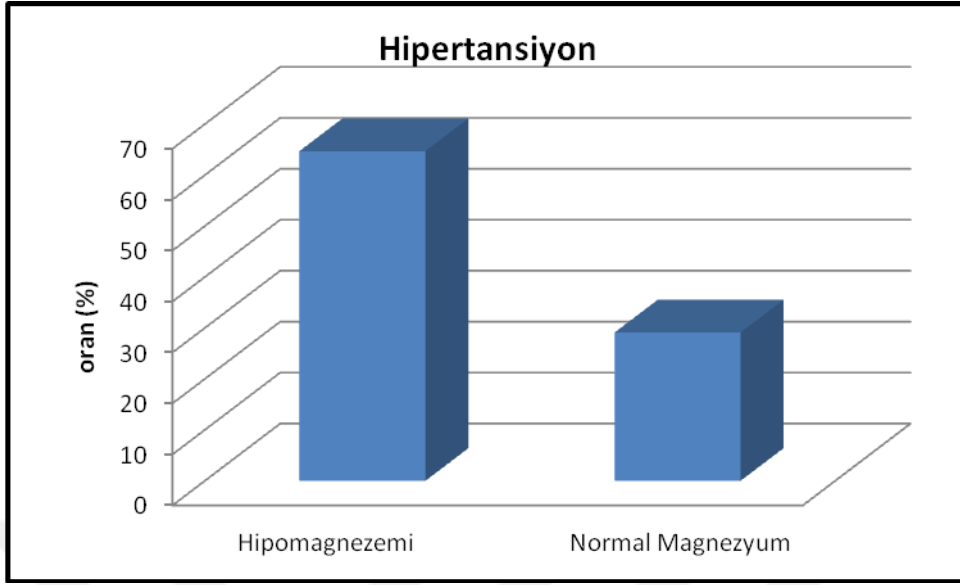
^aContinuity Correction Test ^bFisher's Exact Test *p*<0,05*

Magnezyum düzeylerine göre mikroalbüminürisi olan olguların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Magnezyum düzeylerine göre normoalbüminürisi olan olguların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Magnezyum düzeylerine göre makroalbüminürisi olan olguların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

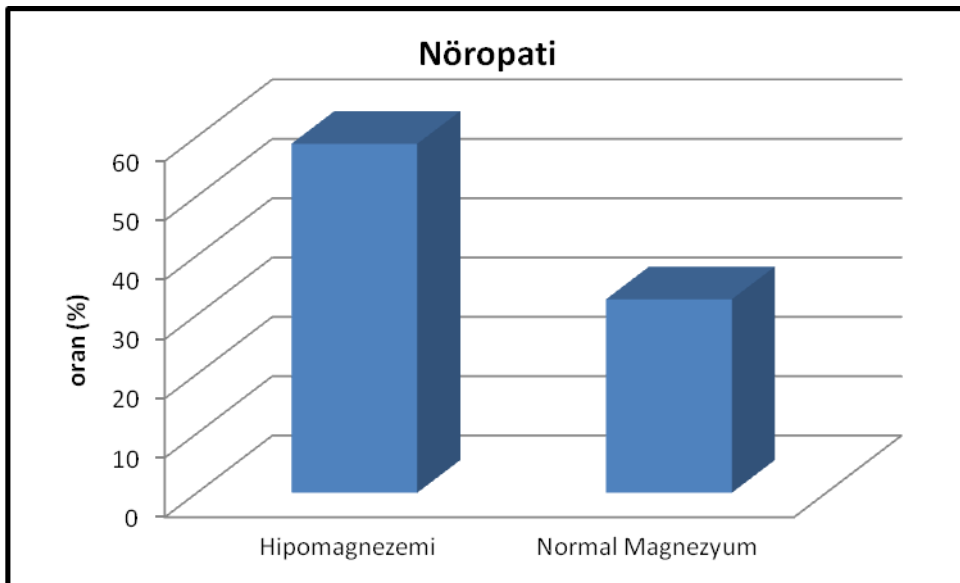
Magnezyum düzeylerine göre hipertansiyon görülen olguların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Magnezyum düzeyi düşük olan olgularda hipertansiyon görülme oranı, magnezyum düzeyi normal olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 3. Olguların Magnezyum Düzeyine Göre Hipertansiyon Görülme Oranları

Magnezyum düzeylerine göre retinopati görülen olguların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Magnezyum düzeylerine göre nöropati görülen olguların dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Magnezyum düzeyi düşük olan olgularda nöropati görülme oranı magnezyum düzeyi normal olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 4. Olguların Magnezyum Düzeyine Göre Nöropati Görülme Oranları

Magnezyum düzeylerine göre diyabetik ayak görülen olguların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Magnezyum düzeylerine göre koroner arter hastalığı görülen olguların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Magnezyum düzeylerine göre serebrovasküler olay görülen olguların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus, görülme sıklığındaki artış ve komplikasyonlarının yol açtığı morbiditeler sebebiyle çok önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.^{2,3}

Tip 2 DM sıklıkla orta ve ileri yaşlarda görülmektedir.³¹ Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı $55,37 \pm 11,31$ olarak saptandı. Çalışmamızda 103 hastadan 17 (%16) hastada (erkek/kadın:9/8) hipomagnezemi ve 84 (%86) hastayı normal serum magnezyumlu olarak tespit ettik. Yapılan çalışmalarda diyabetiklerde hipomagnezemi insidansı %13,5-%47,7 olarak bildirilmiştir.¹⁴⁰ Bizim çalışmamızda da benzer olarak insidansı %16 olarak bulduk.

