T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABET MELLİTUS HASTALARINDA SERUM MAGNEZYUM DÜZEYİ İLE MİKROALBÜMİNÜRİ İLİŞKİSİ

Dr. Metin Can ERSOY

İSTANBUL / 2025

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABET MELLİTUS HASTALARINDA SERUM MAGNEZYUM DÜZEYİ İLE MİKROALBÜMİNÜRİ İLİŞKİSİ

Dr. Metin Can ERSOY

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Süleyman BAŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hoşgörülerini ve karşılaştığım her türlü sorunda yardımlarını esirgemeyen tez danışmanlarım ve hocalarım sayın Doç. Dr. Kadem ARSLAN'a ve sayın Dr. Öğr. Üyesi Süleyman BAŞ'a,

Asistanlık eğitimim süresince deneyim ve birikimlerinden yararlandığım, bizleri eğiten ve destekleyen hocalarım sayın Prof. Dr. Beyza MACUNLUOĞLU ATAKAN'a ve sayın Doç. Dr. Nezahat Müge ÇATIKKAŞ'a,

Tıp fakültesindeki ilk günlerimden bu günlerime desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Dr. Erdinç TUNÇ'a,

Asistanlık eğitimimde tıbbi bilgilerimin gelişmesinde büyük katkısı bulunan, beraber çalışmaktan keyif aldığım Uzm. Dr. İsmail NAZLI'ya,

Asistanlık sürecimde bana arkadaşlık ederek eş kıdemlerim başta Dr. İlker KIZMAZ ve Dr. Rıdvan AYAZ olmak üzere tüm eşkıdemlerime,

Tüm yaşamım boyunca ilgi ve sevgileri ile her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde kuşkusuz en büyük paya sahip olan, desteklerini her daim yanı başımda hissettiğim canım annem ve canım babama,

Her zaman yanımda olan, güvenlerini ve desteklerini hep hissettiğim canım ablam, eniştem ve yeğenlerime,

Hayatıma girdiği günden bu yana her zaman ilgisini, sevgisini tüm varlığıyla yanımda hissettiğim, her zaman bana destek olan yol arkadaşım, can yoldaşım, sevgili eşim, meslektaşım Dr. Hamide Berrin ERSOY'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Metin Can ERSOY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

KISALTMALAR iii

TABLO DİZİNİ vi

ŞEKİL DİZİNİ ix

ÖZET x

ABSTRACT xii

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 3

3.GEREÇ VE YÖNTEM 20

4.BULGULAR 23

5.TARTIŞMA 53

6.SONUÇLAR 83

KAYNAKLAR 85

KISALTMALAR

AAO : Albumin Atılım Oranı

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ACE : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

ADA : Amerikan Diyabet Derneği

ALP : Alkalen Fosfataz

ALT : Alanin Aminotransferaz

ARB : Anjiyotensin Reseptör Blokeri

AST : Aspartat Aminotransferaz

BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

DM : Diyabetes Mellitus

DN : Diyabetik Nefropati

DNA : Deoksiribonükleik Asit

DPP-4 : Dipeptidil Peptidaz-4

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

GGT : Gama Glutamil Transferaz

GLP-1 : Glukagon Benzeri Peptid-1

HbA1c : Hemoglobin A1c testi

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu

IU : International Unit

İD : İnsülin Direnci

KB : Kan Basıncı

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KKB : Kalsiyum Kanal Blokeri

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MA : Mikroalbüminüri

MDRD : Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu Formülü

Mg : Magnezyum

MPV : Ortalama Trombosit Hacmi

MASLD : Metabolik Disfonksiyona Bağlı Yağlı Karaciğer Hastalığı

PCSK9 : Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9

SGLT2 : Sodyum-Glukoz Kotransporter-2

TDBK : Total Demir Bağlama Kapasitesi

TEMD : Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği

TG : Trigliserid

TS **:** Transferrin Satürasyonu

TSH **:** Tiroid Uyarıcı Hormon

TURDEP-2 **:** Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması-2

T2DM **:** Tip 2 Diyabetes Mellitus

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tablo 2. Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflaması

Tablo 3. Magnezyumun fizyolojik rollerine ilişkin örnekler

Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları

Tablo 5. Hastaların Mevcut İlaç Tedavilerinin Dağılımı

Tablo 6. Hastaların hemogram ve anemi parametreleri

Tablo 7. Hastaların biyokimyasal parametreleri

Tablo 8. Hastaların spot idrarda albümin atılım oranları düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 9. Hastaların cinsiyete göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıkların karşılaştırılması

Tablo 10. Hastaların cinsiyete göre mevcut tedavilerinin değerlendirilmesi

Tablo 11. Hastaların cinsiyete göre hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 12. Hastaların cinsiyete göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 13. Hastaların cinsiyete göre spot idrarda albümin atılım oranı düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 14. Hastaların magnezyum düzeyleri ile komorbid hastalıkları arasındaki ilişki

Tablo 15. Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre mevcut tedavilerinin değerlendirilmesi

Tablo 16. Hastaların magnezyum düzeyleri ile hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 17. Hastaların magnezyum düzeyleri ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 18. Hastaların magnezyum düzeyleri ile spot idrarda albümin atılım oranı düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 19. Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıkların değerlendirilmesi

Tablo 20. Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre mevcut tedavilerinin değerlendirilmesi

Tablo 21. Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 22. Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 23. Hastaların albüminüri gruplamasına göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıkların değerlendirilmesi

Tablo 24. Hastaların albüminüri gruplamasına göre mevcut tedavilerinin değerlendirilmesi

Tablo 25. Hastaların albüminüri gruplamasına göre hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 26. Hastaların albüminüri gruplamasına göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 27. Hastaların Spot idrarda AAO düzeyleri ile hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 28. Hastaların Spot idrarda AAO düzeyleri ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Yeni tanı Tip 2 Diyabette tedavi algoritması

Şekil 2. Takip altındaki Tip 2 Diyabette tedavi algoritması

Şekil 3. Hipomagnezemi ile T2DM arasındaki karşılıklı olumsuz ilişki

ÖZET

Amaç: Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında magnezyum eksikliğinin insülin direnci, oksidatif stres ve endotelyal disfonksiyon üzerinden mikrovasküler komplikasyonları kolaylaştırabileceği öne sürülmektedir. Bu çalışma, Tip 2 Diyabetes Mellitus'da serum magnezyum düzeyi ile mikroalbuminüri varlığı/şiddeti arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçladı.

Yöntem: 01.01.2020–01.10.2024 tarihleri arasında SBÜ Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank EAH İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı 18 yaş üzeri bireyler retrospektif olarak incelendi. Aynı başvuruda ölçülen serum magnezyum (mg/dL) ve ilk sabah idrarında albumin atılım oranı(mg/g kreatinin) kaydedildi. Albüminüri kategorileri A1: <30 mg/g kreatinin, A2: 30–300 mg/g kreatinin, A3: >300 mg/g kreatinin olarak sınıflandı. Birincil sonlanım magnezyum ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkidir. İkincil analizlerde magnezyum ile cinsiyet, hipertansiyon ve temel biyokimyasal değişkenlerin ilişkisi değerlendirildi. Uygun yerlerde parametrik/non-parametrik testler ve ki-kare testleri kullanıldı; anlamlılık $p<0,05$.

Bulgular: Toplam 280 hasta (139 erkek, 141 kadın) çalışmaya alındı; yaş 57,6 ± 12,6 yıl, diyabet süresi 10 [5–13] yıldı. Medyan magnezyum 1,83 [1,68–1,96] mg/dL, medyan AAO 332,26 [3,71–854,67] mg/g kreatinin idi. Katılımcıların %34,3'ü A1, %30,4'ü A2, %35,4'ü A3 grubundaydı. Serum magnezyum erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksekti ($p=0,033$). Hipertansiyon varlığıyla düşük magnezyum düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,045$). Magnezyum ile mikroalbuminüri varlığı/şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir ($p<0,05$).

Sonuç: Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında hipomagnezemi sıktır ve özellikle hipertansiyon gibi eşlik eden durumlarla ilişkilidir. Bu çalışmada serum

magnezyum ile mikroalbuminüri arasında anlamlı ilişki göstermesinin yanında magnezyum düzeyi metabolik ve vasküler risk profiline eşlik eden bir belirteç olabilir. Tip 2 Diyabetes Mellitus izleminde magnezyum düzeyinin düzenli değerlendirilmesi ve eksiklik saptanan olgularda replasmanın klinik sonuçlara etkisini test eden prospektif çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabet; magnezyum; mikroalbumin; albumin atılım oranı; HbA1c; diyabetik nefropati.

ABSTRACT

Objective: In patients with Type 2 Diabetes Mellitus, magnesium deficiency has been implicated in insulin resistance, oxidative stress, and endothelial dysfunction, potentially facilitating microvascular complications. This study aimed to investigate the association between serum magnesium levels and the presence/severity of microalbuminuria in Type 2 Diabetes Mellitus.

Methods: Adults (≥18 years) with a diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus who attended the Internal Medicine outpatient clinic of Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital between 01.01.2020 and 01.10.2024 were retrospectively reviewed. Serum magnesium (mg/dL) and first-morning spot urine albumin–creatinine ratio (AAO, mg/g creatinine) measured at the same visit were recorded. Albuminuria was categorized as A1: <30 mg/g creatinine, A2: 30–300 mg/g creatinine, and A3: >300 mg/g creatinine. The primary outcome was the relationship between magnesium and microalbuminuria. Secondary analyses evaluated magnesium in relation to sex, hypertension, and routine biochemical variables. Appropriate parametric/non-parametric tests and chi-square tests were used; statistical significance was set at $p<0.05$.

Results: A total of 280 patients (139 males, 141 females) were included; mean age 57.6 ± 12.6 years; median diabetes duration 10 [5–13] years. Median magnesium was 1.83 [1.68–1.96] mg/dL and median AAO 332.26 [3.71–854.67] mg/g creatinine. Albuminuria distribution was A1 34.3%, A2 30.4%, and A3 35.4%. Serum magnesium was higher in males than females ($p=0.033$). Lower magnesium was significantly associated with hypertension ($p=0.045$). Importantly, a significant association was observed between serum magnesium and the presence/severity of MA ($p<0.05$).

Conclusion: Hypomagnesemia is common in Type 2 Diabetes Mellitus and is associated with comorbid conditions such as hypertension. In this study, serum magnesium showed a significant relationship with microalbuminuria, suggesting that magnesium may reflect renal and vascular risk in Type 2 Diabetes Mellitus. Routine

assessment of magnesium and prospective trials assessing the clinical impact of magnesium repletion are warranted.

Keywords: Type 2 diabetes; magnesium; microalbuminuria; albumin–creatinine ratio; HbA1c; diabetic nephropathy.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM), insülin direnci (İD) ve/veya insülin sekresyonunda yetersizlikle karakterize, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik bir hastalıktır (1,2). Ülkemizde diyabet vakalarının büyük çoğunluğunu oluşturan Tip 2 Diyabetes Mellitus, prevalansının son yıllarda belirgin biçimde artması ve gelecek yıllarda da artışın süreceğinin öngörülmesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (3,4). Kronik hiperglisemiye bağlı gelişen mikrovasküler (nöropati, retinopati, nefropati) ve makrovasküler (koroner arter, serebrovasküler, periferik arter hastalıkları) komplikasyonlar yaşam kalitesini düşürmekte ve mortaliteyi artırmaktadır (1,5). Diyabetik nefropati, bu komplikasyonlar arasında hem böbrek yetmezliği hem de kardiyovasküler hastalık riskini artırması nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir. Bu nedenle erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımları, diyabete bağlı ölüm ve sakatlıkların önlenmesinde kritik rol oynamaktadır (5).

Mikroalbuminüri (MA), diyabetik nefropatinin erken bir göstergesi olup, böbrek hasarının başlangıç evresinde ortaya çıkar ve kardiyovasküler hastalık ile mortalite riskinde artışla ilişkilidir ve aynı zamanda mikroalbüminüri, retinopati, nöropati ve periferik arter hastalığıyla birlikte görülebilmektedir (6, 7).

Magnezyum (Mg), 300'den fazla enzimatik reaksiyonda görev alan, insülin sekresyonu, glukoz taşınması, reseptör duyarlılığı ve inflamasyonun düzenlenmesinde rol oynayan hayati bir mineraldir (8). Magnezyum eksikliği, hem insülin direnci gelişimine katkıda bulunmakta hem de kronik hipergliseminin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (9). Magnezyumun antioksidan ve anti-inflamatuar etkileri, oksidatif stresin azaltılmasında ve metabolik dengenin korunmasında önemli rol oynamaktadır (10). Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında sık görülen hipomagnezemi, glisemik kontrolün bozulmasıyla birlikte bir kısır döngü oluşturarak nefropati riskini artırabilmektedir (9,11,12).

Türkiye'de Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında magnezyum düzeyleri ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlıdır (13). Bu nedenle mevcut çalışmamızda, Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı bireylerde serum magnezyum düzeyleri ile mikroalbuminüri varlığı arasındaki olası ilişkinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Böylece serum magnezyum düzeylerinin diyabetik nefropati ile ilişkisi değerlendirilmiş olacak ve klinik takipte magnezyum ölçümlerinin önemi vurgulanabilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.DİYABETES MELLİTUS

2.1.1.Tanım

Diyabetes Mellitus (DM), insülin hormonunun yetersizliği ve/veya etkisindeki bozulmalar sonucunda karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında dengesizliklere yol açan, kronik ve kompleks bir metabolik hastalık olarak tanımlanmaktadır (1-5). Bu hastalığın tanısında kullanılan kriterler, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ile Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından belirlenmiştir (1, 14).

Tablo 1. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

	Aşikar DM	**İzole BAG**	**İzole BGT**	**BAG+BGT**	**DM Riski Yüksek**
APG(≥8staçlı kta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT: 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları				
HbA1c**	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)				%5,7-6,4(39-47 mmol/mol)

DM: Diyabetes Mellitus, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, PG: Plazma Glukozu, HbA1c: Hemoglobin A1c
(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşikar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangibirisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.
(**)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

2.1.2.Epidemiyoloji

DM, günümüzde özellikle gelişmekte olan ülkelerde hızla artış göstererek küresel ölçekte epidemik bir sorun haline gelmiş bulunmaktadır (4,15). 2025 yılı verilerine göre, dünya genelinde diyabetli birey sayısının yaklaşık 589 milyon olduğu bildirilmiş olup, bu sayının 2050 yılına kadar 852,5 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (4). DM en yaygın olarak görüldüğü yaş aralığını ise 40–59 yaş grubu oluşturmaktadır (16). Türkiye'de 2010 yılında gerçekleştirilen Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalık Prevalans Çalışması-2 (TURDEP-2) sonuçlarına göre, erişkin nüfusta diyabet prevalansı %13,7 olarak saptanmış ve bu olguların yaklaşık %45'inin henüz yeni tanı aldığı belirlenmiştir (3). Elde edilen bu veriler, ülkemizde diyabetle yaşayan birey sayısının yaklaşık 6,5 milyona ulaştığını göstermektedir (3).

2.1.3.Diyabet Semptomları

T2DM'de poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık gibi belirtilerin yanı sıra halsizlik, kolay yorulma, ağız kuruluğu ve noktüri gibi semptomlar sık görülürken; bulanık görme, nedeni açıklanamayan kilo kaybı, tedaviye dirençli veya tekrarlayan enfeksiyonlar, mantar enfeksiyonları ve ciltte kaşıntı gibi bulgular da daha nadir olarak klinik tabloya eşlik edebilmektedir (1, 16).

2.1.4.Sınıflama

DM sınıflandırılmasında dört ana klinik tip yer almakta olup, bunlar Tablo 2'de gösterilmektedir (1, 14). Bu tiplerden üçü primer diyabet formları olarak Tip 1 Diyabetes Mellitus, T2DM ve gestasyonel diyabet (GDM) şeklinde tanımlanmaktadır. Diğer grup ise, spesifik nedenlere bağlı gelişen ve sekonder diyabet kapsamında değerlendirilen diyabet türlerini içermektedir (1, 14).

Tablo 2. Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (Mutlak insülin noksanlığına sebep olan b-hücre yıkımı vardır)
A. İmmun aracılıklı
B. İdiyopatik

II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)

III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)
(Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)

IV. Diğer spesifik diyabet tipleri
- b-hücre fonksiyonlarının
- genetikdefekti (monogenik
- diyabetformları)
- 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)
- 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
- 9. Kromozom, CEL (MODY8)
- 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
- 11. Kromozom, INS (MODY10)
- 8. Kromozom, BLK (MODY11)
- Mitokondriyal DNA
- 11. Kromozom, Neonatal DM(Kir6.2, ABCC8, KCNJ1 mutasyonu)
- 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)
- 3. Kromozom, APLL1 (MODY14)
- Diğerleri

B.İnsülinin etkisindeki genetik defektler
- • Leprechaunism
- • Lipoatrofik diyabet
- • Rabson-Mendenhall sendromu
- • Tip A insülin direnci
- • Diğerleri

C.Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
- Fibrokalkulöz pankreatopati
- Hemokromatoz
- Kistik fibroz
- Neoplazi
- Pankreatit
- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

D. Endokrinopatiler
- Akromegali
- Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Feokromositoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma

E. İlaç veya kimyasal ajanlar
- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ilaçlar
- b-adrenerjik agonistler
- Diazoksid
- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- a -İnterferon
- Nikotinik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Vacor
- Statinler
- Diğerleri(Transplantre jeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)

F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
- Anti insülin-reseptör antikorları
- “Stiff-man” sendromu
- Diğerleri

G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
- Alström sendromu
- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram (DIDMOAD) sendromu
- Diğerleri

H. İnfeksiyonlar
- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus
- Koksaki B

Diğerleri(adenovirus, kabakulak)

2.2. TİP 2 DİABETES MELLİTUS

2.2.1.Fizyopatoloji/Etiyoloji

2.2.1.1.İnsüline Direnç: T2DM'de, insülin hormonunun etkisinde hücre düzeyinde bir direnç gelişir (17, 18, 19). Bu durumda pankreas tarafından insülin normal veya artmış miktarda üretilse de, hedef dokulardaki (özellikle kas ve yağ dokusu) hücre reseptörlerinde ve sonrasındaki sinyal yollarında bozukluk meydana gelir (17, 18). Bu postreseptör düzeyindeki bozukluklar, glukozun hücre içine taşınmasını engeller ve glukoz enerji kaynağı olarak yeterince kullanılamaz. Sonuçta hücre içi enerji açığı (fonksiyonel hipoglisemi) gelişirken, kanda glukoz düzeyi yükselir. Bu süreç, insülin direnci olarak tanımlanır ve Tip 2 diyabetin temel patofizyolojik mekanizmasını oluşturur (17, 18).

2.2.1.2.İnsülin Sekresyonu Azalması: Pankreas, dolaşımdaki glukoz düzeyindeki artışa karşı yeterli miktarda insülin üretememektedir (19, 20). Buna ek olarak, karaciğerdeki glukoz üretimi belirgin şekilde artmış bulunmaktadır (19, 21). Bu artışın oluşumunda, insülin sekresyonundaki yetersizliklerin yanı sıra, özellikle sabaha karşı düzeyleri yükselen kontrinsüliner hormonlar olan kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin gibi hormonlar da etkili rol oynamaktadır (21).

2.2.2.Tip 2 Diyabetes Mellitus Özellikleri

T2DM genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkar (16, 20). Hastaların çoğu fazla kilolu veya obezdir ve bu bireylerde vücut kitle indeksi (VKİ) genellikle 25 kg/m²'nin üzerindedir (1, 22). Hastalık genellikle yavaş seyirli olup, başlangıçta belirgin bir belirti vermeden ilerleyebilir. Bu nedenle birçok hastada erken evrede tanı konulamayabilir ve hastalık tesadüfen yapılan kan şekeri ölçümleri sırasında saptanabilir (1, 16).

2.2.3.TEDAVİ

2.2.3.1.Kilonun Kontrolü ve Diyet: Diyabetli bireylerde HbA1c düzeylerinin düşürülmesine destek olmak amacıyla tıbbi beslenme tedavisine yönelik eğitim verilmesi gerekmektedir (1, 23). Bu eğitimin, diyabet beslenmesi konusunda uzmanlaşmış ve deneyim sahibi bir diyetisyen tarafından yürütülmesi önerilmektedir (1, 22).

2.2.3.2.Eğitim: Diyabetli bireylere ve onların yakın çevresine, hastalık yönetiminde bilgi ve becerilerini artırmak amacıyla, belirli aralıklarla ve planlı bir biçimde diyabet eğitimi verilmesi gerekmektedir (1, 24).

2.2.3.3.Fiziksel Aktivite: Prediyabet ya da özellikle T2DM tanısı almış bireylerde, kilo kaybını teşvik etmek amacıyla kalori kısıtlamasına ek olarak haftada en az 150 dakika süreyle orta şiddette aerobik egzersiz (örneğin tempolu yürüyüş) yapılması önerilmektedir (1, 25). Egzersiz programının haftanın en az üç gününe yayılması ve iki egzersiz seansı arasında ikiden fazla gün ara verilmemesine dikkat edilmesi gerekmektedir (1, 25).

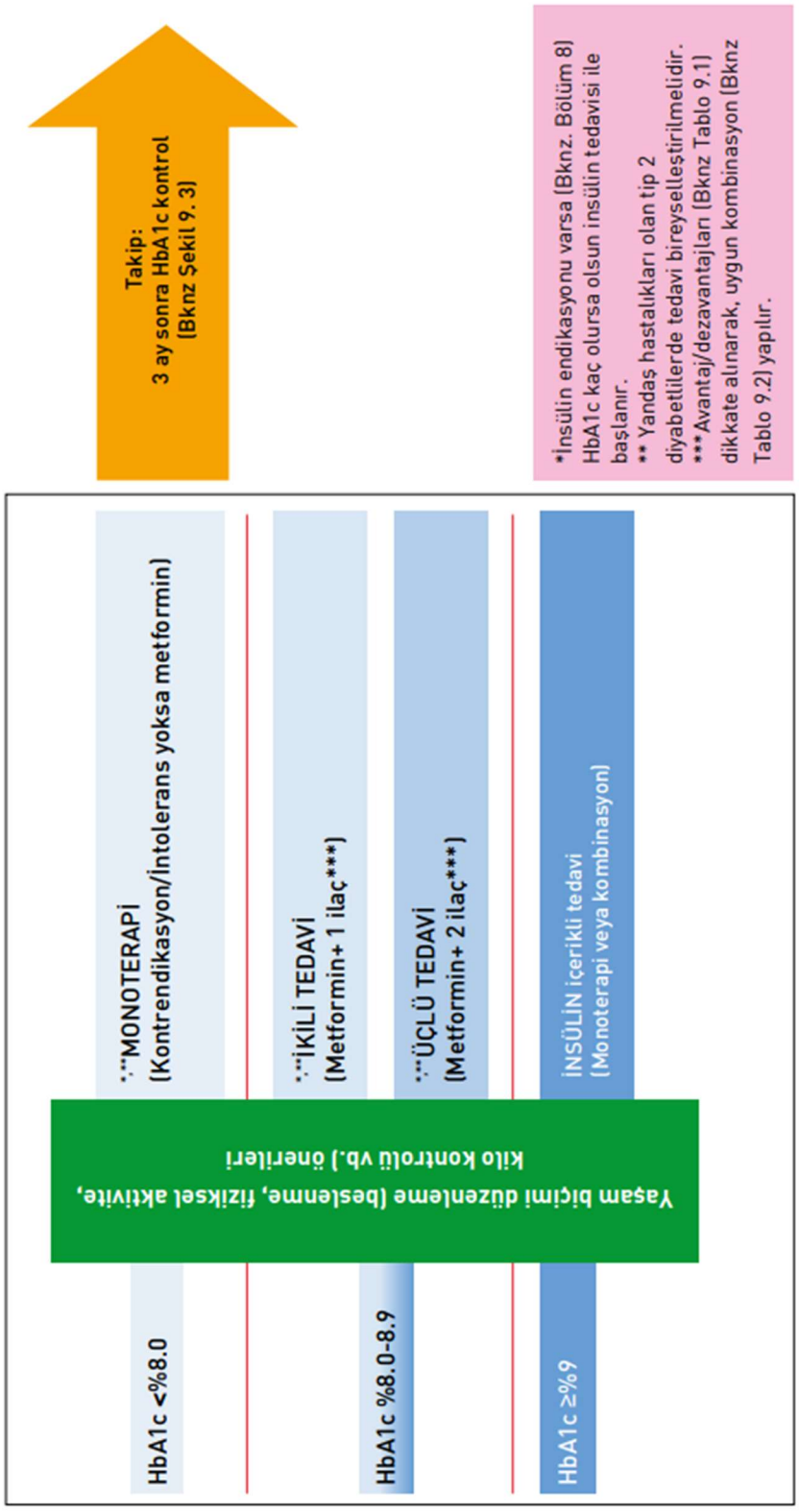
2.2.3.4.Oral Antidiyabetikler ve İnsülin Tedavisi: Yeni tanı konulmuş T2DM olgularında tedavinin temelini, yaşam tarzı değişiklikleri oluşturmaktadır. Tıbbi beslenme tedavisi, düzenli fiziksel aktivite, kilo kontrolü ve sigara bırakılması gibi davranışsal düzenlemeler, glisemik kontrolün sağlanması ve kardiyovasküler riskin azaltılması açısından büyük önem taşır (1, 26).

Farmakolojik tedavi açısından, kontrendikasyon bulunmadığı sürece ilk basamakta metformin önerilmektedir. Metformin, etkinlik, güvenlilik, kilo üzerinde nötr veya hafif düşürücü etkisi ve kardiyovasküler yararları nedeniyle ilk tercih ajan olma özelliğini sürdürmektedir (1, 26).

Ancak tanı sırasında HbA1c düzeyinin belirgin yüksek olduğu (örneğin ≥ %9 [> 75 mmol/mol]) ya da hiperglisemi semptomlarının (poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bulanık görme vb.) eşlik ettiği durumlarda, yaşam tarzı düzenlemeleriyle birlikte insülin tedavisine erken başlanması önerilmektedir (1, 26). Bu yaklaşım, glukotoksisite ve lipotoksisiteyi hızla ortadan kaldırarak beta-hücre fonksiyonunun korunmasına katkı sağlar (1, 20).

Glisemik hedefler belirlenirken hipoglisemi riski, komorbiditeler, yaşam beklentisi ve hastanın tedaviye uyumu göz önüne alınmalıdır. ADA 2025 ve TEMD 2024 kılavuzlarına göre çoğu erişkin hasta için HbA1c hedefi %7 (≈ 53 mmol/mol) düzeyindedir (1, 26). Ancak yaşlı, çoklu komorbiditeli veya hipoglisemiye eğilimli bireylerde hedefin %7,5–8 aralığında esnetilmesi önerilmektedir (1, 26).

Tedavinin başlangıcında yalnızca metformin kullanan hastalarda, ilk 3 ay sonunda HbA1c hedefe ulaşamazsa, tedavi stratejisi yeniden değerlendirilmelidir. $HbA_1c \geq$ %8 (64 mmol/mol) olan hastalarda ek oral ajan (örneğin SGLT-2 inhibitörü, DPP-4 inhibitörü, GLP-1 RA) veya insülin tedavisinin eklenmesi önerilir (1, 26). Eğer $HbA_1c \geq$ %9 (> 75 mmol/mol) ya da belirgin hiperglisemi semptomları mevcutsa, insülin tedavisinin başlatılması veya mevcut tedavinin yoğunlaştırılması uygun görülmektedir (1, 26).



Şekil 1. Yeni tanı Tip 2 Diyabette tedavi algoritması (26)

Şekil 2. Takip altındaki Tip 2 Diyabette tedavi algoritması (26)

2.2.4.Ek Hastalıkların Tedavisi ve Antiagregan tedavi

2.2.4.1.Kan Basıncı Kontrolü: Kan basıncı (KB) hedefi genel olarak ≤130/80 mmHg olarak belirlenmektedir (1, 26). Ancak ciddi hipotansiyon riski taşımayan, özellikle genç yaşta olan ve ek kardiyovasküler risk faktörleri bulunan bireylerde, tolere edilebildiği takdirde daha düşük hedefler, yani ≤120/70 mmHg seviyeleri önerilmektedir (1, 27).

2.2.4.2.Lipid Tedavi: T2DM tanılı bireylerde dislipidemi, kardiyovasküler hastalık riskinin önemli bir belirleyicisidir (1, 38). Bu nedenle, diyabet yönetiminin ayrılmaz bir parçası olarak lipid düzeylerinin düzenli izlenmesi ve tedavi edilmesi önerilmektedir (1, 28). Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) 2024 kılavuzuna göre lipid tedavisinin temelini, yaşam tarzı değişiklikleri (tıbbi beslenme tedavisi, düzenli fiziksel aktivite, kilo kontrolü ve sigaranın bırakılması) oluşturur (26). Yaşam tarzı değişikliklerine rağmen düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri hedefe ulaşmayan hastalarda statin tedavisi ilk basamak farmakolojik seçenek olarak önerilmektedir (1, 26).

Risk düzeyine göre LDL kolesterol hedefi bireyselleştirilmelidir: çok yüksek riskli diyabetli hastalarda LDL kolesterol hedefi genellikle <55 mg/dL, yüksek riskli hastalarda <70 mg/dL, orta riskli hastalarda ise <100 mg/dL olarak belirlenmiştir (26, 28, 29). Üç ay süreyle statin tedavisi ve yaşam tarzı değişikliklerine rağmen hedefe ulaşılamazsa, tedaviye ezetimib eklenmesi, dirençli olgularda ise Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörlerinin değerlendirilmesi önerilir (26, 28, 29). Ayrıca, trigliserid düzeyi ≥150 mg/dL olan hastalarda, pankreatit riski göz önünde bulundurularak fibrat tedavisi eklenmesi uygun olabilir (1, 26). Lipid düşürücü tedaviye başlamadan önce karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi ve tedavi süresince lipid profili ile güvenlik parametrelerinin düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir (1, 26).

2.2.4.3.Anti-Agregan Tedavi: Makrovasküler hastalık öyküsü bulunan tüm diyabetli erişkin bireylerde, sekonder koruma amacıyla günlük 80–150 mg dozunda aspirin tedavisi uygulanması önerilmektedir (1, 26).

2.3.DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

2.3.1.Nefropati (Diyabete Bağlı Böbrek Hasarı)

Erişkin diyabetli bireylerde nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (6, 26, 30). Diyabetik nefropatinin erken evrede tespit edilebilmesi için, MA ölçümüne ek olarak tahmini glomerüler filtrasyon hızının (GFR) hesaplanması gerekmektedir (1, 30). MA taraması amacıyla, sabah ilk idrar örneğinde AAO değerlendirilmesi önerilmektedir (1, 26, 30).

2.3.2.Tarama

T2DM tanısı konulduğu andan itibaren yılda en az bir kez glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ölçülmeli ve idrarda albümin/kreatinin oranı (AAO) değerlendirilerek diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır. Tarama sırasında, spot idrarda AAO ve serum kreatinin düzeyinden hesaplanan GFR birlikte değerlendirilir. Normal bireylerde AAO <30 mg/g kreatinin iken, 30–300 mg/g kreatinin aralığındaki değerler mikroalbüminüri (artmış albümin atılımı) ve >300 mg/g kreatinin değerleri makroalbüminüri olarak kabul edilir; bu durum diyabetik nefropati varlığını gösterir. Ancak, mikroalbüminüriye veya GFR'de azalmaya yol açabilecek geçici durumlar — örneğin kontrolsüz hipertansiyon, üriner sistem enfeksiyonları veya hipovolemi gibi— mevcutsa, bu durumlar düzeltilene kadar nefropati taramasına yönelik testlerin ertelenmesi önerilmektedir (1, 26, 30).

GFR'nin <60 mL/dk/1,73 m² olması veya AAO'nun 30 mg/g kreatininin üzerinde kalıcı olarak yüksek seyretmesi, kronik böbrek hasarının göstergesi kabul edilir (1, 26, 30). Bu nedenle, diyabetli bireylerde nefropati tanısı koymadan önce anormal bulguların en az iki farklı örnekte, 3–6 ay arayla tekrarlanarak doğrulanması önerilir (1, 26, 30). Erken dönemde tanı ve izlem, hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak ve son dönem böbrek yetmezliğini önlemek açısından kritik öneme sahiptir (1, 26, 30).

2.3.3. Klinik

T2DM hastalarında nefropati kliniği hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında yetersizlik ile seyreden bir tablo şeklinde izlenmektedir (1, 26, 30).

2.3.4. Tedavi Ve Korunma

2.3.4.1. Glisemi Kontrolü: Tip 1 ve Tip 2 diyabetli bireylerde nefropatinin gelişimini engellemek ya da mevcut nefropatinin ilerleyişini yavaşlatmak amacıyla, optimal glisemik kontrolün sağlanması büyük önem arz etmektedir (1, 26, 30). Hedef değerlere ulaşmakta güçlük çekilen durumlarda, gerektiğinde intensif diyabet tedavisi uygulanmalıdır (1, 26).

2.3.4.2. İdeal Kan Basıncı Kontrolü: Kan basıncının (KB) kontrol altına alınması, diyabetik nefropati gelişme riskini azaltmakta ve mevcut nefropatinin ilerlemesini yavaşlatmaktadır (1, 26, 30). AAO sürekli olarak 30–299 mg/g kreatinin aralığında seyreden bireylerde, hipertansiyon olmasa dahi kronik böbrek hastalığının (KBH) ilerlemesini geciktirmek amacıyla Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) tedavisinin başlanması göz önünde bulundurulmalıdır (1, 26).

2.3.4.3. Diyet: Diyabete bağlı KBH evre 3 ve üzeri hastalar için günlük protein alımı 0,8 g/kg seviyesine düşürülmelidir (1, 26).

2.4. MAGNEZYUM

Mg, hücre içindeki en yaygın iki değerlikli katyonlardan biri olup, potasyumdan sonra en bol bulunan ikinci intrasellüler iyon olarak yer almakta ve insan vücudundaki toplam katyonlar arasında dördüncü sırada bulunmaktadır (8, 9, 31). Bu özelliğiyle biyolojik işlevler açısından büyük bir öneme sahip bulunmaktadır. Mg, birçok enzimin substrat olarak işlev görebilmesi için gerekli olup, serbest Mg^{2+} yalnızca hücre zarının stabilizasyonu ve iyon kanallarının düzenlenmesinde değil, aynı zamanda çeşitli enzim sistemlerinin allosterik aktivatörü olarak da görev yapmaktadır (8, 31, 32). Bu nedenle, özellikle pankreas β-hücrelerinde gerçekleşen oksidatif fosforilasyon, glikoliz, DNA transkripsiyonu ve protein sentezi gibi pek çok hücresel süreçte yaşamsal bir rol üstlenmektedir (8, 32).

Ekstrasellüler magnezyumun büyük bir kısmı serumda ve eritrositlerde bulunmakta olup, bu miktar toplam vücut magnezyumunun yalnızca yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır (7, 31). Serum magnezyum üç farklı formda yer almakta; serbest (iyonize) form, proteinlere bağlı form ve fosfat, bikarbonat, sitrat ya da sülfat gibi anyonlarla kompleksleşmiş form şeklinde bulunmaktadır (31, 32). Bu formlar arasında biyolojik açıdan en aktif olanı, %55–70 oranında bulunan iyonize Mg'dır (31, 32). Serum Mg düzeyleri esas olarak böbreklerden sağlanan üriner atılım yoluyla düzenlenmektedir. Bu bağlamda, Mg dengesinin korunmasında böbrekler temel bir rol üstlenmektedir (7, 31, 33). Mg atılımı, 24 saatlik sirkadiyen bir ritme göre değişim göstermekte olup, en yoğun eliminasyon gece saatlerinde gerçekleşmektedir. Glomerüler filtrasyona uğrayan magnezyumun yaklaşık %95'i yeniden emilmekte, sadece %3–5'lik bir kısmı ise idrarla kaybedilmektedir (7, 31, 33).

Böbrekler, magnezyumun geri emilimini ve atılımını oldukça geniş bir aralıkta (%0,5–%70) düzenleyebilme yeteneğine sahiptir (7, 31, 33). Mg eksikliği durumunda, böbrekler idrarla olan atılımı minimum düzeye indirerek vücutta magnezyumun korunmasını sağlamaktadır (7, 31, 33). Öte yandan, aşırı Mg alımı söz konusu olduğunda ise, hızlı eliminasyon mekanizmaları devreye girerek fazla miktardaki magnezyumun vücuttan uzaklaştırılması sağlanmaktadır (7, 31, 33).

Tablo 3. Magnezyumun fizyolojik rollerine ilişkin örnekler

I. Enzim Substratı (ATP Mg, GTP Mg) ● ATPaz veya GTPaz (Na+, K+- ATPaz, Ca2+- ATPaz) ● Siklazlar (adenilat siklaz, guanilat siklaz) ● Kinazlar (hekzokinaz, kreatin kinaz, protein kinaz)
II. Direkt Enzim Aktivasyonu ● Adenilat siklaz ● Fosfolipaz C ● Na+, K+- ATPaz ● Ca2+- ATPaz ● K+, H+-ATPaz ● 5'- Nükleotidaz ● Kreatin kinaz ● Fosfofrüktokinaz ● 5- Fosforibozil- pirofosfat sentetaz ● Lipoprotein lipaz
III. Membran Fonksiyonu ● Hücre adhezyonu ● Transmembran elektrolit akışı
IV. Kalsiyum Antagonisti ● Kas kasılması/gevşemesi ● Nörotransmitter salınımı ● Boğumlarda aksiyon potansiyeli iletimi
V. Yapısal Fonksiyon ● Proteinler ● Poliribozomlar ● Nükleik asitler ● Çoklu enzim kompleksleri ● Mitokondri

2.5. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA HİPOMAGNEZEMİYE NEDEN OLABİLECEK MEKANİZMALAR

DM hastalarında hipomagnezemi gelişimi; yetersiz oral Mg alımı, gastrointestinal sistemde emilim bozuklukları ve böbrekler yoluyla artmış Mg atılımı sonucunda ortaya çıkabilmektedir (9, 11, 31, 33).