Çalışmaya katılan olguların magnezyum ölçümleri 1,31 ile 2,23 arasında değişmekte olup, ortalama $1,80 \pm 0,18$ 'dir. Endokrin ve metabolik hastalıklar arasında hipomagnezemi çok yaygın olarak görülmektedir. Birçok çalışmada tip 1 ve tip 2 DM hastalarında kontrol gruplarına göre hipomagnezeminin daha sık olduğu ve magnezyum ile açlık glikozu, HbA1c, HOMA-IR arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir.^{135,136}

Diyabetik diyetlerdeki düşük magnezyum, osmotik diürez nedeniyle artan magnezyum renal ekskresyonu, insülin duyarsızlığı nedeniyle intrasellüler magnezyum taşınımının etkilenmesi hücre dışı magnezyumun kaybına yol açmaktadır.^{137,138}

İnsülin direnci nedeniyle diyabetik otonom nöropati ve azalmış tubuler geri emilim, loop ve tiazid diüretiklerinin yaygın kullanımı magnezyum kaybına neden olmaktadır.¹³⁹

Hücre içi magnezyum, insülinin hareketi, insülin aracılı glikoz alımı ve vasküler tonus üzerinde anahtar rol oynar. Diyabetik hastalarda azalmış intrasellüler magnezyum, hatalı tirozin kinaz aktivitesine, postreseptör insülin etkisinde bozulmaya ve insülin direncinin daha da kötüleşmesine neden olur.^{139,141}

Glikoz taşınması, glikoz oksidasyonu, insülin salınımı ve ATPaz ve adenilat siklaz enzimleri için hücresel magnezyum kritik kofaktördür.¹⁴²

The Health Professionals Follow-Up Study ve The Nurse's Health Study çalışmalarında yüksek magnezyum alan grupta düşük magnezyum alan gruba göre %33 daha düşük tip 2 DM riski olduğu görüldü.¹⁴³

Yapılan bir meta-analizde 13 çalışmadan 9'unda magnezyum alımı ile diyabet riski arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁴

Literatürde serum magnezyum düzeyi ve VKİ arasında yakın ilişki olduğu bildirilmektedir. Obez çocuklarda düşük saptanan serum magnezyum düzeyi diyet ile ilişkilendirilmiş ve tip 2 DM gelişiminin önlenmesi için obez hastalara magnezyum desteğinin yapılması önerilmiştir.¹²⁹ Bizim çalışmamızda hipomagnezemi olan grupta ortalama VKİ $28,47 \pm 5,65$, normal serum magnezyumlu grupta $28,65 \pm 4,89$ olarak saptanmıştır. Olguların VKİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p:0,894$). Bunun nedeni olarak olguların diyet alışkanlıklarını bilmememiz ve olgu sayısının az ayrıca çalışmanın retrospektif olması olduğunu düşündük. Bunun için yapılacak daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Düşük magnezyum seviyeleri, hücresel düzeyde kalsiyum kanallarını aktive ederek hücre içine kalsiyum akışını hızlandırır, sonuç olarak vasküler sistemde vazokonstriksiyon gelişir. Son dönemde serum magnezyum seviyesi ile hipertansiyon insidansı arasında ters bir korelasyon olduğunu belirten çalışmalar yayınlanmıştır.^{109,110} Çalışmamızda hipertansiyonu mevcut olan hastalarda serum magnezyum düzeyi, hipertansiyonu olmayan hastalara nazaran belirgin olarak düşük bulunmuştur ($p:0,011$). Bulgularımız bu çalışmaları destekler niteliktedir.

Hipertansiyon, dünyada önlenebilir ölüm nedenleri arasında en önemli risk faktörü olup prevalansı 2000 yılında dünya erişkin nüfusta %26,4 olarak bulunmuştur.¹⁰⁷ Ülkemizde 2003 yılında yapılan Patent (Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması) çalışmasında tüm yaş gruplarında hipertansiyon prevalansı %31,8 bulunurken, 35-64 yaş grubunda %42,3 ve 65 yaş üstü grupta %75,1 olarak bulunmuştur.¹⁰⁷ Bizim çalışmamızda hipertansiyon prevalansı % 35 olarak bulunmuştur. Bu veri dünya ve ülkemiz çapında yapılan çalışmaların bulguları ile paraleldir. HDS (Hypertension in Diabetes Study) çalışmasında yeni tanı almış Tip 2 DM'li hastalarda hipertansiyon prevalansı %39 olarak tespit edilmiştir.¹⁰⁸ Çalışmamızda hipomagnezemili grupta hipertansiyon sıklığı %64,7 bulunurken,

normal serum magnezyumu olan Tip 2 DM'li hastalarda sıklık %29,1'dir. Hipertansiyonun ilerleyen yaş ve diyabet varlığında daha sık izlendiği bilinmektedir. Diyabetik ve hipomagnezemik hasta grubunda saptanan yüksek hipertansiyon prevalansı diyabetin ve dolaylı olarak hipomagnezminin etkisi ile görülmüş olması muhtemeldir. Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğu gözükmemektedir.

Çalışmaya alınan hastaların metabolik değerleri HbA1c, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ile magnezyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir.

Diyabetik hastalarda en sık görülen dislipidemi, TG yüksekliği ve HDL düşüklüğü olup Tip 2 DM'li hastalarda kan şekeri regülasyonu bozuldukça TG düzeyinde yükselme gözlenir.¹¹² Çalışmamızda bu duruma paralel olarak, normal serum magnezyumlu hastalarda TG değerleri düşük düzeyde iken hipomagnezemili hastalarda daha yüksek düzeydedir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bunun sebebi olarak çalışmaya alınan hastaların birçoğunun antihiperlipidemik tedavi alıyor olması ve olgu sayısının nispeten az olmasına bağlı olduğunu düşündük. HDL-kolesterol değerleri ise hipomagnezemili ve normal serum magnezyumlu hastalar arasında benzer bulunmuştur.

Diyabetik hastalarda hipomagnezeminin daha sık görüldüğü ve bu durumun insülin direncini artırarak diyabetin kontrolünü zorlaştırdığına dair çok sayıda yayın mevcuttur.^{114, 115, 116} Diyetle yetersiz alım, glomerüler hiperfiltrasyon, osmotik diürez ve rekürren metabolik asidoz gibi nedenlerden ötürü diyabetik hastalarda hipomagnezeminin daha sık görüldüğü düşünülmektedir.¹¹⁵

Eğer diyabet iyi kontrol edilirse serum magnezyum düzeyi ile diabet süresinin direkt ilişkili olmadığını Haqea ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bildirmiştir.¹⁴⁵ Bizim çalışmamızda normal serum magnezyumu olan hastaların ortalama diyabet süresi 11,40±4,28 yıl iken hipomagnezemili Tip 2 DM'li grupta 11,14±4,06 yıl bulunmuştur (p:0,766). Diyabeti bulunan her iki grupta ortalama diyabet süreleri anlamlı olarak farklı değildi. Bu bulgu bize nöropatili hastalarda saptanan hipomagnezeminin ortalama diyabet süresinden bağımsız olarak geliştiğini düşündürmektedir.

Hipomagnezemi olan hastaların HbA1c düzeyi ortalaması $10,51 \pm 3,26$ iken normal serum magnezyumlu Tip 2 DM'li hastaların HbA1c düzeyi ortalaması $9,34 \pm 2,72$ olarak bulunmuştur (p:0,122). Her ne kadar HbA1c düzeyi üç aydan uzun süreli kan şekeri regülasyonu açısından fikir vermese de, HbA1c düzeylerinin ortalamaları mukayese edildiğinde hipomagnezemi bulunan hastaların daha kötü diyabetik kontrole sahip oldukları söylenebilir. Bu durum nöropatisi olan hastalarda görülen hipomagnezemi ile de ilintili olabilir.

Altura ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları 12 haftalık bir çalışmada, farelere magnezyumdan zengin, orta düzeyde magnezyum içeren ve magnezyumdan fakir diyetler verilerek mezenterik mikrosirkülasyon incelenmiştir. Çalışmada, diyetteki magnezyum düzeyi düştükçe terminal arteryol, kapiller ve post kapiller damarlarda lümenin daraldığı tespit edilmiştir.¹²¹ Diyabetik otonom ve periferik nöropatili ve diyabetik ayak ülserli hastalarda, lokal ya da sistemik magnezyum replasman tedavisinin dolaşım sistemini iyileştirmeye katkıda bulunarak iyileşmeyi hızlandırabilmesi muhtemeldir. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Fangzi ve arkadaşları ile Jeanette AM tarafından, hipomagnezeminin endotel disfonksiyonu yaparak aterom plağı oluşumuna zemin hazırladığı ve LDL-kolesterol düzeyini artırdığına yönelik yapılmış çalışmalar mevcuttur.^{122,123} Aterom plağı oluşumu ve LDL-kolesterol düzeyi artışı, aterosklerozun hızlanmasına zemin hazırlar. Alt ekstremitte damarlarında ateroskleroz oluşması, diyabetik ayak ülseri ve nöropati gelişimini kolaylaştırır. Hipomagnezemi hastalardaki nöropati sıklığındaki artış bu durumla ilişkili olabilir.

Maria ve arkadaşlarının Brezilya'da yaptıkları bir çalışmada, periferik nöropati izlenen olgulardaki intraselüler magnezyum düzeyleri, izlenmeyen olgulara oranla daha düşük saptanmıştır.¹²⁴ Diyabetik ayak ülseri gelişiminde iyi bilinen risk faktörlerinin başında periferik nöropati gelmektedir. Magnezyumun sinir iletim fonksiyonları üzerinde önemli görevleri vardır.⁹³ 2011 yılında Mak ve arkadaşlarınca fareler üzerinde yapılmış bir çalışmada ise, kronik hipomagnezeminin substance P artışı ile ilişkili olarak sinirlerde inflamasyona sebep olduğu gösterilmiştir.¹²⁵ Hipomagnezeminin hastalarda nöropati gelişimini kolaylaştırdığı muhtemeldir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabetes Mellitus, tüm dünyada prevalansı giderek artan epidemik bir hastalıktır. IDF'nin yaptığı hesaplara göre 20-79 yaş grubunda 2011 yılında 366 milyon DM'li hasta bulunurken, bu oranın 2030 yılında 552 milyona ulaşması beklenmektedir.³ Satman ve arkadaşlarının yaptığı TURDEP II çalışmasında, Türk erişkin toplumunda DM prevalansı % 13,7 olarak bulunmuştur.²

Tüm dünyada, 2010 yılında diyabet ve komplikasyonlarının önlenmesi için harcanan paranın 376 milyar dolardan fazla olduğu bildirilmiştir.⁴ Diyabetin kronik komplikasyonları ile mücadele etmek diyabetin kendisi ile mücadele etmekten daha zor olduğu gözükmektedir. Diyabetin sık izlenen komplikasyonlarının önüne geçmek, hastalarda azalmış morbiditeye, yaşam kalitesinde artışa ve yüksek tedavi maliyetlerinin düşmesine neden olacaktır.⁸³

Magnezyum vücutta önemli fizyolojik mekanizmalarda rol oynar ve hastanede yatmakta olan hastaların %7 ila %11'inde eksikliği görülür.^{8,9} DM, hipomagnezeminin en sık sebeplerinden olup, çeşitli çalışmalarda hastalardaki insidansı %13,5 - %47,7 olarak bildirilmiştir.¹⁴⁰ Hipomagnezeminin, nöropati gelişimi ve anormal platelet aktivitesine neden olarak diyabetik ayak ülserlerine yatkınlığı arttırması muhtemeldir.