2.5.1. Gastrointestinal Nedenler

Diyabetik bireylerde oral alımın ve gastrointestinal emilimin azalmasına neden olabilecek faktörler arasında, diyabetik otonom nöropatiye bağlı olarak gelişen özofagus motilite bozukluğu, gastroparezi ve diyare gibi durumlar yer almaktadır (11, 31, 34).

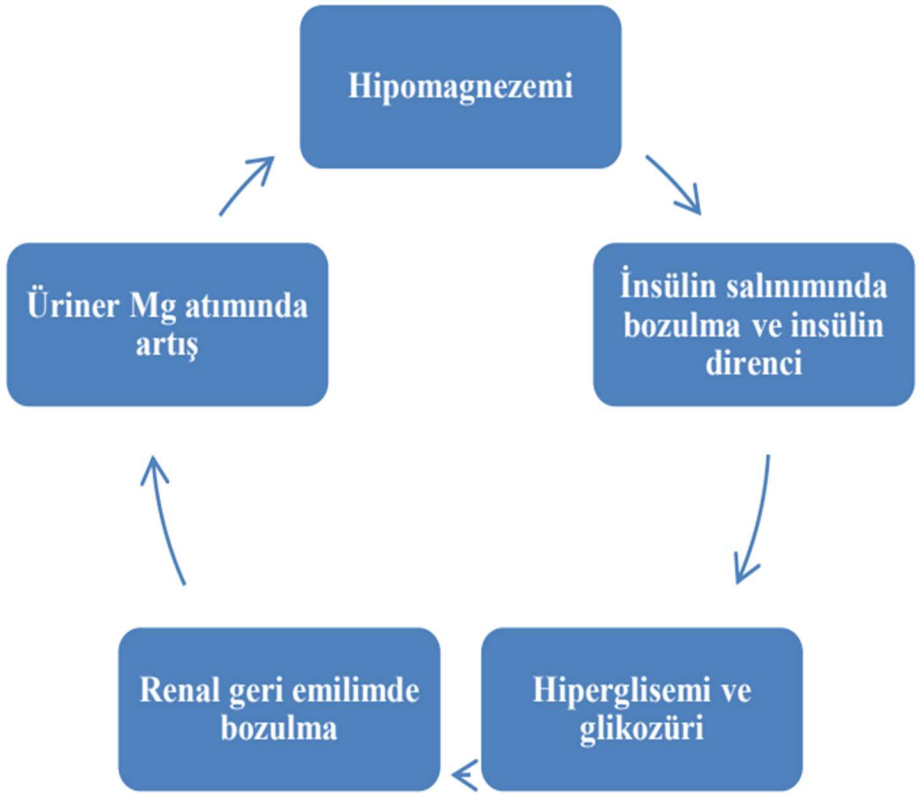
2.5.2. Renal Nedenler

2.5.2.1. Artmış Glomerüler Filtrasyon Yükü: DM hastalarında, glomerüler hiperfiltrasyon, hiperglisemiye bağlı ozmotik diürez, diyabetik ketoasidoz sırasında ortaya çıkan tekrarlayıcı metabolik asidoz atakları ve hipoalbüminemi, magnezyum filtrasyonunu artırabilmektedir (11, 31, 33). Diyabetik nefropati gelişen olgularda ise, belirgin MA ve makroproteinüri varlığı, proteine bağlı Mg kayıplarını artırmakta ve buna bağlı olarak renal Mg kaybı daha da şiddetlenmektedir (11, 30, 31, 33).

2.5.2.2. Artmış Tübüler Akış: Glomerüler hiperfiltrasyon, filtre edilen Mg miktarından bağımsız olarak proksimal tübül düzeyinde renal Mg kaybına neden olabilmektedir (31, 33, 35). Mg'nin geri emilimi, proksimal tübülde sodyum reabsorpsiyonu ile paralel bir şekilde gerçekleştiğinden, bu bölgedeki fonksiyonel bozulmalar hem sodyum hem de magnezyum emiliminin azalmasına yol açabilmektedir (31, 35, 36).

2.5.2.3. Azalmış Tübüler Reabsorpsiyon: İnsülin, Henle kulpunun çıkan ince kolunda magnezyumun geri emilimini desteklemektedir (9, 31, 35). Bu nedenle, diyabetik bireylerde görülen insülin eksikliği veya insülin direnci, söz konusu nefron segmentinde magnezyum atılımının artmasına neden olabilmektedir (9, 11, 31, 35).

Diyabetle ilişkili bazı metabolik bozuklukların da üriner Mg kaybını artırabileceği bildirilmektedir (11, 31, 33). Hipokalemi, hipofosfatemi, insülin eksikliği ve/veya insülin direnci, metabolik asidoz ve diüretik kullanımı bu duruma katkıda bulunan başlıca etkenler arasında yer almaktadır (9, 11, 31). Ayrıca, diyabetli bireylerde daha sık kullanılan aminoglikozid grubu antibiyotikler ile amfoterisin gibi antifungal ajanlar da renal magnezyum atımını artıran faktörler arasında değerlendirilmektedir (31, 36, 37).



Şekil 3. Hipomagnezemi ile Tip 2 Diyabetes Mellitus arasındaki karşılıklı olumsuz ilişki.

2.6. MİKROALBÜMİNÜRİ VE MAGNEZYUM BİRLİKTELİĞİ

Diyabetli bireylerde Mg düzeyleri ile MA arasındaki ilişki daha önce araştırılmış olmakla birlikte, literatürde bu konuda çelişkili bulgular bildirilmiştir (9, 11, 38). Corsonello ve arkadaşları, mikroalbüminürisi ya da belirgin proteinürisi bulunan diyabetik hastalarda, idrar albümin düzeyi normal olan olgulara kıyasla serum iyonize Mg konsantrasyonunun anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir. (35).

Serum Mg düzeyleri ile MA arasındaki olası patofizyolojik bağlantılardan biri, insülin direncindeki artıştır (9, 11, 38, 39). Hipomagnezeminin, insülin direncinin gelişiminde etkili olduğu bildirilmektedir (9, 39). Magnezyum, fizyolojik olarak doğal bir kalsiyum antagonisti işlevi görmekte olup, eksikliği durumunda hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda artış meydana gelmektedir (9, 40). Bu artan intrasellüler kalsiyum düzeyi, adipositler ve iskelet kası hücrelerinde insülin duyarlılığını azaltarak insülin direncine yol açmaktadır (9, 39, 40). Ayrıca, Mg eksikliğinin azalmış β-hücre fonksiyonu ve artmış İD ile ilişkili olduğu; bu durumun da plazma glukoz seviyelerinde yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir (9, 39, 41).

Başka araştırmalarda, diyabetli bireylerde görülen insülin eksikliği ya da insülin direncinin, magnezyumun tübüler reabsorbsiyonu olumsuz etkileyerek hipomagnezemiye neden olabileceği ortaya konmuştur (9, 11, 31, 39). İD ile hipomagnezemi arasındaki karşılıklı etkileşim sonucunda gelişen bu kısır döngü, insülin direncini daha da derinleştirmekte ve mikroalbüminüri gelişme riskini artırmaktadır (9, 39, 41).

Serum magnezyum düzeyleri ile mikroalbüminüri arasındaki diğer önemli bağlantı ise oksidatif stres mekanizmasıdır (38, 39, 42). Günümüzde oksidatif stres, MA gelişiminin önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (26, 30, 42). Magnezyumun antioksidan özelliklere sahip olduğu bildirilmiş olup, bu özelliği sayesinde oksidatif stresin azaltılmasında rol oynamaktadır (10, 40, 42). Bu nedenle, artmış oksidatif stresin, düşük serum magnezyum düzeyi ile MA arasındaki ilişkinin temel mekanizmalarından biri olabileceği düşünülmektedir (38, 39, 42). Ayrıca yapılan diğer çalışmalarda da, Mg alımı ve serum magnezyum konsantrasyonunun, MA patogenezinde rol oynayan sistemik inflamasyon belirteçleri ile ters yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (37, 39, 42). Bu bulgular, magnezyumun yalnızca metabolik denge üzerinde değil, aynı zamanda inflamatuar süreçler ve oksidatif stres aracılığıyla böbrek fonksiyonlarının korunmasında da önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA TASARIMI

Bu çalışma, retrospektif ve kesitsel bir gözlemsel araştırma olarak yapılmıştır. Araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne 1 Ocak 2020 – 1 Ekim 2024 tarihleri arasında başvuran, E11–E11.9 ICD kodları ile tanı almış T2DM hastaları üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Hastaların verileri, hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. Her hasta için demografik özellikler (yaş, cinsiyet), kullanılan ilaçlar, serum magnezyum düzeyleri, serum glukoz, HbA1c, böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin) ve spot idrar albümin düzeyleri kaydedilmiştir.

İdrar albümin düzeyleri aşağıdaki sınıflamaya göre gruplandırılmıştır:

- **Normoalbüminüri (A1):** < 30 mg/g kreatinin
- **Mikroalbüminüri (A2):** 30–300 mg/g kreatinin
- **Makroalbüminüri (A3):** > 300 mg/g kreatinin

Albümünüri düzeyi ile serum magnezyum konsantrasyonu arasındaki ilişki değerlendirilmiş; ayrıca magnezyum düzeyleri ile demografik veriler, HbA1c ve böbrek fonksiyon parametreleri arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

3.2. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. Tip 2 diyabet tanısı olmak
2. 18 yaş üzeri olmak
3. Başvuru anında eş zamanlı olarak serum magnezyum (Mg, mg/dl) düzeyleri ile birlikte spot idrarda albümin/kreatinin oranı (mg/g kreatinin), serum LDL kolesterol (mg/dl), trigliserid (TG, mg/dl), total kolesterol (mg/dl), HbA1c (%), kreatinin (mg/dl) ve glukoz (mg/dl) değerlerinin ölçülmüş olması

3.3. DIŞLAMA KRİTERLERİ

1. Malignitesi olan
2. 18 yaş altı olan hastalar
3. Gebeler
4. Tip-1 diyabet, sekonder diyabet tanılı olanlar
5. Mg düzeyini etkileyecek ilaç (Magnezyum içeren ilaçlar, multivitaminler, eritropoetin tedavisi alanlar, diüretikler, ACE inhibitörü-ARB inhibitörleri, siklosporin, takrolimus, ketakanazol, flukanazol, itrakanazol, aminoglikozid) kullanan hastalar
6. 3 bileşenli MDRD formülü ile eGFR <60 ml/dk/1,73m² olan
7. Tiroid hastalığı olan
8. Bilirubin düzeyi yüksek olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız için T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.11.2024 tarihli toplantısında ve 2024/341 sayısı ile onay alındı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler olarak ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, frekans ve yüzde değerleri kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren iki grup karşılaştırmalarında Independent Samples T testi, normal dağılım göstermeyen verilerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren veriler için tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), normal dağılmayan veriler için ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. ANOVA testi sonrasında anlamlı fark saptanan durumlarda Bonferroni düzeltmeli post-hoc testleri, Kruskal-Wallis testi sonrası anlamlı bulunan gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel (kategorik) verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (Chi-Square) testi, gerekli durumlarda ise Fisher's Exact testi tercih edildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli veriler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Spearman korelasyon analizi uygulandı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 01.01.2020 – 01.10.2024 tarihleri arasında T2DM tanılı hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya toplam 280 hasta dahil edildi. Katılımcıların yaş ortalaması 57,58±12,64 yıl olup, yaş aralığı 20 ile 65 yıl arasında değişmekteydi. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, 139'u (%49,6) erkek, 141'i (%50,4) kadın olarak belirlendi. Diyabet süresi ortanca 10 [5–13] yıldır. (Tablo 4)

Hastaların büyük çoğunluğunda (%89,3) diyabet dışı en az bir komorbid hastalık mevcuttu. En sık görülen komorbid hastalıklar hiperlipidemi (%81,8) ve hipertansiyon (%73,2) idi. Ayrıca hastaların %22,9'unda koroner arter hastalığı, %65,7'sinde diyabetik nefropati, %43,6'sında diyabetik nöropati ve %4,6'sında diyabetik retinopati tespit edildi. Toplamda, hastaların %78,2'sinde en az bir diyabetik mikrovasküler komplikasyon mevcuttu (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları

	Hasta Grubu (n=280)
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	139 (%49,6) / 141 (%50,4)
Yaş (yıl)	57,58±12,64 (20-87) [a]
Diyabet süresi (yıl)	10 [5-13] [b]
Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar	219 (%78,2)
Diyabetik Nefropati	184 (%65,7)
Diyabetik Nöropati	122 (%43,6)
Diyabetik Retinopati	13 (%4,6)
Komorbid hastalık varlığı (DM dışı)	250 (%89,3)
Hiperlipidemi	229 (%81,8)
Hipertansiyon	205 (%73,2)

a: Ortalama±Standart Sapma (minimum-maksimum), b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]

Hastaların mevcut ilaç tedavileri incelendiğinde, en sık kullanılan ilaç grubu statinler olup, hastaların %74,3'ü (n=208) statin tedavisi almaktaydı. Bunu sırasıyla %60,4 (n=169) ile metformin, %55,0 (n=154) ile DPP-4 inhibitörleri ve %51,8 (n=145) ile SGLT2 inhibitörleri takip etmekteydi. Hastaların %43,6'sı (n=122) insülin tedavisi görmekteydi. Antihipertansif ilaçlardan kalsiyum kanal blokeri kullanan hasta oranı %24,6 (n=69), beta bloker kullananların oranı ise %15,7 (n=44) olarak saptandı. Oral antidiyabetiklerden sülfonilüre kullanan hasta oranı %14,3 (n=40) iken, antiagregan tedavi alan hasta oranı %8,9 (n=25) olarak belirlendi. (Tablo 5)

Tablo 5. Hastaların Mevcut İlaç Tedavilerinin Dağılımı

İlaç/Tedavi	Kullanan Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Statin	208	%74,3
Metformin	169	%60,4
DPP-4 inhibitörü	154	%55,0
SGLT2 inhibitörü	145	%51,8
İnsülin	122	%43,6
Kalsiyum Kanal Blokeri (KKB)	69	%24,6
Beta Bloker	44	%15,7
Sülfonilüre	40	%14,3
Antiagregan	25	%8,9

SGLT2 İnhibitörü: Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörü, DPP4 İnhibitörü: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü, KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri.

Hastaların tam kan sayımı ve anemi ile ilişkili parametreleri incelendiğinde, ortalama lökosit düzeyi $7,84 \pm 1,77 \times 10^3/\mu L$, nötrofil düzeyi ise $4,82 \pm 1,44 \times 10^3/\mu L$ olarak ölçüldü. Bazofil, eozinofil, lenfosit ve monosit düzeyleri sırasıyla 0,04 [0,03–0,05], 0,17 [0,10–0,27], 2,26 [1,80–2,81] ve 0,48 [0,38–0,58] $\times 10^3/\mu L$ idi. Ortalama hemoglobin düzeyi $13,44 \pm 2,16$ g/dL, hematokrit oranı ise $\%40,52 \pm 5,97$ olarak saptandı. Eritrosit sayısı ortanca 4,83 [4,39–5,24] $\times 10^6/\mu L$ olarak bulundu. Trombosit sayısı ortanca 239,50 [204,00–285,25] $\times 10^3/\mu L$, MPV ortanca ise 9,70 [9,02–10,40] fL idi. Anemiyle ilişkili parametrelerden ferritin düzeyi 54,50 [26,85–131,12] ng/mL,

demir düzeyi 67,50 [49,25–88,96] µg/dL, total demir bağlama kapasitesi 371,00 [324,00–410,11] µg/dL ve transferrin satürasyonu %19,14 [13,44–25,33] olarak hesaplandı. (Tablo 6)

Tablo 6. Hastaların hemogram ve anemi parametreleri

	Hasta Grubu (n=280)
Lökosit (10^3/µL)	7,84±1,77 [a]
Nötrofil (10^3/µL)	4,82±1,44 [a]
Bazofil (10^3/µL)	0,04 [0,03-0,05] [b]
Eozinofil (10^3/µL)	0,17 [0,10-0,27] [b]
Lenfosit (10^3/µL)	2,26 [1,80-2,81] [b]
Monosit (10^3/µL)	0,48 [0,38-0,58] [b]
Eritrosit (10^6/µL)	4,83 [4,39-5,24] [b]
Hemoglobin (gr/dl)	13,44±2,16 [a]
Hematokrit (%)	40,52±5,97 [a]
Trombosit (10^3/µL)	239,50 [204-285,25] [b]
MPV (fL)	9,70 [9,02-10,40] [b]
Ferritin (ng/ml)	54,50 [26,85-131,12] [b]
Demir (µg/dl)	67,50 [49,25-88,96] [b]
Total Demir Bağlama Kapasitesi (µg/dl)	371 [324-410,11] [b]
Transferrin Satürasyonu (%)	19,14 [13,44-25,33] [b]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]

Hastaların biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde, ortanca glukoz düzeyi 168 [129,92–229,00] mg/dL, HbA1c düzeyi ise %8,10 [6,80–9,97] olarak saptandı. Lipid profiline bakıldığında HDL kolesterol düzeyi 41 [36,00–49,12] mg/dL, LDL kolesterol ortalaması 113,62 ± 36,72 mg/dL, total kolesterol ise 194 [162,55–222,00] mg/dL idi. Trigliserid düzeyi 169 [115,95–239,25] mg/dL olarak bulundu. (Tablo 7)

Karaciğer fonksiyon testleri arasında Alanin Aminotransferaz (ALT) değeri 16,85 [12,25–24,37] IU/L, Aspartat Aminotransferaz (AST) değeri 15,95 [12,30–19,77] IU/L, Gama Glutamil Transferaz (GGT) değeri 24,30 [15,45–36,90] IU/L ve

Alkalen Fosfataz (ALP) düzeyi 84 [68,00–103,00] IU/L idi. Bilirubin değerleri incelendiğinde, direkt bilirubin 0,16 [0,11–0,22] mg/dL, total bilirubin ise 0,40 [0,27–0,57] mg/dL olarak ölçüldü. (Tablo 7)

Böbrek fonksiyon testlerinden üre düzeyi 36 [27,00–47,00] mg/dL, kreatinin düzeyi ise 0,92 [0,70–1,14] mg/dL idi. Albümin ve total protein düzeyleri sırasıyla 4,30 [3,99–4,55] g/dL ve 7,16 [6,80–7,48] g/dL olarak kaydedildi. (Tablo 7)

Elektrolit analizinde, sodyum düzeyi 139 [137,00–140,00] mEq/L, potasyum düzeyi 4,52 ± 0,37 mEq/L, magnezyum 1,83 [1,68-1,96] mg/dL ve kalsiyum düzeyi 9,44 ± 0,40 mg/dL olarak belirlendi. Tiroid fonksiyon testlerinde Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH) düzeyi 1,75 [1,19–2,69] mIU/L, serbest T4 düzeyi ise 1,23 ± 0,20 ng/dL idi. (Tablo 7)