Bu çalışmanın amacı, Tip 2 DM'si olup, hipomagnezemi yapacak nedenleri dışlanan Tip 2 DM'li kişilerin yaş, cinsiyet, diyabet süresi, diyabetin kronik komplikasyonları, HbA1c düzeyleri, lipit profil değerleri ile serum magnezyum seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Çalışmamızda, diyabetik nöropatisi ve hipertansiyonu olan kişilerde serum magnezyum düzeyleri göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Ayrıca, hipomagnezemi olan kişilerin ortalama HbA1c düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek idi.

Hipomagnezeminin, Tip 2 DM'nin kronik komplikasyonları arasında bir neden-sonuç ilişkisi olduğu açık değildir. Magnezyum replasman tedavisinin, damar endotel fonksiyonunu iyileştirebilmesi, lokal kan akımını arttırması, yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi olması muhtemeldir. Bu konularda yapılacak ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

DM'ye bağlı morbidite ve maliyetleri azaltmak için, komplikasyonlarla daha ciddi mücadele edilmesi aşıkardır. Hipomagnezeminin kötü glisemik kontrol ile bağlantılı olduğu görölmüştür. İyi glisemik kontrol sağlanmalı ve DM'nin geç kalınmadan tanı alması sağlanmalıdır. Diyabetik hastalarda hipomagnezemi nöropati ve hipertansiyonun kendisiyle ya da seyirleriyle ilişkili olabilir, mutlaka akılda tutulmalıdır. Diyabetik hastalarda serum magnezyum düzeylerinin düzenli aralıklarla takip edilmesinin kaçınılmaz olduğu görölmektedir.



KAYNAKLAR

1. **Satman İ, Yılmaz T, Sengül A, et al.** Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* **2002**; 25:1551-1556.
2. **Satman İ, Alagöl F, Ömer B ve Ark.** Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-2 (TURDEP-2) ön sonuçları. Erişim:(http://www.istanbul.edu.tr/itf/attachments/021_turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf) Erişim tarihi: **25.04.2014**.
3. **International Diabetes Federation.** The Diabetes Atlas. 5th Ed. Brussels: International Diabetes Federation: **2011**.
4. **International Diabetes Federation.**The Diabetes Atlas. 5th Ed. Brussels: Economic impacts of diabetes. Erişim:(<http://archive.diabetesatlas.org/content/economic-impacts-diabetes>) Erişim tarihi: **15.04.2014**.
5. **Crawford F, Mccowan C, Dimitrov BD, Woodburn J, Wylie GH, Booth E, Leese GP, Bekker HL, Kleijnen J and Fahey T.**The risk of foot ulceration in people with diabetes screened in community settings: findings from a cohort study. *Q J Med* **2011**;104:403–410, Erişim: (<http://qjmed.oxfordjournals.org/content/104/5/403.full.pdf+html>) Erişim tarihi: **14.05.2014**.
6. **Kim E, Rumack J.** Highlights From Complications in Surgery. **1995**, pp 12-17.
7. **Levin M.** The Diabetic Foot. Mosby Year Book. St Louis **1993**, pp 17-60.
8. **Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A.** Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* **2000**;294: 1-26.
9. **Wong ET, Rude RK, Singer FR, Shaw STJr.** A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalised patients. *Am J Clin Pathol* **1983**;79: 348-352.
10. **de Valk VH.** Magnesium in diabetes mellitus. *Neth J Med* **1999**;54: 139-146.
11. **Crook M, Couchman S, Tutt P, Amiel S, Swaminathan R.** Erythrocyte, plasma total, ultrafiltrable and platelet magnesium in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res* **1994**;27: 73-79.
12. **Corsonello A, Ientile R, Buemi M, et al.** Serum ionized magnesium levels in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or clinical proteinuria. *Am J Nephro* **2000**;20: 187-192.

13. **Bennett PH, Knowler WC.** Diabetes Mellitus ve Glukoz Hemostazının Tanımı, Teşhisi ve Sınıflandırması. Kahn CR, Weir GC, King GL, et al. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14. Baskı, İstanbul: Medikal Yayıncılık Ltd Şti, **2008**:331-340.
14. **International Diabetes Federation.** The Diabetes Atlas. 5th Ed. Brussels: International Diabetes Federation:2011. Erişim: (<http://www.idf.org/media-events/press-releases/2011/diabetes-atlas-5th-edition>) Erişim tarihi: **15.04.2014**.
15. **EURODIAB-ACE Study Group.** Variation and Trends in Incidence of Childhood Diabetes in Europe. *Lancet* **2000**; 355:873-876.
16. **Satman İ.** Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi. İmamoğlu Ş. *Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem*. 3. Baskı, İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, **2009**;11-36.
17. **World Health Organization.** Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727, Geneva, **1985**.
18. **The Expert Committee on the diagnosis and classification of 16. diabetes mellitus:** Report on the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **1998**;21(Suppl.1): S5-S19
19. **International Diabetes Federation.** The Diabetes Atlas. 5th Ed. Brussels: International Diabetes Federation:2011. Erişim: (<http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden>) Erişim tarihi: **29.05.2014**.
20. **Warram JH, Krolewski AS.** Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi. Kahn CR, Weir GC, King GL, et al. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14. Baskı, İstanbul: Medikal Yayıncılık Ltd Şti, **2008**:341-354.
21. **TC Türkiye İstatistik Kurumu Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü.** Sayı:10736 27/01/2012. Erişim: (<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=10736>) Erişim tarihi: **12.07.2014**.
22. **Report of a WHO Consultation.** Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization **1999**; WHO/NCD/NCS/99.2.
23. **American Diabetes Association.** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **2010**;33 (Supl. 1) :62-69.
24. **American Diabet Association.** Standarts of Medical Care in Diabetes-2011, *Diabetes Care* **2011**;34 (Suppl 1):11-61
25. **Çetinkalp Ş.** *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* **2010**;3(2):51-8.
26. **Yılmaz MT.** *Tip 1 Diabetes Mellitus*. İmamoğlu Ş. *Diabetes Mellitus 2009*

Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. 3. Baskı, İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, **2009**;11-36.

27. **American Diabetes Association.** Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Diabetes Care **2002**;25(Supl 1):5-20.
28. **Eisenbarth GS.** Tip 1 Diabetes Mellitus. Kahn CR, Weir GC, King GL, et al. Joslin's Diabetes Mellitus. 14. Baskı, İstanbul: Medikal Yayıncılık Ltd Şti, **2008**;399-424.
29. **The Expert Committee on the diagnosis and classification of 16. diabetes mellitus:** Report on the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care **1998**;21 (Supl 1): S5-S19
30. **Powers AC.** Diabetes Mellitus. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. 15. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd. Şti, **2004**;2109-2137.
31. **Alberti C, Zimmet P, Shaw J et al.** Type 2 Diabetes in the Young: The Evolving Epidemic. The International Diabetes Federation Consensus Workshop. Diabetes Care **2004**; 27 (7):1798-1811.
32. **Kabalak T.** Tip 2 Diabetes Mellitus. İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. 3. Baskı, İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, **2009**;55-72.
33. **Pan X-R, Li G-W, Hu Y-H, et al.** Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care **1997**;20:537- 44.
34. **Satman İ.** Diabetes Mellitusun Tanı ve Sınıflaması. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Diabetes Mellitus özel sayısı **2003**;1:157-168.
35. **Yki-Jaervinen H.** Insulin Resistane in Type 2 Diabetes. In: Pickup JC, Williams G. Textbook of Diabetes, 3rd Ed, Oxford: Blackwell Science, **2003**;Ch. 22. p22.1-22.19.
36. **Wilding JPH.** Obesity and Nutritional Factors in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. In: Pickup JC, Williams G Eds. Textbook of Diabetes, 3rd Ed, Oxford: Blackwell Science, **2003**: Ch. 21. p21.1-21.16.
37. **Masharani U, German MS.** Pancreatic Hormones & Diabetes Mellitus. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8th Ed, U.S.A: The McGraw-Hill Companies, **2007**:661-747.
38. **American Diabetes Association.** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care **2010**; 33 (Supl. 1) :62-69.

- 39. American Diabet Association.** Standarts of Medical Care in Diabetes-2011, Diabetes Care **2011**; 34 (Suppl 1):11-61.
- 40. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** Follow-up Report on the Diagnosis of DiabetesMellitus. Diabetes Care **2003**; 26:3160-3167.
- 41. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel.** International Association of Diabetes and Pregnancy Study GroupsRecommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care **2010**; 33 (3): 676-682.
- 42. Türkiye Diyabet Vakfı.** Diyabet tedavisi **2008**. Erişim: (<http://www.turkdiab.org/page.aspx?u=1&s=17>) Erişim tarihi: **13.06.2014**.
- 43. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** Intensive blood glucose control with sulphonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33).Lancet **1998**;352: 837-53.
- 44. American Diabetes Association.** Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes A position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care **2008**; 31(Suppl 1):61-78.
- 45. De Feo P, Di Loreto C, Ranchelli A, et al.** Exercise and Diabetes.Acta Biomed **2006**; 77 (Suppl 1):14-17.
- 46. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al.** Impaired Glucose Tolerance is a Risk Factor for Cardiovascular Diseas, but not Impaired Fasting Glucose. The Funaata Diabetes Study. Diabetes Care **1999**; 22:920-924.
- 47. Türkiye Diyabet Vakfı.** İlaç tedavisi **2008**. Erişim: (<http://www.turkdiab.org/page.aspx?u=1&s=20>) Erişim tarihi: **13.06.2014**
- 48. Çorakçı A.** Diabetes Mellitus'ta Oral Ajan Tedavisi. İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. 3. Baskı, İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, **2009**:137-175.
- 49. Nathan DM, Buse JB.** Management of Hyperglysemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm forthe Initiation and Adjustment of Therapy. Diabetes Care **2008**;31(1): 173-75.
- 50. Aydın C.** Fizyoloji II, pankreas hormonları 2010. Erişim: (<http://www.fizyoloji.gen.tr/files/didpankreashormonlar%C4%B1.pdf>)Erişim tarihi:**10.06.2014**.