Tablo 7. Hastaların biyokimyasal parametreleri

	Hasta Grubu (n=280)
Glukoz (mg/dl)	168 [129,92-229] [a]
HbA1c (%)	8,10 [6,80-9,97] [a]
Magnezyum (mg/dl)	1,83 [1,68-1,96] [a]
HDL Kolesterol (mg/dl)	41 [36-49,12] [a]
LDL kolesterol (mg/dl)	113,62±36,72 [b]
Total Kolesterol (mg/dl)	194 [162,55-222] [a]
Trigliserid (mg/dl)	169 [115,95-239,25] [a]
ALT (IU/L)	16,85 [12,25-24,37] [a]
AST (IU/L)	15,95 [12,30-19,97] [a]
GGT (IU/L)	24,30 [15,45-36,90] [a]
ALP (IU/L)	84 [68-103] [a]
Direkt Bilirübin (mg/dl)	0,16 [0,11-0,22] [a]
Total Bilirübin (mg/dl)	0,40 [0,27-0,57] [a]
Üre (mg/dl)	36 [27-47] [a]
Kreatinin (mg/dl)	0,92 [0,70-1,14] [a]
Albümin (gr/dl)	4,30 [3,99-4,55] [a]
Total Protein (gr/dl)	7,16 [6,80-7,48] [a]

Sodyum (mEq/L)	139 [137-140] [a]
Potasyum (mEq/L)	4,52±0,37 [b]
Kalsiyum (mg/dl)	9,44±0,40 [b]
TSH (mIU/L)	1,75 [1,19-2,69] [a]
Serbest T4 (ng/dl)	1,23±0,20 [b]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma

Hastaların spot idrarda AAO değerlendirildiğinde, ortanca AAO değeri 332,26 [3,71-854,67] mg/g kreatinin olarak bulundu. Albüminüri düzeyine göre yapılan sınıflamada; hastaların %34,3'ü (n=96) normal (A1), %30,4'ü (n=85) mikroalbüminüri (A2) ve %35,4'ü (n=99) makroalbüminüri (A3) grubunda yer aldı. (Tablo 8)

Tablo 8. Hastaların spot idrarda albümin atılım oranları düzeylerinin değerlendirilmesi

	Hasta Grubu (n=280)
Spot idrarda AAO (mg/g kreatinin)	332,26 [3,71-854,67] [a]
AAO değerine göre Albüminüri gruplandırması	
Normal – A1 (<30 mg/g kreatinin)	96 (%34,3)
Mikroalbüminüri – A2 (30-300 mg/g kreatinin)	85 (%30,4)
Makroalbüminüri – A3 (>300 mg/g kreatinin)	99 (%35,4)

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]. AAO: Albümin Atılım Oranı

Çalışmaya katılan 280 hastanın 139'u erkek (%49,6), 141'i kadındı (%50,4). Erkek ve kadın hastalar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Erkek: 57,37 ± 12,89 yıl, Kadın: 57,79 ± 12,44 yıl; p=0,778). Ancak diyabet süresi kadın hastalarda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (Erkek: 8 [4–13] yıl, Kadın: 11 [6–14] yıl; **p=0,033**). (Tablo 9)

Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar, erkek ve kadın hastalar arasında benzer oranlarda gözlenmiştir (%77 vs. %79,4; p=0,619). Komplikasyon alt türleri açısından da cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Diyabetik nefropati erkeklerde %61,9, kadınlarda %69,5 oranında; diyabetik nöropati %43,2'ye karşı %44

oranında; diyabetik retinopati ise %4,3'e karşı %5 oranında görülmüştür (sırasıyla p=0,178; p=0,892 ve p=0,797). (Tablo 9)

Diyabet dışı komorbid hastalık varlığı kadın hastalarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek oranda izlenmiştir (%93,6 vs. %84,9; p=0,018). Özellikle hipertansiyon sıklığı kadınlarda anlamlı derecede daha fazlaydı (%80,9 vs. %65,5; p=0,004). Buna karşılık, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, diyabetik retinopati ve nöropati açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0,254; p=0,137; p=0,797; p=0,892). (Tablo 9)

Tablo 9. Hastaların cinsiyete göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıkların karşılaştırılması

	Erkek Hastalar (n=139)	**Kadın Hastalar (n=141)**	**p**
Yaş (yıl)	57,37±12,89 [a]	57,79±12,44 [a]	0,778 [c]
Diyabet süresi (yıl)	8 [4-13] [b]	11 [6-14] [b]	**0,033 [d,*]**
Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar	107 (%77)	112 (%79,4)	0,619 [e]
Diyabetik Nefropati	86 (%61,9)	98 (%69,5)	0,178 [e]
Diyabetik Nöropati	60 (%43,2)	62 (%44)	0,892 [e]
Diyabetik Retinopati	6 (%4,3)	7 (%5)	0,797 [e]
Komorbid hastalıklar (DM dışı)			
Komorbid hastalık varlığı	118 (%84,9)	132 (%93,6)	**0,018 [e,*]**
Hiperlipidemi	110 (%79,1)	119 (%84,4)	0,254 [e]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c:Independent T Test, d: Mann-Whitney U Test, e: Chi-Square Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Çalışmada erkek ve kadın hastaların mevcut tedavi rejimleri karşılaştırıldığında, çoğu tedavi seçeneği açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. En sık kullanılan ilaçlar statin (%74,3), ACE inhibitörü/ARB (%61,4) ve metformin (%60,4) idi. ACE inhibitörü veya ARB kullanımı, kadın hastalarda erkek hastalara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek oranda saptandı (%70,9 vs. %51,8; **p=0,001**). Benzer şekilde, sülfonilüre kullanımı erkek hastalarda kadınlara göre

anlamlı olarak daha fazlaydı (%18,7 vs. %9,9; **p=0,036**). Diğer ilaç grupları açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p > 0,05). (Tablo 10)

Tablo 10. Hastaların cinsiyete göre mevcut tedavilerinin değerlendirilmesi

	Erkek Hastalar (n=139)	**Kadın Hastalar (n=141)**	**p**
Statin	100 (%71,9)	108 (%76,6)	0,373 [a]
Metformin	84 (%60,4)	85 (%60,3)	0,980 [a]
DPP-4 inhibitörü	79 (%56,8)	75 (%53,2)	0,540 [a]
SGLT2 inhibitörü	77 (%55,4)	68 (%48,2)	0,230 [a]
İnsülin	55 (%39,6)	67 (%47,5)	0,180 [a]
KKB	31 (%22,3)	38 (%27)	0,367 [a]
Beta Bloker	27 (%19,4)	17 (%12,1)	0,090 [a]
Sülfonilüre	26 (%18,7)	14 (%9,9)	**0,036 [a,*]**
Antiagregan	15 (%10,8)	10 (%7,1)	0,278 [a]

a: Chi-Square Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). SGLT2 inhibitörü: Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörü, DPP-4 inhibitörü: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü, KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri.

Çalışmada erkek ve kadın hastaların hemogram ve anemi parametreleri karşılaştırıldığında, birçok hematolojik parametre açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir.

Eritrosit sayısı, hemoglobin, hematokrit, ferritin, demir düzeyi ve transferrin satürasyonu (TS) erkek hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (**p<0,001**, **p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,041**). Özellikle hemoglobin düzeyi erkeklerde 14,41±1,99 g/dL, kadınlarda ise 12,48±1,90 g/dL olarak tespit edilmiştir. Buna karşılık, trombosit sayısı kadın hastalarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksektir (**p<0,001**). (Tablo 11)

Ayrıca, bazofil (**p=0,029**) ve monosit (**p=0,001**) değerlerinde de cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur; erkek hastalarda bu hücre değerleri daha yüksektir. MPV (ortalama trombosit hacmi) değeri her iki grupta benzer olmakla birlikte,

erkeklerde anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (**p<0,001**). Eozinofil düzeyi erkeklerde daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel sınırda kalmıştır (p=0,050). (Tablo 11)

Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) kadın hastalarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksektir (**p=0,041**). (Tablo 11)

Tablo 11. Hastaların cinsiyete göre hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

	Erkek Hastalar (n=139)	**Kadın Hastalar (n=141)**	**p**
Lökosit (10^3/µL)	7,93±1,76 [a]	7,75±1,79 [a]	0,309 [c]
Nötrofil (10^3/µL)	4,82±1,43 [a]	4,83±1,45 [a]	0,910 [c]
Bazofil (10^3/µL)	0,04 [0,03-0,06] [b]	0,04 [0,03-0,05] [b]	**0,029 [d,*]**
Eozinofil (10^3/µL)	0,19 [0,11-0,30] [b]	0,16 [0,09-0,24] [b]	0,050 [d]
Lenfosit (10^3/µL)	2,28 [1,79-2,88] [b]	2,24 [1,80-2,77] [b]	0,806 [d]
Monosit (10^3/µL)	0,53 [0,41-0,62] [b]	0,45 [0,36-0,55] [b]	**0,001 [d,*]**
Eritrosit (10^6/µL)	5,06 [4,61-5,51] [b]	4,66 [4,24-4,97] [b]	**<0,001 [d,*]**
Hemoglobin (gr/dl)	14,41±1,99 [a]	12,48±1,90 [a]	**<0,001 [c,*]**
Hematokrit (%)	43,02±5,63 [a]	38,06±5,25 [a]	**<0,001 [c,*]**
Trombosit (10^3/µL)	229 [189-270] [b]	255 [218-309] [b]	**<0,001 [d,*]**
MPV (fL)	9,80 [9,00-10,50] [b]	9,70 [9,05-10,40] [b]	**<0,001 [cd*]**
Ferritin (ng/ml)	91 [39,40-187] [b]	40 [18,50-72,50] [b]	**<0,001 [d,*]**
Demir (µg/dl)	79 [55,11-101,85] [b]	60,22 [42,13-78,50] [b]	**<0,001 [d,*]**
TDBK (µg/dl)	355,50 [312-401] [b]	379,70 [329-419] [b]	**0,041 [d,*]**
TS (%)	22,75 [16,33-29,06] [b]	16,40 [11,85-20,74] [b]	**<0,001 [d,*]**

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], d: Independent T Test, c: Mann-Whitney U Test, *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi, TS: Transferrin Satürasyonu.

Erkek ve kadın hastalar arasında biyokimyasal parametreler açısından yapılan karşılaştırmada bazı parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir.

Kadın hastaların HDL kolesterol düzeyleri erkek hastalara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (**p=0,008**). Buna karşın, ALT (**p=0,001**), GGT (**p=0,048**), direkt bilirübin (**p<0,001**), total bilirübin (**p<0,001**) ve kreatinin düzeyleri (**p<0,001**) erkek hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksektir. Erkeklerde albümin düzeyi de kadınlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (**p=0,001**) (Tablo 12). Bununla birlikte, erkek hastalarda magnezyum düzeyi daha yüksekken (**p=0,033**), TSH düzeyi kadın hastalarda anlamlı olarak daha yüksektir (**p=0,043**). AST düzeyleri cinsiyet açısından anlamlı fark göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 12). LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid, üre, total protein, sodyum, potasyum, kalsiyum ve serbest T4 düzeyleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). (Tablo 12)

Tablo 12: Hastaların cinsiyete göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Erkek Hastalar (n=139)	**Kadın Hastalar (n=141)**	**p**
Glukoz (mg/dl)	172 [128-231] [a]	166 [132-224] [a]	0,974 [c]
HbA1c (%)	8 [6,82-9,80] [a]	8,16 [6,74-1,00] [a]	0,855 [c]
Magnezyum (mg/dl)	1,84 [1,74-1,98] [a]	1,80 [1,60-1,94] [a]	**0,033 [c,*]**
HDL Kolesterol (mg/dl)	39,90 [35,20-46,10] [a]	44 [37-52,30] [a]	**0,008 [c,*]**
LDL kolesterol (mg/dl)	111,94±35,05 [b]	115,28±38,35 [b]	0,448 [d]
Total Kolesterol (mg/dl)	191 [158-219,30] [a]	197 [165,70-229,50] [a]	0,139 [c]
Trigliserid (mg/dl)	168 [114,70-246] [a]	173 [116,80-232,60] [a]	0,857 [c]
ALT (IU/L)	19,60 [13,40-26,20] [a]	14,90 [11,50-21] [a]	**0,001 [c,*]**
AST (IU/L)	16 [13-20,80] [a]	15 [11,40-19] [a]	0,051 [c]
GGT (IU/L)	26,65 [17,95-36,85] [a]	21 [14,90-37,80] [a]	**0,048 [c,*]**
ALP (IU/L)	84 [68-103] [a]	84,50 [70-13,00] [a]	0,835 [c]
Direkt Bilirübin (mg/dl)	0,18 [0,13-0,23] [a]	0,14 [0,10-0,18] [a]	**<0,001 [c,*]**
Total Bilirübin (mg/dl)	0,48 [0,32-0,61] [a]	0,32 [0,23-0,50] [a]	**<0,001 [c,*]**
Üre (mg/dl)	38 [28-48] [a]	34 [26-45] [a]	0,124 [c]
Kreatinin (mg/dl)	0,98 [0,84-1,20] [a]	0,75 [0,64-1,08] [a]	**<0,001 [c,*]**
Albümin (gr/dl)	4,37 [4,10-4,63] [a]	4,21 [3,91-4,47] [a]	**0,001 [c,*]**
Total Protein (gr/dl)	7,13±0,50 [b]	7,13±0,53 [b]	0,961 [d]

Sodyum (mEq/L)	139 [137-140] [a]	139 [137-141] [a]	0,952 [c]
Potasyum (mEq/L)	4,52±0,35 [b]	4,52±0,39 [b]	0,898 [d]
Kalsiyum (mg/dl)	9,43±0,42 [b]	9,44±0,39 [b]	0,758 [d]
TSH (mIU/L)	1,61 [1,16-2,53] [a]	1,89 [1,24-2,86] [a]	**0,043 [c,*]**
Serbest T4 (ng/dl)	1,23 [1,12-1,35] [a]	1,21 [1,08-1,36] [a]	0,528 [c]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Mann-Whitney U Test, d: Independent T Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Spot idrarda AAO açısından kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,100). AAO düzeylerine göre yapılan albüminüri sınıflamasında da cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,181). Erkek hastaların %38,1'i normal aralıkta (A1), %31,7'si MA (A2) ve %30,2'si MA (A3) grubunda yer alırken; kadın hastaların %30,5'i A1, %29,1'i A2 ve %40,4'ü A3 grubuna dahil edilmiştir. (Tablo 13)

Tablo 13. Hastaların cinsiyete göre spot idrarda albümin atılım oranı düzeylerinin karşılaştırılması

	Erkek Hastalar (n=139)	**Kadın Hastalar (n=141)**	**p**
Spot idrarda AAO (mg/g kreatinin)	290,45 [3,27-763,83] [a]	419,27 [9,30-972,02] [a]	0,100 [b]
AAO değerine göre Albüminüri gruplandırması			0,181 [c]
Normal – A1 (<30 mg/g kreatinin)	53 (%38,1)	43 (%30,5)	
Mikroalbüminüri – A2 (30-300 mg/g kreatinin)	44 (%31,7)	41 (%29,1)	
Makroalbüminüri – A3 (>300 mg/g kreatinin)	42 (%30,2)	57 (%40,4)	

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test, c: Chi-Square Test.

Hastaların Mg düzeyleri ile diyabet dışı komorbid hastalıkların varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde, genel olarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Ancak, hipertansiyon varlığı ile Mg

düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,045). Diğer komorbid hastalıklar (hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, diyabetik retinopati ve nöropati) açısından Mg düzeyleri benzer bulunmuştur (p>0,05). (Tablo 14)

Tablo 14. Hastaların magnezyum düzeyleri ile komorbid hastalıkları arasındaki ilişki

	Magnezyum düzeyi (mg/dl)		
	Evet	**Hayır**	**p**
Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar	1,81 [1,79-1,97] [a]	1,81 [1,64-1,96] [a]	**0,012** [b,*]
Diyabetik Nefropati	1,79 [1,80-1,98] [a]	1,89 [1,80-1,98] [a]	**<0,001** [b,*]
Diyabetik Nöropati	1,82 [1,64-2,02] [a]	1,83 [1,72-1,94] [a]	0,994 [b]
Diyabetik Retinopati	1,83 [1,62-1,99] [a]	1,83 [1,69-1,96] [a]	0,847 [b]
Komorbid hastalıklar (DM dışı)			
Komorbid hastalık varlığı	1,83 [1,67-1,97] [a]	1,82 [1,76-1,88] [a]	0,699 [b]
Hiperlipidemi	1,84 [1,67-1,97] [a]	1,81 [1,71-1,89] [a]	0,273 [b]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Hastaların Mg düzeyleri ile kullandıkları tedaviler karşılaştırılması Tablo 20'de sunulmuştur. ACE inhibitörü/ARB kullanan hastalarda magnezyum düzeyleri (medyan 1,80 [1,65-1,93] mg/dl) kullanmayanlara (1,86 [1,77-1,98] mg/dl) göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (**p=0,014**). Diğer tedaviler (statin, metformin, DPP-4 inhibitörü, SGLT2 inhibitörü, insülin, KKB, beta bloker, sülfonilüre, antiagregan) ile Mg düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (p>0,05). (Tablo 15)

Tablo 15. Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre mevcut tedavilerinin değerlendirilmesi

	Magnezyum düzeyi (mg/dl)		
	Evet	**Hayır**	**p**
Statin	1,84 [1,67-1,98] [a]	1,81 [1,71-1,91] [a]	0,275 [b]
Metformin	1,82 [1,66-1,96] [a]	1,84 [1,71-1,97] [a]	0,495 [b]
DPP-4 inhibitörü	1,82 [1,64-1,97] [a]	1,83 [1,71-1,95] [a]	0,493 [b]
SGLT2 inhibitörü	1,82 [1,66-1,97] [a]	1,83 [1,71-1,96] [a]	0,460 [b]
İnsülin	1,81 [1,63-1,97] [a]	1,83 [1,71-1,94] [a]	0,643 [b]
KKB	1,82 [1,67-1,94] [a]	1,83 [1,69-1,97] [a]	0,607 [b]
Beta Bloker	1,87 [1,62-1,97] [a]	1,82 [1,68-1,96] [a]	0,794 [b]
Sülfonilüre	1,83 [1,56-2,05] [a]	1,83 [1,69-1,95] [a]	0,851 [b]
Antiagregan	1,86 [1,60-2,00] [a]	1,82 [1,69-1,96] [a]	0,494 [b]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$). SGLT2 inhibitörü: Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörü, DPP-4 inhibitörü: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü, KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri,

Mg düzeyi ile hemoglobin ve hematokrit düzeyleri arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (**p=0,049, p=0,018**). Mg düzeyi ile lenfosit düzeyleri arasında negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (**p=0,045**). Mg düzeyi ile yaş, diyabet süresi, hemogram ve anemi parametreleri (lökosit, nötrofil, bazofil, eozinofil, monosit, eritrosit, trombosit, MPV, ferritin, demir, total demir bağlama kapasitesi, TS) arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 16)