51. **Kandemir N.**İnsülin pompası tedavi klavuzu Ankara – 2006. Erişim: (<http://www.diyabetteyenilikler.com/PompaKitap.pdf>) Erişim tarihi: **08.07.2014**.
52. **Masharani U, German MS.** Pancreatic Hormones & Diabetes Mellitus. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8th Ed, U.S.A: The McGraw-Hill Companies, **2007**:661-747.
53. **Sayın I, Cesur M.** Diyabetik Ketoasidoz, Hiperglisemik Hiperozmolar Durum ve Laktik Asidoz. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics **2008**;1(1):71-83.
54. **Kaya A.** *Diyabetik Aciller.* İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. 3. Baskı, İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, **2009**:451-494.
55. **American Diabetes Association.** Hyperglycemic Crises in Patients with Diabetes Mellitus. Diabetes Care **2003**; (Suppl 1):s109-117.
56. **Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA.** Hyperglycemic Crises in Adult Patients with Diabetes: a Consensus Statement From the American Diabetes Association. Diabetes Care **2006**;29:s2739-2748.
57. **Taşan E.** Hiperosmolar Nonketotik Diabet Koması. Erişim: (<http://www.ctf.edu.tr/Stek/pdfs/04/0418et.pdf>) Erişim tarihi:**08.04.2014**.
58. **Korugan Ü. İ.Ü.** Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu. 18 - 19 Aralık 1997, İstanbul, s. 101-110.
59. **Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al.** Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab **2009**;94:709.
60. **Tamer MN.** Diyabetik Retinopati, Katarkt, Glokom ve Tedavisi. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji **2008**;1:24-28.
61. **Adamis AP.** Is Diabetic Retinopathy an Inflammatory Disease? Br J Ophthalmol **2002**;86:363-5.
62. **Klein R, Klein BE.** Diabetic Eye Disease. Lancet **1997**;350:197-204.
63. **Tesfaye S, Chaturverdi N, Eaton SE, et al.** Vascular Risk Factor and Diabetic Neuropathy. N Engl J Med **2005**;352:1264-52.
64. **Acıbcu F, Dökmetaş HS.** Diyabetik Kranial Nöropati ve Tedavisi. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics **2008**;1(1):12-15.
65. **Ertürk E.** Diyabetik Otonom Nöropatiler. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics **2008**;1(1):16-23.

66. **Gedik VT, Demir Ö.** Periferik Diyabetik Nöropati. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics **2008**;1(1):101-106.
67. **Dan Z.** Treatment of Diabetic Neuropaty and Neuropathic Pain. Diabetes Care **2008**;31 (Suppl 2):255-261.
68. **American Diabetes Association.** Nephropaty in Diabetes. Diabetes Care **2004**; 27(Suppl.1):79-83.
69. **Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P.** Nephropaty in patients with type 2 diabetes. N. Eng. Med **2002**;346:1145-51.
70. **Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al.** Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes. JAMA **2007**;15;298:765-775.
71. **Mogensen CE.** Preventing End-Stage Renal Disease. Diabet Med **1998**;15 (Suppl 4):51-56.
72. **Gürsoy G.** Diyabet ve Miyokard İnfarktüsü, Kardiyomyopati. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics **2008**;1(1):29-37.
73. **Parker AB, Yusuf S, Naylor CD.** The Relevance of Subgroup-Specific Treatment Effects: The Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Revisted. Am Heart **2002**;144:941-947.
74. **Parker M.** Beta Adrenergic Blockade in Chronic Heart Failure: Principles, Progress and Practice. Prog Cardiovasc Dis **1998**;41(Suppl 1):39-52.
75. **Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al.** Relation Between Age and Cardiovascular Disease in Man and Women with Diabetes Compared with Non-Diabetic People: a Population-Based Retrospective Cohort Study. Lancet **2006**;368:29-36.
76. **İlkova H.** Diyabet, Ateroskleroz, Kardiyovasküler Hastalıklar. İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. 3. Baskı, İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, 2009:283-316.
77. **American Diabetes Association.** Standarts of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus: Clinical Practise Recommendations 2001. Diabetes Care **2001**;24 (Suppl 1):33-43.
78. **Gaede P, Vedel P, Larsen N et al.** Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med **2003**;348:383-393.
79. **Pear H, Annika R, Alecka T, Lars W:** Risk factors for stroke in middle-aged men in Göteborg, Sweden Stroke **1990**;21:223-229.

- 80. Mortel KF, Meyer JS, Smis PA, McClintic K:** Diabetes mellitus as a risk factor for stroke. *South Med J* **1990**;83(3):904-911.
- 81. Hiatt WR.** Aterosklerotik Periferik Arter Hastalığı. Goldman L, Ausiello D. *Cecil Medicine*. 23. Baskı, Ankara: Ayrıntı Basımevi 2011:561-568.
- 82. Norman PE, Davis WA, Bruce DG, Davis TME.** Peripheral Arterial Disease and Risk of Cardiac Death in Type 2 Diabetes, The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* **2006**;29 (3):575-580.
- 84. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G.** Treatment for Diabetic Foot Ulcers. *Lancet* **2005**;366:1725-1735.
- 84. Gibbons GW.** The Diabetic Foot. Becker KL. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, 3. Ed, Philadelphia: A Walter Kluwer Company, **2001**;1435-1438.
- 85. Dalla PI, Faglia E.** Treatment of Diabetic Foot Ulcer: An Overview Strategies for Clinical Approach. *Curr Diabetes Rev* **2006**;2:431-447.
- 86. Jeffcoate WJ, Harding KG.** Diabetic Foot Ulcers. *Lancet* **2003**;361:1545-1551.
- 87. Demir Y, Demir S, Gökçe Ç.** Diyabetik Ayak: Fizyopatolojisi, Tanısı ve Rekonstrüksiyon Öncesi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *The Medical Journal of Kocatepe* **2004**;5:1-12.
- 88. Omar NS, El-Naahas MR, Gray J.** Novel Antibiotics for The Management of Diabetic Foot Infections. *Internal Journal of Antimicrobial Agents* **2008**;31:411-419.
- 89. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al.** Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clin Infect Dis* **2004**;39:885-890.
- 90. Giurini JM.** Diabetic Foot: Strategies for Treatment and Prevention of Ulcerations. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14. Ed, Boston: A Walter Kluwer Company, **2005**;1111-1121.
- 91. Çorakçı A.** Diabetes Mellitus Komplikasyonlarının Tedavisi. Erdoğan G. *Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik* 2. Baskı, Ankara: MN Medikal & Nobel Ltd. Şti. **2005**;451-486.
- 92. Ryan MF.** The role of magnesium in clinical biochemistry: an overview. *Ann Clin Biochem* **1991**;28:19-26.
- 93. Noronha JL, Matuschak GM.** Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment. *Intensive Care Med*. **2002**;28:667-679.

94. **Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA.** Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* **1999**;83:302-320.
95. **Nadler JL, Rude RK.** Disorders of magnesium metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* **1995**;24:623-641.
96. **Yu AS.** Evolving concepts in epithelial magnesium transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **2001**;10:649-53.
97. **Yu ASL.** Disturbances of magnesium metabolism. In: *The Kidney*. Ed: Brenner BM. WB Saunders 6th Ed Philadelphia, **1999**;1055-1070.
98. **Torralbo A, Portoles J, Perez Perez AJ, Barrientos A.** Hypomagnesemic hypocalcemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* **1993**;21:167-171.
99. **Dai LJ, Ritchie G, Kerstan D, Kang HS, Cole DE, Quamme GA.** Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiol Rev* **2001**;81:51-84.
100. **Vetter T, Lohse MJ.** Magnesium and the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **2002**;11:403-10.
101. **Garland HO.** New experimental data on the relationship between diabetes mellitus and magnesium. *Magnes Res* **1992**;5:193-202.
102. **Djurhuss MS, Skott P, Hother – Nielson O, Klitgaard NA, Beck – Nielsen H.** Insulin increases renal magnesium excretion: a possible cause of magnesium depletion in hyperinsulinaemic states. *Diabet Med* **1995**;12:664.
103. **Tosiello L.** Hypomagnesemia and diabetes mellitus. A review of clinical implications. *Arch Intern Med* **1996**;156:1143.
104. **Lima ML, Cruz T, Carreiro – Pousada J, Rodrigues LE, Barbosa K, Canguçu V.** The effect of magnesium supplementation in increasing doses of the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **1998**;21:682.
105. **Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG.** Lower Extremity Amputation in Diabetes. The Independent Effects of Peripheral Vascular Disease, Sensory Neuropathy, and Foot Ulcers. *Diabetes Care* **1999**;22:1029-1035.
106. **Rathur HM, Boulton AJM.** The Diabetic Foot. *Clinics in Dermatology* **2007**;25:109-120.
107. **Arıcı M, Erdem Y, Altun B, et al.** Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması.2003.Erişim:(http://www.turkhipertansiyon.org/pdf/Turk_Hipertansiyon_Prevalans_Calismasi_Ozeti-1.pdf) Erişim tarihi:**20/06/2014**.
108. **Hypertension in Diabetes Study (HDS): I.** Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for

cardiovascular and diabetic complications. Journal of Hypertension **1993 Mar**;11(3):309-17.

- 109. Cunha AR, Umbelino B, Correia ML, Neves MF.** Magnesium and Vascular Changes in Hypertension. International Journal of Hypertension Volume **2012**;Article ID 754250, 7 pagesdoi:10.1155/2012/754250.
- 110. Yogi A, Callera GE, Antunes TT, Tostes RC, Touyz RM.** Vascular biology of magnesium and its transporters in hypertension. Magnes Res. **2010 Dec**;23(4):S207-15. Epub 2011 Jan 4.
- 111. Bates M, Okpara I, Akande T, Petrova N, Edmonds ME.** Anemia in diabetic patients a forgotten complication. London UK. Erişim: (http://dfsg.org/fileadmin/user_upload/EWMA/DFSG/abstracts/2008/P63.pdf) Erişim Tarihi: **15.05.2014**.
- 112. Watkins JP.** ABC of Diabetes. 5th ed. **2003**; 74.
- 113. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, Agosti B, Gandossi E, Valentini U, Martino E, Cimino A, Chiovato L, Rosei EA, Castellano M.** TSH-Lowering Effect of Metformin in Type 2 Diabetic Patients, Differences between euthyroid, untreated hypothyroid, and euthyroid on L-T4 therapy patients. Diabetes Care **September 2009**;vol. 32 no.9 **1589-1590**.
- 114. Monika K. Wälti, Michael B. Zimmermann, Giatgen A. Spinas, Richard F. Hurrell.** Low plasma magnesium in type 2 diabetes. Swiss Med Wkly **2003**;133:289-292.
- 115. Phuong-Chi T. Pham, Phuong-Mai T. Pham, Son V. Pham, Jeffrey M. Miller, Phuong-Thu T. Pham.** Hypomagnesemia in Patients with Type 2 Diabetes. CJASN **March 2007**;vol.2 no.2 366-373.
- 116. Ruy Lopez R, Walter CW, Eric BR, Simin L, Meir JS, JoAnn EM, Frank BH.** Magnesium Intake and Risk of Type 2 Diabetes in Men and Women. Diabetes Care **January 2004**; Vol.27 no.1 134-140.
- 117. Moran MR, Romero FG.** Low Serum Magnesium Levels and Foot Ulcers in Subjects with Type 2 Diabetes. Arch Med Res. **2001 Jul-Aug**;32(4):300-3.
- 118. Doğanay M.** Enfeksiyon Hastalıkları Ders Notları. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri Ağustos **2011**. Erişim: (http://tip.erciyes.edu.tr/ders_notu/m_doganay.pdf) Erişim tarihi:**15/05/2014**.
- 119. 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 U.S. Women. Diabetes Care **June 2005**;vol.28 no.6 1438-1444.