Tablo 16. Hastaların magnezyum düzeyleri ile hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

	Magnezyum düzeyi (mg/dl)	
	r	**p**
Yaş (yıl)	-0,061	0,309
Diyabet süresi (yıl)	-0,115	0,055
Lökosit (10^3/µL)	-0,046	0,447
Nötrofil (10^3/µL)	-0,006	0,914
Bazofil (10^3/µL)	-0,041	0,498
Eozinofil (10^3/µL)	0,032	0,596
Lenfosit (10^3/µL)	**-0,120**	**0,045 ***
Monosit (10^3/µL)	0,037	0,538
Eritrosit (10^6/µL)	0,094	0,118
Hemoglobin (gr/dl)	**0,118**	**0,049 ***
Hematokrit (%)	**0,141**	**0,018 ***
Trombosit (10^3/µL)	-0,090	0,131
MPV (fL)	0,007	0,907
Ferritin (ng/ml)	0,078	0,211
Demir (µg/dl)	0,029	0,655
Total Demir Bağlama Kapasitesi (µg/dl)	-0,007	0,917
Transferrin Satürasyonu (%)	0,060	0,358

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman korelasyon. *: İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Mg düzeyi ile glukoz ve HbA1c düzeyleri arasında negatif ve anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,013, p=0,001**). ALT, AST, kreatinin, albümin, potasyum düzeyleri ile magnezyum düzeyi arasında pozitif ve anlamlı korelasyonlar saptandı (**p=0,019, p=0,020, p<0,001, p=0,022, p=0,022**). Diğer parametrelerle (HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid, GGT, ALP, bilirubin, üre, total protein, sodyum, kalsiyum, TSH, serbest T4) magnezyum düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 17)

Tablo 17. Hastaların magnezyum düzeyleri ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Magnezyum düzeyi (mg/dl)	
	r	**p**
Glukoz (mg/dl)	**-0,149**	**0,013 ***
HbA1c (%)	**-0,200**	**0,001 ***
HDL Kolesterol (mg/dl)	0,047	0,432
LDL kolesterol (mg/dl)	0,054	0,372
Total Kolesterol (mg/dl)	0,066	0,269
Trigliserid (mg/dl)	0,026	0,668
ALT (IU/L)	**0,140**	**0,019 ***
AST (IU/L)	**0,139**	**0,020 ***
GGT (IU/L)	0,110	0,102
ALP (IU/L)	0,118	0,090
Direkt Bilirübin (mg/dl)	0,105	0,117
Total Bilirübin (mg/dl)	0,092	0,172
Üre (mg/dl)	0,105	0,080
Kreatinin (mg/dl)	**0,218**	**<0,001 ***
Albümin (gr/dl)	**0,141**	**0,022 ***
Total Protein (gr/dl)	-0,034	0,623
Sodyum (mEq/L)	0,090	0,131
Potasyum (mEq/L)	**0,137**	**0,022 ***
Kalsiyum (mg/dl)	-0,040	0,506
TSH (mIU/L)	0,059	0,328
Serbest T4 (ng/dl)	-0,095	0,118

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman korelasyon. *: İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Hastaların Mg düzeyleri ile spot idrarda AAO arasında anlamlı negatif bir korelasyon bulunmuştur (**p<0,001**). Bu durum, Mg düzeyi arttıkça idrarda albümin atılımının azaldığını göstermektedir. (Tablo 18)

Albüminüri düzeyine göre yapılan gruplandırmada, normal albüminüri (A1) grubundaki hastaların magnezyum düzeyleri (1,89 [1,80-1,98] mg/dl) mikroalbüminüri (A2) (1,82 [1,68-1,92] mg/dl) ve makroalbüminüri (A3) (1,78 [1,58-1,93] mg/dl) gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (**p<0,001**). Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak da doğrulanmıştır. (Tablo 18)

Bu bulgular, düşük Mg düzeylerinin diyabetik nefropatide albüminüri artışı ile ilişkili olduğunu ve magnezyumun böbrek hasarının ilerlemesini önlemede potansiyel bir koruyucu rolü olabileceğini düşündürmektedir. (Tablo 18)

Tablo 18. Hastaların magnezyum düzeyleri ile spot idrarda albümin atılım oranı düzeylerinin değerlendirilmesi

	Magnezyum düzeyi (mg/dl)		
	r	**p**	
Spot idrarda AAO (mg/g kreatinin)	**-0,229**	**<0,001 ***	
	Magnezyum düzeyi (mg/dl)		**p**
AAO değerine göre Albüminüri gruplandırması			**<0,001** [b,*]
Normal – A1 (<30 mg/g kreatinin)	1,89 [1,80-1,98] [a,k,l]		
Mikroalbüminüri – A2 (30-300 mg/g kreatinin)	1,82 [1,68-1,92] [a,k]		
Makroalbüminüri – A3 (>300 mg/g kreatinin)	1,78 [1,58-1,93] [a,l]		

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Kruskal-Wallis Test. k,l: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler.

Çalışmaya dâhil edilen toplam 280 hastadan 184'ünde (%65,7) diyabetik nefropati (DN) mevcutken, 96 hastada (%34,3) DN bulunmamaktaydı. DN'si olan hastaların ortalama yaşı 60,13±12,60 yıl iken, DN'si olmayan hastalarda bu değer 52,71±11,28 yıl olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001**). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). (Tablo 19)

Diyabet süresi DN grubunda medyan 11,50 [7–14] yıl, DN olmayan grupta ise 8 [4–11,75] yıl olarak bulundu. DN grubundaki hastaların diyabet süresi anlamlı olarak daha uzundu (**p<0,001**). (Tablo 19)

Komorbid hastalık varlığı DN grubunda %96,2 iken, DN olmayan grupta %76 olarak belirlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001**). Hiperlipidemi sıklığı DN grubunda %86,4, DN olmayan grupta ise %72,9 olup aradaki fark anlamlıydı (**p=0,005**). Benzer şekilde hipertansiyon ve koroner arter hastalığı DN grubunda anlamlı derecede daha sık gözlendi (**p<0,001**). Diyabetik nöropati de DN grubunda anlamlı derece daha yüksek saptandı (**p=0,006**). Diyabetik retinopati sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 19)

Tablo 19. Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıkların değerlendirilmesi

	DN yok (n=96, %34,3)	**DN var (n=184, %65,7)**	**p**
Yaş (yıl)	52,71±11,28 [a]	60,13±12,60 [a]	**<0,001 [c,*]**
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	53 (%55,2) / 43 (%44,8)	86 (%46,7) / 98 (%53,3)	0,178 [d]
Diyabet süresi (yıl)	8 [4-11,75] [b]	11,50 [7-14] [b]	**<0,001 [e,*]**
Komorbid hastalıklar (DM dışı)			
Komorbid hastalık varlığı	73 (%76)	177 (%96,2)	**<0,001 [d,*]**
Hiperlipidemi	70 (%72,9)	159 (%86,4)	**0,005 [d,*]**
Hipertansiyon	41 (%42,7)	164 (%89,1)	**<0,001 [d,*]**
Koroner Arter Hastalığı	10 (%10,4)	54 (%29,3)	**<0,001 [d,*]**
Diyabetik Retinopati	5 (%5,2)	8 (%4,3)	0,769 [f]
Diyabetik Nöropati	31 (%32,3)	91 (%49,5)	**0,006 [d,*]**

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c:Independent T Test, d: Chi-Square Test, e: Mann-Whitney U Test, f: Fisher's Exact Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). DN: Diyabetik Nefropati.

DN varlığına göre mevcut tedaviler karşılaştırıldığında, bazı tedavi modalitelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. DN'si olan hastalarda

statin kullanımı %79,9 iken, DN olmayan grupta bu oran %63,5 olarak belirlendi (**p=0,003**). Benzer şekilde, ACE inhibitörü/ARB kullanımı DN grubunda %75,5 ile oldukça yüksekken, DN olmayan hastalarda %34,4 olarak saptandı (**p<0,001**). Metformin kullanımı DN olmayan grupta (%71,9), DN grubuna kıyasla (%54,3) anlamlı olarak daha fazlaydı (**p=0,004**). SGLT2 inhibitörü kullanımı ise DN'si olan hastalarda (%60,9), DN olmayanlara göre (%34,4) anlamlı düzeyde yüksekti (**p<0,001**). İnsülin kullanım oranı DN grubunda %52,2 iken, DN olmayan grupta %27,1 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001**). (Tablo 20)

KKB kullanımı DN grubunda (%29,9), DN olmayan gruba (%14,6) göre anlamlı düzeyde yüksekti (**p=0,005**). Diğer tedavi seçeneklerinden DPP-4 inhibitörü, beta bloker, sülfonilüre ve antiagregan kullanım oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 20)

Tablo 20. Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre mevcut tedavilerinin değerlendirilmesi

	DN yok (n=96)	**DN var (n=184)**	**p**
Statin	61 (%63,5)	147 (%79,9)	**0,003** [a,*]
Metformin	69 (%71,9)	100 (%54,3)	**0,004** [a,*]
DPP-4 inhibitörü	48 (%50)	106 (%57,6)	0,224 [a]
SGLT2 inhibitörü	33 (%34,4)	112 (%60,9)	**<0,001** [a,*]
İnsülin	26 (%27,1)	96 (%52,2)	**<0,001** [a,*]
KKB	14 (%14,6)	55 (%29,9)	**0,005** [a,*]
Beta Bloker	10 (%10,4)	34 (%18,5)	0,079 [a]
Sülfonilüre	16 (%16,7)	24 (%13)	0,411 [a]
Antiagregan	5 (%5,2)	20 (%10,9)	0,115 [a]

a: Chi-Square Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). SGLT2 inhibitörü: Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörü, DPP-4 inhibitörü: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü, KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri, DN: Diyabetik Nefropati.

DN varlığına göre hastaların hemogram ve anemi parametreleri incelendiğinde, bazı hematolojik değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. (Tablo 21)

DN olan hastalarda nötrofil sayısı anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (**p=0,013**). Benzer şekilde, monosit düzeyi de DN grubunda daha yüksektir (**p=0,023**). Eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerleri DN olmayan grupta anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (**p=0,004, p=0,002, p=0,003**). (Tablo 21)

Demir parametreleri değerlendirildiğinde; DN olmayan grupta serum demir düzeyi daha yüksek bulunmuştur (**p=0,016**). Ayrıca total demir bağlama kapasitesi DN olmayan hastalarda anlamlı şekilde daha yüksektir (**p=0,038**). TS da DN olmayan grupta daha yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak sınır düzeydedir (p>0,05). (Tablo 21)

Trombosit sayısı, MPV, ferritin, lenfosit, bazofil ve eozinofil düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). (Tablo 21)

Tablo 21. Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

	DN yok (n=96)	**DN var (n=184)**	**p**
Lökosit (10^3/µL)	7,67±1,75 [a]	7,93±1,78 [a]	0,246 [c]
Nötrofil (10^3/µL)	4,53±1,52 [a]	4,98±1,37 [a]	**0,013 [c,*]**
Bazofil (10^3/µL)	0,04 [0,03-0,06] [b]	0,04 [0,03-0,05] [b]	0,386 [d]
Eozinofil (10^3/µL)	0,16 [0,09-0,24] [b]	0,18 [0,11-0,29] [b]	0,265 [d]
Lenfosit (10^3/µL)	2,44±0,69 [a]	2,27±0,91 [a]	0,122 [c]
Monosit (10^3/µL)	0,45±0,17 [a]	0,50±0,17 [a]	**0,023 [c,*]**
Eritrosit (10^6/µL)	4,95±0,49 [a]	4,70±0,77 [a]	**0,004 [c,*]**
Hemoglobin (gr/dl)	13,98±1,52 [a]	13,16±2,39 [a]	**0,002 [c,*]**
Hematokrit (%)	41,98±4,07 [a]	39,76±6,64 [a]	**0,003 [c,*]**
Trombosit (10^3/µL)	234 [207,75-286] [b]	244 [200,25-285,25] [b]	0,939 [d]
MPV (fL)	9,90 [9,10-10,60] [b]	9,70 [9,00-10,30] [b]	0,177 [d]
Ferritin (ng/ml)	49,44 [23,25-105,32] [b]	64,09 [27,88-152,50] [b]	0,097 [d]
Demir (µg/dl)	72 [56-96] [b]	65 [45-84] [b]	**0,016 [d,*]**
TDBK (µg/dl)	389 [328,10-419,25] [b]	356 [317-404] [b]	**0,038 [d,*]**
TS (%)	19,71 [14,78-25,33] [b]	18,64 [12,64-25,35] [b]	0,184 [d]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: Independent T Test, d: Mann-Whitney U Test *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi, TS: Transferrin Satürasyonu.

DN varlığına göre hastaların biyokimyasal parametreleri karşılaştırılması Tablo 22'da sunulmuştur.

Kan şekeri kontrol göstergeleri olan glukoz ve HbA1c düzeyleri, diyabetik nefropatisi olan hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (**p<0,001, p<0,001**). Mg düzeyi DN olmayan grupta anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (**p<0,001**). (Tablo 22)

Lipid parametreleri incelendiğinde, HDL kolesterol düzeyi diyabetik nefropati olmayan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (**p=0,039**), ancak LDL kolesterol ve total kolesterol düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p>0,05). Trigliserid düzeyi ise DN olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (**p=0,011**). (Tablo 22)

Karaciğer fonksiyon testlerinden ALT ve AST düzeyleri DN olmayan hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek bulunurken (**p=0,002, p=0,003**), ALP düzeyi diyabetik nefropati grubunda daha yüksektir (**p=0,013**). GGT, bilirübinler, total protein, sodyum, potasyum, kalsiyum, TSH ve serbest T4 düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). (Tablo 22)

Böbrek fonksiyonları açısından değerlendirildiğinde; üre ve kreatinin düzeyleri diyabetik nefropatisi olan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (**p<0,001**). Ayrıca albümin düzeyi, DN olmayan hastalarda daha yüksek olup bu fark da anlamlıdır (**p<0,001**). (Tablo 22)

Tablo 22. Hastaların diyabetik nefropati varlığına göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	DN yok (n=96)	DN var (n=184)	p
Glukoz (mg/dl)	132,50 [107,02-183,07] [a]	192,50 [146,50-249] [a]	**<0,001** [c,*]
HbA1c (%)	6,96 [6,22-8,72] [a]	8,60 [7,20-10,50] [a]	**<0,001** [c,*]
Magnezyum (mg/dl)	1,89 [1,80-1,98] [a]	1,79 [1,63-1,93] [a]	**<0,001** [c,*]
HDL Kolesterol (mg/dl)	42,85 [37,02-52,75] [a]	40,40 [35,02-47,85] [a]	**0,039** [c,*]
LDL kolesterol (mg/dl)	112,83±29,91 [b]	114,03±39,89 [b]	0,795 [d]
Total Kolesterol (mg/dl)	190,43±34,46 [b]	197,93±54,55 [b]	0,222 [d]
Trigliserid (mg/dl)	151,30 [108,17-211,20] [a]	179,30 [126,77-246,87] [a]	**0,011** [c,*]
ALT (IU/L)	19 [14-27,65] [a]	15,40 [11,70-22,87] [a]	**0,002** [c,*]
AST (IU/L)	17,10 [13,17-22,67] [a]	15 [12-18,50] [a]	**0,003** [c,*]
GGT (IU/L)	22,55 [16,82-30,25] [a]	25 [15-39] [a]	0,198 [c]
ALP (IU/L)	82 [67-90] [a]	87,50 [71,50-17,00] [a]	**0,013** [c,*]
Direkt Bilirübin (mg/dl)	0,16 [0,12-0,22] [a]	0,15 [0,11-0,22] [a]	0,498 [c]
Total Bilirübin (mg/dl)	0,41 [0,30-0,58] [a]	0,39 [0,24-0,57] [a]	0,205 [c]
Üre (mg/dl)	30 [25-37] [a]	41 [29-54] [a]	**<0,001** [c,*]
Kreatinin (mg/dl)	0,82 [0,70-0,97] [a]	0,99 [0,71-1,23] [a]	**<0,001** [c,*]
Albümin (gr/dl)	4,41 [4,24-4,63] [a]	4,20 [3,89-4,50] [a]	**<0,001** [c,*]
Total Protein (gr/dl)	7,12±0,47 [b]	7,13±0,54 [b]	0,841 [d]
Sodyum (mEq/L)	139 [138-140] [a]	139 [137-140] [a]	0,074 [c]
Potasyum (mEq/L)	4,50±0,34 [b]	4,53±0,39 [b]	0,636 [d]
Kalsiyum (mg/dl)	9,45±0,29 [b]	9,43±0,45 [b]	0,661 [d]
TSH (mIU/L)	1,79 [1,23-2,71] [a]	1,73 [1,16-2,66] [a]	0,706 [c]
Serbest T4 (ng/dl)	1,20 [1,09-1,34] [a]	1,23 [1,10-1,36] [a]	0,381 [c]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Mann-Whitney U Test, d: Independent T Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Albümünüri gruplamasına göre hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları karşılaştırılması Tablo 23'de sunulmuştur.

Yaş değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (**p<0,001**). Normal albümin atılımı olan A1 grubundaki hastalar, hem mikroalbüminüri (A2) hem de makroalbüminüri (A3) grubundaki hastalara göre

anlamlı düzeyde daha gençtir. A2 ve A3 grupları arasında ise yaş açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 23)

Diyabet süresi açısından da gruplar arasında anlamlı fark mevcuttur (**p<0,001**). A1 grubundaki hastaların diyabet süresi, A2 ve A3 gruplarına göre belirgin şekilde daha kısadır. Ayrıca, A2 grubunun diyabet süresi A3 grubuna göre anlamlı düzeyde daha kısa bulunmuştur. (Tablo 23)

Komorbid hastalık varlığı tüm gruplarda yüksek olmakla birlikte, A1 grubunda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde daha düşük orandadır (**p<0,001**). Benzer şekilde, hiperlipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı sıklığı da A1 grubunda, A2 ve A3 gruplarına kıyasla anlamlı olarak daha düşüktür. (Tablo 23)

Diyabetik retinopati açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (**p=0,002**). Makroalbüminüri (A3) grubunda hiçbir hastada retinopati saptanmazken, bu oran A2 grubunda daha yüksektir (Tablo 23).

Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). (Tablo 23)

Tablo 23. Hastaların albüminüri gruplamasına göre demografik özellikleri ve komorbid hastalıkların değerlendirilmesi

	A1 Grubu (n=96)	**A2 Grubu (n=85)**	**A3 Grubu (n=99)**	**p**
Yaş (yıl)	52,71±11,28 [a,k,l]	59,64±12,95 [a,k]	60,55±12,33 [a,l]	**<0,001 [c,*]**
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	53 (%55,2) / 43 (%44,8)	51 (%51,8) / 41 (%48,2)	42 (%42,4) / 57 (%57,6)	0,181 [d]
Diyabet süresi (yıl)	8 [4-11,75] [b,k,l]	10 [6-13] [b,k,m]	12 [7-14] [b,l,m]	**<0,001 [e,*]**
Komorbid hastalıklar (DM dışı)				
Komorbid hastalık varlığı	73 (%76) [k]	83 (%97,6)	94 (%94,9)	**<0,001 [d,*]**
Hiperlipidemi	70 (%72,9) [k]	75 (%88,2)	84 (%84,8)	**0,020 [d,*]**
Hipertansiyon	41 (%42,7) [k]	74 (%87,1)	90 (%90,9)	**<0,001 [d,*]**
Koroner Arter Hastalığı	10 (%10,4) [k]	27 (%31,8)	27 (%27,3)	**0,001 [d,*]**
Diyabetik Retinopati	5 (%5,2)	8 (%9,4)	0 (%0) [k]	**0,002 [d,*]**

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: ANOVA Test (Anlamlılık durumunda Post Hoc: Bonferroni Test), d: Kruskal-Wallis Test (Anlamlılık durumunda Post

Hoc: Mann-Whitney U Test). *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). k,l,m: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler.

Albüminüri gruplarına göre tedavi modaliteleri incelenmesi Tablo 23'de sunulmuştur. Albüminüri gruplarına göre tedavi modaliteleri incelendiğinde, statin kullanımının mikroalbüminüri (A2) ve makroalbüminüri (A3) grubunda, normoalbüminüri (A1) grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (%77,6 ve %81,8'e karşılık %63,5, **p=0,011**). Benzer şekilde, ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) kullanan hasta oranı A1 grubunda %34,4 iken, A2 ve A3 gruplarında sırasıyla %72,9 ve %77,8 olarak belirlenmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p<0,001**). Metformin kullanım oranı ise albüminüri derecesi arttıkça azalmış, A1 grubunda %71,9 iken A3 grubunda %46,5 olarak saptanmıştır (**p=0,001**). SGLT2 inhibitörlerinin kullanım oranı da mikroalbüminüri grubunda belirgin şekilde artmış (%69,4), makroalbüminüri grubunda ise %53,5 olarak kaydedilmiştir (**p<0,001**). Ayrıca, insülin ve kalsiyum kanal blokeri (KKB) kullanımı albüminüri seviyesine paralel olarak artış göstermiştir (**p<0,001, p=0,010**). Diğer tedavi yöntemlerinde ise gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. (Tablo 24)

Tablo 24. Hastaların albüminüri gruplamasına göre mevcut tedavilerinin değerlendirilmesi

	A1 Grubu (n=96)	**A2 Grubu (n=85)**	**A3 Grubu (n=99)**	**p**
Statin	61 (%63,5) [k]	66 (%77,6)	81 (%81,8)	**0,011 [a,*]**
Metformin	69 (%71,9)	54 (%63,5)	46 (%46,5) [k]	**0,001 [a,*]**
DPP-4 inhibitörü	48 (%50)	54 (%63,5)	52 (%52,5)	0,153 [a]
SGLT2 inhibitörü	33 (%34,4) [k]	59 (%69,4)	53 (%53,5)	**<0,001 [a,*]**
İnsülin	26 (%27,1) [k]	42 (%49,4)	54 (%54,5)	**<0,001 [a,*]**
KKB	14 (%14,6) [k]	28 (%32,9)	27 (%27,3)	**0,010 [a,*]**
Beta Bloker	10 (%10,4)	15 (%17,6)	19 (%19,2)	0,187 [a]
Sülfonilüre	16 (%16,7)	15 (%17,6)	9 (%9,1)	0,164 [a]
Antiagregan	5 (%5,2)	11 (%12,9)	9 (%9,1)	0,183 [a]

a: Chi-Square Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). k,l: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler. SGLT2 inhibitörü: Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörü, DPP-4 inhibitörü: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü, KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri, DN: Diyabetik Nefropati.

Hastaların albüminüri düzeylerine göre (A1: normoalbüminüri, A2: mikroalbüminüri, A3: makroalbüminüri) hemogram ve anemi parametreleri karşılaştırılması Tablo 24'de sunulmuştur. Nötrofil sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuş olup (**p=0,036**), post-hoc analizde A2 grubunun A1 grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek nötrofil düzeyine sahip olduğu belirlenmiştir. A2 ile A3 grubu arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bazofil düzeyleri açısından da gruplar arasında anlamlı fark izlenmiş (**p=0,049**), bu farkın A2 ile A3 grubu arasında olduğu ve A3 grubunda bazofil düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Eozinofil düzeyi A3 grubunda, hem A1 hem de A2 gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (**p=0,033**). (Tablo 25)

Anemiyle ilişkili parametrelerden eritrosit sayısı, hemoglobin düzeyi ve hematokrit oranı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**p<0,001, p<0,001, p=0,001**). Bu farkın A3 grubunun, A1 ve A2 gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük değerlere sahip olmasından kaynaklandığı belirlenmiştir. Bu durum, albüminüri düzeyi arttıkça anemi bulgularının daha belirgin hale geldiğini göstermektedir. Ayrıca, serum demir düzeyi ve total demir bağlama kapasitesi de gruplar arasında anlamlı şekilde farklılık göstermiştir (**p=0,034, p=0,031**). A3 grubunun, A1 grubuna göre anlamlı olarak daha düşük serum demir düzeyine ve total demir bağlama kapasitesi değerine sahip olduğu saptanmıştır. Lenfosit, monosit, lökosit, trombosit sayısı, MPV, ferritin ve TS açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). (Tablo 25)

Tablo 25. Hastaların albüminüri gruplamasına göre hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

	A1 Grubu (n=96)	A2 Grubu (n=85)	A3 Grubu (n=99)	p
Lökosit (10^3/µL)	7,67±1,75 [a]	8,11±1,188 [a]	7,77±1,69 [a]	0,228 [c]
Nötrofil (10^3/µL)	4,53±1,52 [a,k]	5,06±1,41 [a,k]	4,91±1,34 [a]	**0,036 [c,*]**
Bazofil (10^3/µL)	0,04 [0,03-0,06] [b]	0,04 [0,03-0,05] [b,k]	0,05 [0,03-0,06] [b,k]	**0,049 [d,*]**
Eozinofil (10^3/µL)	0,16 [0,09-0,24] [b,k]	0,15 [0,08-0,28] [b,l]	0,20 [0,14-0,30] [b,k,l]	**0,033 [d,*]**
Lenfosit (10^3/µL)	2,44±0,69 [a]	2,31±0,91 [a]	2,24±0,92 [a]	0,258 [c]
Monosit (10^3/µL)	0,45±0,17 [a]	0,49±0,17 [a]	0,50±0,16 [a]	0,068 [c]
Eritrosit (10^6/µL)	4,95±0,49 [a,k]	4,86±0,76 [a,l]	4,56±0,76 [a,k,l]	**<0,001 [c,*]**
Hemoglobin (gr/dl)	13,98±1,52 [a,k]	13,60±2,26 [a,l]	12,78±2,44 [a,k,l]	**<0,001 [c,*]**
Hematokrit (%)	41,98±4,07 [a,k]	40,89±6,55 [a,l]	38,80±6,60 [a,k,l]	**0,001 [c,*]**
Trombosit (10^3/µL)	234 [207,75-286] [b]	249 [204-298,50] [b]	240 [198-280] [b]	0,691 [d]
MPV (fL)	9,90 [9,10-10,60] [b]	9,80 [9,00-10,30] [b]	9,70 [8,90-10,30] [b]	0,338 [d]
Ferritin (ng/ml)	49,44 [23,25-105,32] [b]	65,92 [28,94-152,50] [b]	60,66 [26-160] [b]	0,191 [d]
Demir (µg/dl)	72 [56-96] [b,k]	65 [50-89] [b]	64,50 [41,25-83,75] [b,k]	**0,034 [d,*]**
TDBK (µg/dl)	389 [328,10-419,25] [b,k]	373 [333-424,04] [b]	353,50 [311-397] [b,k]	**0,031 [d,*]**
TS (%)	19,71 [14,78-25,33] [b]	17,84 [12,64-25,66] [b]	19,14 [12,62-24,93] [b]	0,411 [d]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: ANOVA Test (Anlamlılık durumunda Post Hoc: Bonferroni Test), d: Kruskal-Wallis Test (Anlamlılık durumunda Post Hoc: Mann-Whitney U Test). *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). k,l: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler. TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi, TS: Transferrin Satürasyonu.

Hastaların albüminüri düzeylerine göre (A1: normoalbüminüri, A2: mikroalbüminüri, A3: makroalbüminüri) biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 26'te gösterilmiştir.

Glukoz ve HbA1c değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuş olup (**p<0,001, p<0,001**), A1 grubu, A2 ve A3 gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük glukoz ve HbA1c değerlerine sahipti. Bu bulgu, albüminüri düzeyi ile glisemik kontrol arasındaki ilişkinin güçlü olduğunu göstermektedir. (Tablo 26)

Mg düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (**p<0,001**). Magnezyum düzeyi A1 grubunda, A2 ve A3 gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. Ayrıca A2 grubunun da A3 grubuna göre daha yüksek magnezyum düzeyine sahip olduğu belirlenmiştir. Bu durum, albüminüri ilerledikçe Mg düzeyinin düştüğünü göstermektedir. (Tablo 26)

HDL kolesterol düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (**p=0,041**). HDL kolesterol düzeyi A1 grubunda, A3 grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir, ancak A2 ile diğer gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. (Tablo 26)

LDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde gruplar arası fark incelendiğinde, yalnızca trigliserid düzeyi açısından anlamlı fark bulunmuştur (**p=0,038**). A1 grubunda trigliserid düzeyleri, A2 ve A3 gruplarına kıyasla daha düşüktür. (Tablo 26)

Karaciğer fonksiyon testlerinden ALT ve AST düzeyleri açısından da gruplar arasında anlamlı farklar izlenmiştir (**p=0,005, p=0,008**). A1 grubunda ALT ve AST düzeyleri, hem A2 hem de A3 gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. GGT düzeyinde ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). ALP düzeyi açısından A1 grubunun, A2 ve A3 gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük düzeyde olduğu belirlenmiştir (**p=0,043**). (Tablo 26)

Direkt bilirubin düzeyleri açısından A3 grubu, A1 ve A2 gruplarına göre daha düşük değerlere sahiptir (**p=0,014**), total bilirubin düzeyinde ise A3 grubunun, her iki gruba göre anlamlı şekilde daha düşük düzeylere sahip olduğu görülmüştür (**p=0,002**). (Tablo 26)

Böbrek fonksiyonlarını yansıtan parametrelerden üre ve kreatinin düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklar saptanmıştır (**p<0,001, p<0,001**). A1 grubunda üre ve kreatinin düzeyleri, A2 ve A3 gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ek olarak, A2 grubunun da A3 grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük üre düzeyine sahip olduğu belirlenmiştir. (Tablo 26)

Albümin düzeyi, albüminüri düzeyine göre anlamlı şekilde farklılık göstermiş (**p<0,001**); A1 grubunda, A2 ve A3 gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek albümin düzeyleri saptanmıştır. (Tablo 26)

Kalsiyum düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (**p=0,030**). A2 grubunun kalsiyum düzeyi, A3 grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir, A1 grubu ise diğer iki grupla benzer düzeydedir. (Tablo 26)

Total protein, sodyum, potasyum, TSH ve serbest T4 düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). (Tablo 26)

Tablo 26. Hastaların albüminüri gruplamasına göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	A1 Grubu (n=96)	**A2 Grubu (n=85)**	**A3 Grubu (n=99)**	**p**
Glukoz (mg/dl)	132,50 [107,02-183,07] [a,k,l]	195 [152,40-257] [a,k]	189,90 [142-243] [a,l]	**<0,001** [c,*]
HbA1c (%)	6,96 [6,22-8,72] [a,k,l]	8,64 [7,20-10,60] [a,k]	8,50 [7,10-10,40] [a,l]	**<0,001** [c,*]
Magnezyum (mg/dl)	1,89 [1,80-1,98] [a,k,l]	1,82 [1,68-1,92] [a,k]	1,78 [1,58-1,93] [a,l]	**<0,001** [c,*]
HDL Kolesterol (mg/dl)	42,85 [37,02-52,75] [a,k]	41 [35,05-51,30] [a]	40 [35-45,80] [a,k]	**0,041** [c,*]
LDL kolesterol (mg/dl)	112,83±29,91 [b]	113,65±38,85 [b]	114,36±40,95 [b]	0,959 [d]
Total Kolesterol (mg/dl)	190,43±34,46 [b]	197,38±52,23 [b]	198,40±56,73 [b]	0,470 [d]
Trigliserid (mg/dl)	151,30	186	173	**0,038** [c,*]

	[108,17-211,20] [a,k,l]	[131-245,85] [a,k]	[124-248] [a,l]	
ALT (IU/L)	19 [14-27,65] [a,k,l]	14,90 [13-25,40] [a,k]	15,80 [10,10-22,50] [a,l]	**0,005 [c,*]**
AST (IU/L)	17,10 [13,17-22,67] [a,k,l]	14 [11,45-18,45] [a,k]	15,30 [13-18,60] [a,l]	**0,008 [c,*]**
GGT (IU/L)	22,55 [16,82-30,25] [a]	27 [15-39] [a]	24,35 [15,32-38,75] [a]	0,419 [c]
ALP (IU/L)	82 [67-90] [a,k,l]	86 [74,50-107] [a,k]	88 [68-108] [a,l]	**0,043 [c,*]**
D. Bilirübin (mg/dl)	0,16 [0,12-0,22] [a]	0,15 [0,11-0,22] [a,k]	0,14 [0,10-0,18] [a,k]	**0,014 [c,*]**
T. Bilirübin (mg/dl)	0,41 [0,30-0,58] [a,k]	0,43 [0,31-0,64] [a,l]	0,31 [0,21-0,53] [a,k,l]	**0,002 [c,*]**
Üre (mg/dl)	30 [25-37] [a,k,l]	37 [27-46,75] [a,k,m]	44 [32-58] [a,l,m]	**<0,001 [c,*]**
Kreatinin (mg/dl)	0,82 [0,70-0,97] [a,k]	0,91 [0,69-1,11] [a,l]	1,07 [0,75-1,33] [a,k,l]	**<0,001 [c,*]**
Albümin (gr/dl)	4,41 [4,24-4,63] [a,k,l]	4,24 [3,97-4,52] [a,k]	4,15 [3,78-4,50] [a,l]	**<0,001 [c,*]**
Total Protein (gr/dl)	7,12±0,47 [b]	7,23±0,54 [b]	7,06±0,53 [b]	0,168 [d]
Sodyum (mEq/L)	139 [138-140] [a]	139 [137-140] [a]	139 [137-140] [a]	0,192 [c]
Potasyum (mEq/L)	4,50±0,34 [b]	4,53±0,37 [b]	4,52±0,40 [b]	0,891 [d]
Kalsiyum (mg/dl)	9,45±0,29 [b]	9,52±0,47 [b,k]	9,36±0,43 [b,k]	**0,030 [d,*]**
TSH (mIU/L)	1,79 [1,23-2,71] [a]	1,60 [1,13-2,55] [a]	1,84 [1,28-2,81] [a]	0,451 [c]
Serbest T4 (ng/dl)	1,20 [1,09-1,34] [a]	1,25 [1,13-1,37] [a]	1,21 [1,08-1,36] [a]	0,387 [c]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Kruskal-Wallis Test (Anlamlılık durumunda Post Hoc: Mann-Whitney U Test), d: ANOVA Test (Anlamlılık durumunda Post Hoc: Bonferroni Test). *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). k,l,m: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler.

Hastaların spot idrarda albümin atılım oranı düzeyleri ile hemogram ve anemi parametreleri arasındaki ilişkiler Tablo 27'de gösterilmiştir. Spot idrarda AAO düzeyleri ile yaş (**p<0,001**) ve diyabet süresi (**p=0,001**) arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca nötrofil (**p=0,049**), bazofil (**p=0,002**) ve eozinofil (**p=0,012**) düzeyleri ile AAO arasında da pozitif yönde anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Buna karşın, eritrosit (**p<0,001**), hemoglobin (**p<0,001**) ve hematokrit (**p<0,001**) düzeyleri ile AAO arasında negatif ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir. Bu durum, albüminüri düzeyleri arttıkça anemi

parametrelerinde azalma eğilimi olduğunu göstermektedir. Ayrıca demir (**p=0,021**) ve total demir bağlama kapasitesi (**p=0,046**) düzeyleri ile AAO arasında negatif ve anlamlı korelasyon bulunmuştur. Buna karşılık, lenfosit, monosit, trombosit, MPV, ferritin ve transferrin satürasyonu düzeyleri ile AAO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p > 0,05). (Tablo 27)

Tablo 27. Hastaların Spot idrarda AAO düzeyleri ile hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

	Spot idrarda AAO (mg/g kreatinin)	
	r	**p**
Yaş (yıl)	**0,241**	**<0,001 ***
Diyabet süresi (yıl)	**0,189**	**0,001 ***
Lökosit (10^3/µL)	0,052	0,386
Nötrofil (10^3/µL)	**0,117**	**0,049 ***
Bazofil (10^3/µL)	**0,184**	**0,002 ***
Eozinofil (10^3/µL)	**0,150**	**0,012 ***
Lenfosit (10^3/µL)	-0,097	0,104
Monosit (10^3/µL)	0,101	0,092
Eritrosit (10^6/µL)	**-0,218**	**<0,001 ***
Hemoglobin (gr/dl)	**-0,244**	**<0,001 ***
Hematokrit (%)	**-0,244**	**<0,001 ***
Trombosit (10^3/µL)	0,025	0,671
MPV (fL)	-0,076	0,206
Ferritin (ng/ml)	0,106	0,089
Demir (µg/dl)	**-0,150**	**0,021 ***
Total Demir Bağlama Kapasitesi (µg/dl)	**-0,130**	**0,046 ***
Transferrin Satürasyonu (%)	-0,078	0,235

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman korelasyon. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Hastaların spot idrarda albümin atılım oranı düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler Tablo 28'de gösterilmiştir. AAO düzeyi ile glukoz

(**p<0,001**) ve HbA1c (**p<0,001**) arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu, albüminüri düzeyi arttıkça glisemik kontrol parametrelerinin bozulduğunu göstermektedir. Magnezyum düzeyi ile AAO arasında negatif ve anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (**p<0,001**); bu durum, albüminüri arttıkça serum magnezyum düzeylerinin azalma eğilimi gösterdiğini düşündürmektedir. Karaciğer enzimleri açısından değerlendirildiğinde, ALT (**p=0,005**), AST (**p = 0,008**) ve total bilirübin (**p = 0,026**) düzeyleri ile AAO arasında negatif ve anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir. Böbrek fonksiyon göstergeleriyle yapılan analizlerde ise, üre (**p<0,001**) ve kreatinin (**p<0,001**) düzeylerinin AAO ile pozitif ve anlamlı korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Buna karşın, albümin düzeyi AAO ile negatif yönde anlamlı ilişki göstermiştir (**p < 0,001**). Ayrıca, trigliserid düzeyi ile AAO arasında da pozitif ve anlamlı korelasyon saptanmıştır (**p = 0,009**). Diğer parametreler olan HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, GGT, ALP, direkt bilirübin, total protein, sodyum, potasyum, kalsiyum, TSH ve serbest T4 düzeyleri ile AAO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p > 0,05). (Tablo 28)

Tablo 28. Hastaların Spot idrarda AAO düzeyleri ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Spot idrarda AAO (mg/g kreatinin)	
	r	**p**
Glukoz (mg/dl)	**0,283**	**<0,001 ***
HbA1c (%)	**0,278**	**<0,001 ***
Magnezyum (mg/dl)	**-0,229**	**<0,001 ***
HDL Kolesterol (mg/dl)	-0,106	0,076
LDL kolesterol (mg/dl)	0,054	0,366
Total Kolesterol (mg/dl)	0,091	0,128
Trigliserid (mg/dl)	**0,156**	**0,009 ***
ALT (IU/L)	**-0,167**	**0,005 ***
AST (IU/L)	**-0,158**	**0,008 ***
GGT (IU/L)	0,048	0,477

ALP (IU/L)	0,093	0,180
Direkt Bilirübin (mg/dl)	-0,106	0,117
Total Bilirübin (mg/dl)	**-0,149**	**0,026 ***
Üre (mg/dl)	**0,360**	**<0,001 ***
Kreatinin (mg/dl)	**0,273**	**<0,001 ***
Albümin (gr/dl)	**-0,268**	**<0,001 ***
Total Protein (gr/dl)	-0,106	0,120
Sodyum (mEq/L)	-0,043	0,474
Potasyum (mEq/L)	0,039	0,520
Kalsiyum (mg/dl)	-0,074	0,219
TSH (mIU/L)	0,004	0,942
Serbest T4 (ng/dl)	0,035	0,564

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman korelasyon. *: İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

5.TARTIŞMA

T2DM, insülin direnci ve β-hücre fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen, kronik komplikasyonlarıyla morbidite ve mortaliteyi artıran yaygın bir metabolik hastalıktır. Diyabetik nefropati, bu komplikasyonlar arasında önemli bir yer tutmakta olup, erken dönem göstergesi olan mikroalbüminüri, böbrek hasarının yanı sıra kardiyovasküler riskin de belirteci olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, magnezyumun glukoz metabolizması, insülin duyarlılığı ve vasküler fonksiyonlar üzerindeki düzenleyici rolüne dikkat çekmiş; magnezyum eksikliğinin diyabetin ilerleyişi ve komplikasyonlarıyla ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bu bağlamda, çalışmamızda T2DM hastalarında serum magnezyum düzeyleri ile mikroalbüminüri arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve bu ilişkinin diyabet süresi, cinsiyet ve diğer klinik parametrelerle olası bağlantıları incelenmiştir.