- 120.Song Y, Li TY, van Dam RM, Manson JE, Hu FB.** Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am J Clin Nutr* **April 2007** vol.85 no.4 1068-1074.
- 121.Altura BM, Altura BT, Gebrewold A,Ising H, Günther T.** Magnesium deficiency and hypertension: correlation between magnesium-deficient diets and microcirculatory changes in situ. *Science*. **1984 Mar**;23;223(4642):1315-7.
- 122.Jeanette AM.** Low magnesium and atherosclerosis: an evidence-based link.*Molecular Aspects of Medicine* Volume 24, Issues 1–3, **6 February 2003**;137–146.
- 123.Fangzi L, Aaron RF, Frederick LB.**Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Heart Journal* Volume 136, Issue 3, **September 1998**; 480–490.
- 124.Maria LL, 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* **May 1998** vol.21 no.5 682-686.
- 125.Mak IT, Chmielinska JJ, Kramer JH, Spurney CF, Weglicki WB.** Loss of neutral endopeptidase activity contributes to neutrophil activation and cardiac dysfunction during chronic hypomagnesemia: Protection by substance P receptor blockade. *Exp Clin Cardiol*. **2011 Winter**;16(4):121–124.
- 126.Paolisso G, Barbagallo M.** Hypertension, diabetes mellitus,and insulin resistance: the role of intracellular magnesium.*Am J Hypertens* 1997;10:346-55.
- 127.Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y.** Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnes Res* **2004**;17:126-36.
- 128.Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M.** Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Acta Diabetol* **2002**;39:209-13.
- 129.Huerta MG, Roemmich JN, Kington ML, Bovbjerg VE, Weltman AL, Holmes VF et al.** Magnesium deficiency is associated with insulin resistance in obese children. *Diabetes Care* **2005**;28:1175-81.
- 130.Goldman A, Van Fossan D, Baird E.** Magnesium deficiency in celiac disease. *Pediatrics* **1962**; 29: 231-48.
- 131.Jacomella V, Sauser A, Truttmana AC, Siegenthaler BV, Capillo S, Bianchetti MG.** Free plasma magnesium following glucose loading in healthy humans *Acta Diabetol* **1997**;34:235-7.

- 132. Rossier M-C, Truttman AC, Vigier RO, Stoffel PB, Bianchetti MG.** Free and total circulating magnesium following glucagon injection in humans. *Magnes Res* **1999**;12:175-9.
- 133. Hatemi H:** Diabetes Mellitusun tarihçesi. *Aktüel tip dergisi* **1996**;7:497-499.
- 134. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL:** Diabetes and its management 5th ed. Blackwell Co **1996**:3.
- 135. Kim DJ, Xun P, Liu K, Loria C, Yokota K, Jacobs DR, Jr, et al.** Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. *Diabetes Care*. **2010**;33:2604–10. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- 136. Sales CH, Pedrosa Lde F.** Magnesium and diabetes mellitus: Their relationship. *Clin Nutr*. 2006;25:554–62. [[PubMed](#)]
- 137. Schulze MB, Schultz M, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffmann K, Boeing H.** Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: A prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med*. **2007**;167:956–65. [[PubMed](#)]
- 138. Paolisso G, Sgambato S, Passariello N, Giugliano D, Scheen A, D’Onofrio F, et al.** Insulin induces opposite changes in plasma and erythrocyte magnesium concentrations in normal man. *Diabetologia*. **1986**;29:644–7. [[PubMed](#)]
- 139. Barbagallo M, Dominguez LJ.** Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch Biochem Biophys*. **2007**;458:40–7. [[PubMed](#)]
- 140. Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT.** Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. **2007**;2:366–73. [[PubMed](#)]
- 141. Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y.** Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnes Res*. **2004**;17:126–36. [[PubMed](#)]
- 142. Hans CP, Sialy R, Bansal D.** Magnesium deficiency and diabetes mellitus. *Curr Sci*. **2002**;83:1456–63.
- 143. Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer MJ, Manson JE, et al.** Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care*. **2004**;27:134–40. [[PubMed](#)]
- 144. Dong JY, Xun P, He K, Qin LQ.** Magnesium intake and risk of type 2 diabetes meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care*. **2011**;34:2116–22. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

145.Haquea WM, Khan AR, Nazimuddin K, Musa AK, Ahmed AK, Sarker RS.
Frequency of hypomagnesemia in hospitalized diabetic hypokalemic patients. J
Bangladesh Coll Phys Surg. **2008**;26:10–3.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı :Okan Akyüz
Doğum Tarihi ve Yeri :29.05.1984/Of
Medeni Durumu :Evli
Adres :Murat Reis Mahallesi Çinili Külhan sokak
savaş apartmanı 16/9 Üsküdar/İstanbul
Telefon :05065982968
E. Posta :k_annn@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi :Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi/2009
Görev Yerleri :İstanbul Üsküdar Çinili Sağlık Ocağı
İstanbul Haydarpaşa Numune E. ve A. H.
Yabancı Dil :İngilizce