Katılımcıların yaş ortalaması 57,6 ± 12,6 yıl olup, yaş aralığı 20–87 yıl arasında değişmekteydi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 139'u (%49,6) erkek, 141'i (%50,4) kadındı. Cinsiyetler arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmazken, diyabet süresi kadın hastalarda erkeklere göre anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır (Kadın hastalarda: 11 [6–14] yıl, Erkek hastalarda: 8 [4–13] yıl; p = 0,033). Ortanca diyabet süresinin 10 yıl [5–13] olması, hastaların büyük bölümünün uzun süreli diyabet öyküsüne sahip olduğunu göstermektedir. Bu veriler genel olarak orta yaş grubunda, cinsiyet açısından dengeli bir dağılıma sahip ve uzun süreli diyabeti bulunan bir hasta popülasyonunu temsil etmektedir.

T2DM'li hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar, hastalığın süresi ve metabolik kontrol düzeyine bağlı olarak sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada, diyabetik mikrovasküler komplikasyon (nefropati, nöropati ve retinopati) oranı %78,2 olarak bulunmuştur. Komplikasyonlar arasında en sık görüleni diyabetik nefropati olup, hastaların %65,7'sinde saptanmıştır. Bunu sırasıyla diyabetik nöropati (%43,6) ve diyabetik retinopati (%4,6) izlemiştir. Bu oranlar, Türkiye'de Özdemir ve

arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında bildirilen diyabetik nefropati (%61,2) ve nöropati (%44,8) prevalanslarıyla benzerlik göstermektedir (44). Aynı şekilde, TURDEP-2 çalışmasında da diyabetik komplikasyonların ülke genelinde önemli oranda görüldüğü, özellikle nefropati ve nöropati sıklığının diyabet süresi ile anlamlı biçimde ilişkili olduğu bildirilmiştir (3). Orta Doğu ve Kuzey Afrika bölgesindeki geniş kapsamlı bir meta-analizde ise diyabetik nefropati prevalansı %63,7 olarak rapor edilmiş olup, bu oran da çalışmamızdaki bulgularla paralellik göstermektedir (45).

T2DM hastalarında diyabet dışı komorbid hastalıklar oldukça yaygındır ve mortalite ile morbidite riskini artıran önemli faktörler arasında yer almaktadır. Bu çalışmada, hastaların %89,3'ünde en az bir ek sistemik hastalık mevcuttu. En sık görülen komorbid durumlar hiperlipidemi (%81,8) ve hipertansiyon (%73,2) olup, bunu koroner arter hastalığı (%22,9) izlemiştir. Bu oranlar, Özdemir ve arkadaşlarının Türkiye'de farklı merkezlerde yürüttükleri çalışmada bildirilen hiperlipidemi (%79,6) ve hipertansiyon (%71,4) prevalanslarıyla oldukça benzer bulunmuştur (44). Çin'de Wang ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği geniş ölçekli kesitsel çalışmada da T2DM'li bireylerde hipertansiyon ve dislipidemi oranları sırasıyla %72,3 ve %78,6 olarak bildirilmiş olup, bu sonuçlar çalışmamızla paralellik göstermektedir (46). Orta Doğu ve Kuzey Afrika bölgesinde yapılan bir meta-analizde ise hipertansiyon ve hiperlipidemi oranlarının sırasıyla %69,4 ve %75,1 olduğu rapor edilmiştir (45).

Bizim çalışmamızda bu oranların daha yüksek bulunması, katılımcıların ortalama diyabet süresinin uzun olması ve üçüncü basamak bir sağlık merkezinde izlenmeleriyle ilişkili olabilir (3, 45, 46). Hiperlipidemi ve hipertansiyon birlikteliğinin kardiyovasküler komplikasyon riskini artırdığı, özellikle glisemik kontrolün yetersiz olduğu durumlarda bu riskin daha da belirgin hale geldiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (45, 47, 48).

Çalışmamızda T2DM'li hastaların ilaç kullanım profili incelendiğinde, en sık kullanılan ilaç grubunun statinler olduğu ve hastaların %74,3'ünün (n=208) statin tedavisi aldığı saptanmıştır. Statin tedavisini sırasıyla metformin (%60,4; n=169), DPP-4 inhibitörleri (%55,0; n=154) ve SGLT2 inhibitörleri (%51,8; n=145) izlemiştir. Hastaların %43,6'sı (n=122) insülin tedavisi görmekteydi. Antihipertansif ilaçlar içinde KKB kullanım oranı %24,6 (n=69), beta bloker kullanımı ise %15,7 (n=44)

olarak belirlenmiştir. OAD'ler arasında sülfonilüre kullanan hasta oranı %14,3 (n=40), antiagregan tedavi oranı ise %8,9 (n=25) olarak saptanmıştır. Bu bulgular, Türkiye ve diğer ülkelerde yapılan güncel epidemiyolojik çalışmalarla benzerlik göstermektedir (44, 49, 50, 51). Özdemir ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir Türk kohort çalışmasında da T2DM'li hastalarda en sık kullanılan ilaç grubunun statinler ve metformin olduğu, yeni nesil ajanlardan DPP-4 inhibitörleri ve SGLT2 inhibitörlerinin kullanım oranlarının son yıllarda giderek arttığı bildirilmiştir (44). Benzer şekilde, Sauter ve arkadaşları ile Luo ve arkadaşları tarafından yürütülen geniş popülasyon temelli çalışmalarda, 2019 sonrası dönemde DPP-4 inhibitörleri ve SGLT2 inhibitörlerinin kullanım oranlarında belirgin bir artış gözlenmiş, bu artışın KV koruyucu etkiler ve renal güvenlik profilleriyle ilişkili olduğu vurgulanmıştır (49, 50). Bulgularımız, T2DM tedavisinde güncel ADA ve TEMD kılavuzlarının önerileriyle de uyumlu olup, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımının klinik uygulamaya yansıdığını göstermektedir (1, 26).

Çalışmamızda T2DM'li hastalarda ortanca glukoz 168 [129,92–229,00] mg/dL, HbA1c %8,10 [6,80–9,97] ve LDL kolesterol ortalaması 113,62 ± 36,72 mg/dL bulunmuştur; bu değerler glisemik kontrolün optimal düzeyin üzerinde seyrettiğini ve lipit hedeflerine erişimde güçlük olduğunu göstermektedir. 2024 ESC/EAS kılavuzunda T2DM'de LDL kolesterol hedefi <100 mg/dL; yüksek KV riskte ise <70 mg/dL önerilmektedir. Çalışmamızda statin kullanımı yüksektir (%74,3); ancak statin kullanan ve kullanmayan grupların LDL kolesterol ortalamaları ile hedefe ulaşma oranları ayrı raporlanmadığından, iki grup arasında fark olup olmadığı bu bölümde gösterilememiştir. Bununla birlikte, ortalama LDL kolesterolün 113,62 mg/dL olması, statin tedavisine rağmen hedef LDL kolesterol düzeylerine erişimin sınırlı kaldığına işaret etmektedir. Dislipideminin kardiyovasküler risk artışı, endotel fonksiyon bozukluğu ve metabolik dengesizliklerle ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (30, 52, 53, 54).

Çalışmamızda böbrek fonksiyon testleri değerlendirildiğinde, ortanca üre düzeyi 36 [27,00–47,00] mg/dL, kreatinin düzeyi ise 0,92 [0,70–1,14] mg/dL olarak saptanmıştır. Albümin ve total protein düzeyleri sırasıyla 4,30 [3,99–4,55] g/dL ve 7,16 [6,80–7,48] g/dL olup, bu değerler genel olarak normal sınırlarda seyretmektedir.

Bulgularımız, çalışmaya MDRD formülüne göre eGFR <60 mL/dk/1,73 m² olan hastaların dahil edilmemesi kriteriyle uyumludur ve değerlendirilen hasta grubunda belirgin böbrek fonksiyon bozukluğu olmadığını göstermektedir. Literatürde, T2DM hastalarında serum kreatinin ve üre düzeylerinin böbrek hasarının ileri evrelerinde arttığı, ancak erken dönemde MA ve AAO artışlarının daha duyarlı göstergeler olduğu bildirilmiştir (7, 31, 43). Thomas ve arkadaşları ile Alicic ve arkadaşları, DN'nin erken döneminde GFR normal seyretmesine rağmen mikrovasküler değişikliklerin başladığını, bu nedenle erken taramada AAO'nun önem taşıdığını vurgulamıştır (43, 47). Ayrıca, normal albümin ve total protein düzeyleri, hastalarda belirgin proteinüri veya malnütrisyon bulgusunun bulunmadığını, Mg metabolizmasını etkileyebilecek hipoproteinemik durumların çalışmamızda rol oynamadığını göstermektedir (30, 31, 33, 54). Bu açıdan değerlendirildiğinde, çalışmamızın hasta grubu, böbrek fonksiyonları korunmuş ve sistemik metabolik denge parametreleri açısından homojen bir popülasyonu temsil etmektedir.

Çalışmamızda elektrolit analizinde sodyum düzeyi ortanca 139 [137,00–140,00] mEq/L, potasyum düzeyi 4,52 ± 0,37 mEq/L, Mg düzeyi 1,83 [1,68–1,96] mg/dL ve kalsiyum düzeyi 9,44 ± 0,40 mg/dL olarak saptanmıştır. Bu değerler genel olarak referans aralıkları içinde yer almakta olup, çalışmamızda Mg düzeyini etkileyebilecek ilaç (diüretik, ACE inhibitörü/ARB, proton pompa inhibitörü vb.) kullanan hastalar dışlandığı için sonuçların daha homojen bir dağılım gösterdiği düşünülmektedir. Mg düzeylerinin ortanca 1,83 mg/dL bulunması, literatürde bildirilen T2DM popülasyonlarındaki ortanca değerlerle uyumludur (11, 31, 32, 37). Pham ve arkadaşları T2DM hastalarının yaklaşık %30'unda hipomagnezemi görüldüğünü, bunun glisemik kontrol bozukluğu, insülin direnci ve MA gelişimiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir (42). Benzer şekilde, Rodríguez-Morán ve Guerrero-Romero Mg/Ca oranının T2DM'de KV risk göstergesi olabileceğini, düşük Mg düzeylerinin dislipidemi ve inflamasyonla ilişkili olduğunu vurgulamıştır (11). Çalışmamızda Mg düzeylerinin normal aralıkta seyretmesi, dışlama kriterleri gereği renal disfonksiyonu, tiroid hastalığı veya ciddi elektrolit dengesizliği bulunan hastaların çıkarılmış olmasıyla uyumludur.

Tiroid fonksiyon testlerinde TSH ortancası 1,75 [1,19–2,69] mIU/L, serbest T4 ortalaması 1,23 ± 0,20 ng/dL olup tüm hastalar ötiroid bulunmuştur; tiroid disfonksiyonunun glisemik kontrol, lipid metabolizması ve Mg dengesi üzerindeki etkileri nedeniyle (87, 88, 89, 90) tiroid bozukluklarının dışlanması, Mg ile MA/AAO ilişkisine yönelik analizlerde olası karıştırıcıları azaltmıştır. Elektrolitlerde Na 139 [137,00–140,00] mEq/L, K 4,52 ± 0,37 mEq/L, Mg 1,83 [1,68–1,96] mg/dL ve Ca 9,44 ± 0,40 mg/dL olarak saptanmış; Mg düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanan bireylerin (diüretik, ACE-i/ARB, proton pompa inhibitörü vb.) çalışmaya dahil edilmemiş olması sonuçların homojenliğini artırmıştır. Literatürde T2DM'de hipomagnezemi prevalansının %25–38 olduğu ve insülin direnci, HbA1c yüksekliği, HT ve dislipidemiyle ilişkili bulunduğu bildirilirken (9, 11, 32, 37), çalışmamızda Mg ortancasının 1,83 mg/dL olması hipomagnezemi oranının görece düşük olduğunu düşündürmektedir; bu durumun, renal fonksiyonu korunmuş ve ilaç etkilerinden arındırılmış bir popülasyon incelenmesinden kaynaklandığı değerlendirilmiştir. Mg düzeylerinin korunmuş seyri, T2DM'de oksidatif stres ve endotelyal disfonksiyon aracılığıyla MA/AAO ve DN gelişimiyle ilişkilendirilen mekanizmaların çalışmamızda daha sınırlı olabileceğine işaret etmektedir (9, 10, 31, 33, 34, 42).

Çalışmamızda spot idrarda AAO ortanca değeri 332,26 [3,71–854,67] mg/g kreatinin olarak bulunmuştur. Albüminüri düzeyine göre yapılan sınıflamada hastaların %34,3'ü (n=96) normoalbüminürik (A1), %30,4'ü (n=85) mikroalbüminürik (A2) ve %35,4'ü (n=99) makroalbüminürik (A3) grupta yer almıştır. Bu sonuçlar, T2DM'de albüminüri yaygınlığının oldukça yüksek olduğunu ve hastaların yaklaşık üçte ikisinde (A2–A3) böbrek tutulumunun mevcut olabileceğini göstermektedir. Literatürde de benzer şekilde, DN'nin erken göstergesi olan MA'nın T2DM'li bireylerde %25–40 oranında saptandığı ve bu oranın diyabet süresi ile glisemik kontrol bozukluğuna paralel olarak arttığı bildirilmektedir (6, 13). Mogensen tarafından tanımlandığı üzere MA, klinik proteinürinin ve DN'nin erken belirteci olup, ilerleyen dönemde KV mortalite riskini de öngörmektedir (6). Thomas ve arkadaşları ile Alicic ve arkadaşları da DN'nin erken evrelerinde GFR'nin normal kalabileceğini, ancak AAO artışının mikrovasküler hasarın ilk göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (30, 54).

Çalışmamızda A2 ve A3 grubundaki oranların yüksekliği, bu gruplarda diyabet süresinin daha uzun olmasına bağlanabilir; A2 grubunda ortanca diyabet süresi 10 [6–13] yıl, A3 grubunda ise 12 [7–14] yıl olarak saptanmıştır. Ayrıca, çalışmaya eGFR <60 mL/dk/1,73 m² olan bireylerin dahil edilmemiş olması, erken ve orta evre DN'li hastaların daha net değerlendirilebilmesine olanak sağlamıştır. Bu bulgular, DN'nin yalnızca ileri böbrek yetmezliğiyle değil, erken dönemde MA artışıyla da izlenmesi gerektiğini vurgulayan ADA ve TEMD kılavuzlarıyla da uyumludur (1, 26).

Çalışmamıza katılan toplam 280 hastanın 139'u erkek (%49,6) ve 141'i kadındı (%50,4). Erkek ve kadın hastalar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,778). Ancak diyabet süresi kadınlarda anlamlı derecede daha uzun saptanmıştır (p=0,033). Bu bulgu, kadınlarda T2DM tanısının genellikle daha geç konulmasına karşın hastalık süresinin uzama eğiliminde olduğunu bildiren literatürle uyumludur (55, 56, 57, 58). Kautzky-Willer ve arkadaşları, kadınlarda T2DM'nin daha uzun seyirli olma eğiliminin hormonal ve metabolik faktörlerle ilişkili olabileceğini, özellikle postmenopozal dönemde insülin direnci ve dislipidemi riskinin arttığını bildirmiştir (55). Peters ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde de T2DM'li kadınlarda KV hastalık riskinin erkeklere göre daha yüksek olduğu, bunun kısmen daha uzun diyabet süresi ve daha belirgin metabolik bozukluklarla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (56). AAO açısından cinsiyetler arasında fark saptanmadı (p=0,100); albüminüri sınıflamasında da fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,181). Bununla birlikte, kadınlarda A3 oranı %40,4 iken erkeklerde %30,2; A1 oranı ise kadınlarda %30,5, erkeklerde %38,1 olarak izlendi. DN oranı kadınlarda %69,5, erkeklerde %61,9 olup mikrovasküler komplikasyonların toplam sıklığı cinsiyetler arasında benzerdi (%79,4 vs. %77,0; p=0,619). Bu nedenle, kadınlarda diyabet süresinin daha uzun bulunması A3 ve DN oranlarının sayısal olarak daha yüksek görünmesini kısmen açıklayabilir. Bununla birlikte, çalışmamızda yaş dağılımının benzer olması ve 18 yaş üzerinin dahil edilmesi, yaşa bağlı karıştırıcı etkilerin en aza indirildiğini göstermektedir.

Komplikasyon alt türleri açısından da anlamlı cinsiyet farkı saptanmamıştır. DN erkeklerde %61,9, kadınlarda %69,5 oranında; diyabetik nöropati %43,2'ye karşı %44; diyabetik retinopati ise %4,3'e karşı %5 oranında görülmüştür. Bu bulgular,

T2DM'de mikrovasküler komplikasyonların cinsiyetler arasında belirgin farklılık göstermediğini ortaya koymaktadır. Literatürde de benzer şekilde, T2DM'li bireylerde mikrovasküler komplikasyon prevalansının cinsiyetler arasında benzer olduğu, ancak kadınlarda diyabet süresinin daha uzun olmasının DN riskini kısmen artırabileceği bildirilmektedir (55, 57, 58). Maric-Bilkan, mikrovasküler komplikasyonların patofizyolojisinde cinsiyet farklılıklarının mevcut olabileceğini, ancak glisemik kontrol, obezite ve dislipidemi gibi faktörler kontrol edildiğinde bu farkların genellikle ortadan kalktığını belirtmiştir (58). Benzer şekilde, Regitz-Zagrosek ve arkadaşları kadınlarda diyabetik komplikasyonların daha geç dönemde ortaya çıkma eğiliminde olduğunu, bunun da hormonal koruyuculuk ve farklı vasküler adaptasyon mekanizmalarıyla ilişkili olabileceğini bildirmiştir (57).

Bizim çalışmamızda da mikrovasküler komplikasyon oranlarının cinsiyetler arasında benzer olması, hasta grubunun yaş ve glisemik kontrol açısından homojen yapıda olmasına bağlanabilir. Ayrıca, çalışma dışlama kriterleri gereği ileri böbrek yetmezliği, tiroid hastalığı ve Mg düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanımı gibi faktörlerin elimine edilmesi, bu ilişkiyi daha net değerlendirebilmemizi sağlamıştır. Bu bağlamda, kadınlarda diyabet süresinin daha uzun olmasına rağmen komplikasyon oranlarının benzer bulunması, hormonal ve vasküler koruyucu mekanizmaların olası etkisini desteklemektedir.

Çalışmamızda diyabet dışı komorbid hastalık varlığı kadın hastalarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek oranda izlenmiştir (%93,6 vs. %84,9; p=0,018). Özellikle HT sıklığı kadınlarda anlamlı derecede daha fazlaydı (%80,9 vs. %65,5; p=0,004). Buna karşın, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, diyabetik retinopati ve nöropati açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular, literatürde kadın T2DM hastalarında HT ve obezite prevalansının erkeklere göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalarla uyumludur (55, 56, 57, 59). Kautzky-Willer ve arkadaşları , kadınlarda T2DM'ye eşlik eden metabolik sendrom bileşenlerinin daha sık görüldüğünü, bunun da östrojen düzeylerindeki azalma ve postmenopozal dönemde artan viseral yağlanmayla ilişkili olabileceğini bildirmiştir (55). Benzer şekilde, Peters ve arkadaşları kadın T2DM hastalarında KV olay riskinin erkeklere

göre daha yüksek olduğunu, bunun kısmen daha uzun diyabet süresi ve daha sık görülen HT ile ilişkili olabileceğini vurgulamıştır (56).

Kadınlarda HT oranlarının anlamlı derecede yüksek bulunması, bu grupta kardiyometabolik yükün artmasına ve dolayısıyla vasküler komplikasyonlara yatkınlığın yükselmesine yol açabilecek önemli bir bulgudur. Ayrıca, komorbidite yükünün kadınlarda daha fazla olması, klinik izlem ve tedavi optimizasyonunda cinsiyete özgü yaklaşımların gerekliliğini düşündürmektedir. Dışlama kriterlerimiz gereği ACE inhibitörü/ARB ve diüretik kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmediğinden, bu farklılıkların ilaç etkilerinden ziyade biyolojik, hormonal ve metabolik farklılıklardan kaynaklanmış olması olasıdır (55, 56, 57, 59).

Çalışmamızda erkek ve kadın hastaların mevcut tedavi rejimleri karşılaştırıldığında, çoğu ilaç grubu açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. En sık kullanılan ilaçlar statin (%74,3) ve metformin (%60,4) olup, bunları DPP-4 inhibitörleri, SGLT2 inhibitörleri ve insülin tedavisi izlemiştir. Sülfonilüre kullanımı erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%18,7 vs. %9,9; p=0,036). Bu bulgu, erkek hastalarda sekonder oral antidiyabetik (OAD) gereksiniminin daha sık olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, Özdemir ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli Türk kohort çalışmasında da T2DM'li erkeklerde sülfonilüre kullanımının kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (44). Bu durum, erkek hastalarda glisemik kontrolün sağlanmasında bazen ek farmakolojik desteğe duyulan gereksinimi yansıtabilir.

Çalışmamızda erkek ve kadın hastaların hemogram ve anemi parametreleri karşılaştırıldığında, birçok hematolojik parametre açısından anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Eritrosit sayısı, hemoglobin, hemotokrit, ferritin, demir düzeyi ve TS erkeklerde anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Özellikle hemoglobin düzeyinin erkeklerde 14,41 ± 1,99 g/dL, kadınlarda ise 12,48 ± 1,90 g/dL olarak saptanması, cinsiyete özgü hematolojik fizyolojinin diyabetik bireylerde de korunduğunu göstermektedir. Buna karşılık, trombosit sayısının kadınlarda anlamlı şekilde daha yüksek bulunması ($p<0,001$), kadınlarda östrojenin hematopoetik sistem üzerindeki etkileriyle ve MPV artışıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (60, 61, 62).

Literatürde, benzer şekilde Hoffmann ve arkadaşları ile Silvestri ve arkadaşları, hemoglobin, eritrosit ve ferritin düzeylerinin erkeklerde fizyolojik olarak daha yüksek olduğunu, kadınlarda ise menstrüel kayıplar ve demir depolarındaki farklılıkların bu parametrelerde düşüklüğe neden olduğunu bildirmiştir (60, 63). Frauenknecht ve arkadaşları cinsiyete özgü hormonal farklılıkların eritropoez ve demir metabolizması üzerinde doğrudan etkili olduğunu, özellikle postmenopozal dönemde bu farkın kısmen azaldığını göstermiştir (61). Bu bulgular, T2DM'de anemi ve hematolojik parametrelerin yorumlanmasında cinsiyetin dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca, çalışmamızda renal fonksiyonu bozulmuş (eGFR <60 mL/dk/1,73m²) veya tiroid hastalığı bulunan bireylerin dışlanmış olması, bu farkların patolojik değil fizyolojik temelli olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda bazofil (p=0,029) ve monosit (p=0,001) değerleri erkek hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. MPV her iki cinsiyette benzer düzeyde olmakla birlikte, erkeklerde anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (p<0,001). Eozinofil düzeyi erkeklerde daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel sınırda kalmıştır (p=0,050). TDBK ise kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,041). Bu bulgular, cinsiyet temelli hematolojik farklılıkların diyabetik bireylerde de korunduğunu göstermektedir.

Literatürde, Hoffmann ve arkadaşları ile Frauenknecht ve arkadaşları erkeklerde nötrofil, monosit ve bazofil değerlerinin daha yüksek, kadınlarda ise TDBK'nın fizyolojik olarak belirgin şekilde arttığını bildirmiştir (60, 61). Silvestri ve arkadaşlarıda bu farkın, demir metabolizmasında cinsiyet hormonlarının düzenleyici rolüyle ilişkili olduğunu ve kadınlarda menstrüel demir kaybına bağlı olarak kompansatuvar TDBK artışının görülebileceğini belirtmiştir (63). Bu bulgular, çalışmamızdaki cinsiyet farklılıklarıyla uyumludur.

MPV'nin erkeklerde daha yüksek saptanması, trombosit aktivasyonu ve inflamatuvar süreçlerin cinsiyetle ilişkili farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir. Loutradis ve arkadaşları, T2DM'li bireylerde artmış MPV düzeylerinin KV hastalık riskinin bağımsız belirteçlerinden biri olduğunu, özellikle erkeklerde bu ilişkinin daha belirgin olduğunu bildirmiştir (62). Bizim çalışmamızda da erkeklerde daha yüksek MPV düzeylerinin saptanması, subklinik inflamasyonun ve trombosit aktivasyonunun

cinsiyete göre farklı yansımaları olabileceğini desteklemektedir. Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, T2DM'de hematolojik parametrelerin cinsiyete göre farklılık göstermesinin hem hormonal hem de inflamatuvar mekanizmalarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda böbrek fonksiyon bozukluğu, tiroid hastalığı, aktif enfeksiyon ya da kronik inflamatuvar durum gibi MPV düzeylerini etkileyebilecek karıştırıcı faktörlerin dışlanmış olması, gözlenen farkın tedaviye veya sekonder nedenlere değil, esasen fizyolojik ve cinsiyete özgü biyolojik mekanizmalara dayandığını düşündürmektedir. Bu durum, elde edilen bulguların iç geçerliliğini güçlendirmekte ve MPV farklılıklarının olası patofizyolojik kökenini desteklemektedir.

Çalışmamızda erkek ve kadın hastalar arasında biyokimyasal parametreler açısından anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Kadın hastalarda HDL kolesterol düzeyleri erkeklere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p=0,008). Buna karşılık, ALT (p=0,001), GGT (p=0,048), direkt bilirubin (p<0,001), total bilirubin (p<0,001) ve kreatinin düzeyleri (p<0,001) erkeklerde anlamlı olarak daha yüksektir. Erkeklerde albümin (p=0,001) ve Mg (p=0,033) düzeylerinin de daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Kadın hastalarda ise TSH düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,043). Diğer biyokimyasal parametreler (LDL kolesterol, total kolesterol, TG, üre, total protein, Na, K, Ca, serbest T4) açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

HDL kolesterol düzeyinin kadınlarda daha yüksek bulunması, östrojenin lipid metabolizması üzerindeki koruyucu etkisiyle açıklanabilir. Kautzky-Willer ve arkadaşları, kadınlarda HDL kolesterol düzeylerinin premenopozal dönemde erkeklere kıyasla daha yüksek olduğunu, menopoz sonrası bu farkın azaldığını belirtmiştir (55). Peters ve arkadaşları da HDL kolesterol yüksekliğinin kadınlarda koruyucu olmasına rağmen, T2DM varlığında bu avantajın büyük ölçüde ortadan kalktığını bildirmiştir (56).

Erkeklerde ALT, GGT ve bilirubin düzeylerinin daha yüksek saptanması, hepatik enzim aktivitesinin cinsiyete bağlı fizyolojik farklılıklarını yansıtmaktadır. Shulman ve Petersen & Shulman, erkeklerde hepatik yağ birikiminin ve insülin direncine bağlı ALT/GGT yükselmesinin daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir (17,

18). Kreatinin düzeyinin erkeklerde yüksek olması ise kas kütlesinin fazlalığıyla ilişkilidir ve bu farkın çalışmaya eGFR <60 mL/dk/1,73m² bireylerin dahil edilmemesiyle patolojik bir temele dayanmadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda erkeklerde Mg düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek bulunması, cinsiyetler arasında magnezyum metabolizmasının farklı olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde Rodríguez-Morán ve Guerrero-Romero, erkeklerde daha yüksek Mg düzeylerinin insülin duyarlılığıyla pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (11). Kadınlarda TSH düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek bulunması ise literatürde bildirilen cinsiyet temelli tiroid fonksiyonu farklarını desteklemektedir (64). Chaker ve arkadaşları, kadınlarda subklinik hipotiroidi prevalansının erkeklere göre daha yüksek olduğunu ve bunun metabolik profili etkileyebileceğini vurgulamıştır (64).

Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, T2DM'li bireylerde biyokimyasal parametrelerin cinsiyete göre farklılık göstermesinin hormonal, metabolik ve kas-kütle farklılıklarıyla ilişkili olduğu söylenebilir. Ayrıca, dışlama kriterleri gereği böbrek yetmezliği, tiroid hastalığı ve Mg düzeyini etkileyen ilaç kullanımının elimine edilmiş olması, bu farkların fizyolojik temelli olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda spot idrarda AAO düzeyleri açısından erkek ve kadın hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,100). Albüminüri sınıflamasına göre değerlendirildiğinde de cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,181). Erkek hastaların %38,1'i A1, %31,7'si A2 ve %30,2'si A3 grubunda yer alırken; kadın hastaların %30,5'i A1, %29,1'i A2 ve %40,4'ü A3 grubunda bulunmuştur. Bu bulgular, T2DM'de MA ve DN gelişimi açısından cinsiyetler arasında belirgin bir fark olmadığını göstermektedir. Literatürde de benzer şekilde, DN ve albüminüri prevalansının erkek ve kadın hastalarda benzer düzeylerde olduğu, ancak bazı çalışmalarda kadınlarda MA progresyonunun diyabet süresiyle ilişkili olarak daha belirgin seyrettiği bildirilmiştir (55, 57, 58).

Maric-Bilkan, T2DM'de mikrovasküler komplikasyonların genel olarak cinsiyetler arasında benzer oranlarda görüldüğünü, ancak kadınlarda uzun diyabet süresine ve daha yüksek HT prevalansına bağlı olarak DN riskinin hafif artış

gösterebildiğini belirtmiştir (58). Regitz-Zagrosek ve arkadaşları ise vasküler adaptasyon farklılıklarının ve hormonal değişikliklerin, kadınlarda albüminüri gelişimini etkileyebileceğini vurgulamıştır (57). Bizim çalışmamızda da kadın hastalarda A3 oranı erkeklere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur; bu durum, kadınlarda diyabet süresinin daha uzun olması ve HT prevalansının yüksekliğiyle ilişkili olabilir.

Ayrıca, dışlama kriterleri gereği ACE inhibitörü/ARB, diüretik veya Mg düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanan hastaların çalışmaya dahil edilmemiş olması, farmakolojik etkilerden bağımsız bir değerlendirme yapılmasına olanak sağlamıştır. Bu durum, AAO düzeylerindeki cinsiyet farkının daha çok fizyolojik ve metabolik değişkenlerden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bulgularımız, kadın hastalarda A3 oranının erkeklere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermekte olup, bu farklılığın hormonal, vasküler ve metabolik faktörlerin etkileşimiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, ADA ve TEMD kılavuzlarının önerdiği şekilde, yıllık AAO takibinin tüm T2DM hastalarında düzenli olarak sürdürülmesi gerekliliği devam etmektedir (1, 26).

Çalışmamızda Mg düzeyleri ile diyabet dışı komorbid hastalıkların varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde, genel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak HT varlığı ile Mg düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,045$). Diğer komorbid hastalıklar olan hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, diyabetik retinopati ve nöropati açısından Mg düzeyleri benzer seyretmiştir ($p>0,05$). Bu sonuçlar, hipomagnezeminin özellikle HT varlığında daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde, Mg eksikliğinin vasküler tonus, endotelyal fonksiyon ve renin-anjiyotensin sistemi üzerinde etkili olduğu, bu nedenle hipomagnezeminin HT gelişiminde önemli rol oynayabileceği bildirilmektedir (9, 11, 42). Pham ve arkadaşları T2DM hastalarında düşük Mg düzeylerinin HT prevalansını artırdığını, Rodríguez-Morán ve Guerrero-Romero ise Mg eksikliğinin insülin direncini şiddetlendirerek KB regülasyonunu bozduğunu bildirmiştir (11, 42). Nielsen hipomagnezeminin inflamatuvar süreçleri ve oksidatif stresi artırarak vasküler

disfonksiyona zemin hazırladığını, bu mekanizmanın da DN ve KV komplikasyon gelişiminde rol oynayabileceğini vurgulamıştır (42).

Bizim çalışmamızda Mg düzeyleri ile HT arasındaki bu anlamlı ilişki, dışlama kriterlerimiz gereği ACE inhibitörü/ARB, diüretik veya Mg düzeyini etkileyen ilaç kullanan hastaların değerlendirme dışında bırakılmış olması nedeniyle, farmakolojik etkilerden bağımsız olarak yorumlanabilir. Bu durum, elde edilen ilişkinin fizyopatolojik düzeyde, Mg'nin damar düz kas kontraktilitesi ve endotelyal NO üretimi üzerindeki etkileriyle açıklanabileceğini düşündürmektedir (7, 10).

Sonuç olarak, çalışmamızda Mg düzeyleri ile HT arasındaki anlamlı ilişki, T2DM'de magnezyum metabolizmasının sadece glisemik kontrol değil, vasküler regülasyon üzerinde de önemli bir role sahip olabileceğini göstermektedir. Buna karşın hiperlipidemi, retinopati ve nöropati gibi diğer komorbid durumlarla anlamlı fark saptanmaması, Mg'nin bu alanlarda dolaylı etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir.

Diğer tedavi grupları (statin, metformin, DPP-4 inhibitörleri, SGLT2 inhibitörleri, insülin, KKB, beta bloker, sülfonilüre ve antiagreganlar) ile Mg düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu sonuç, Mg metabolizmasının çoğu glisemik kontrol ilacından doğrudan etkilenmediğini, daha çok renal ve metabolik faktörlere bağlı olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde Rodríguez-Morán ve Guerrero-Romero ile Pham ve arkadaşları, T2DM'de Mg düzeylerindeki düşüklüğün farmakolojik tedavilerden bağımsız olarak insülin direnci ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (11, 42).

Çalışmamızda farklı glukoz düşürücü ajanların Mg düzeyleri üzerinde belirgin bir etkisinin gözlenmemesi, güncel literatürle uyumludur. Umpierre ve arkadaşları ve Davies ve arkadaşları, T2DM yönetiminde ilaç seçiminin Mg metabolizmasından çok glisemik kontrol ve kardiyometabolik risk profiline göre yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (27, 65). Ayrıca, statin tedavisinin yaygın olması (%74,3), hastaların dislipidemi oranlarıyla uyumlu olup TEMD ve ESC/EAS kılavuzlarının önerdiği klinik uygulamaları yansıtmaktadır (26, 53). Sonuç olarak, çalışmamızda Mg düzeylerinin büyük ölçüde farmakolojik tedaviden bağımsız seyrettiği, bu nedenle elde

edilen farkların daha çok metabolik ve vasküler mekanizmalarla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda Mg düzeyi ile hemoglobin ve hemotokrit düzeyleri arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (sırasıyla p=0,049 ve p=0,018). Bu bulgu, Mg'nin eritropoez sürecinde ve oksijen taşıma kapasitesinde dolaylı bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de benzer şekilde, Afşar ve arkadaşları ile Al-Rubeaan ve arkadaşları, T2DM hastalarında Mg düzeyleri ile hemoglobin ve eritrosit parametreleri arasında pozitif ilişki bulunduğunu, hipomagnezeminin ise anemi riskini artırabileceğini bildirmiştir (66, 67). Mg eksikliğinin eritrosit membran stabilitesi, ATP sentezi ve demir metabolizması üzerinde etkili olduğu, bu nedenle hematolojik homeostazda önemli bir mikroelement olduğu vurgulanmıştır (9, 13, 34). Buna karşın, Mg düzeyi ile lenfosit düzeyleri arasında negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (p=0,045). Bu durum, Mg'nin immün sistem regülasyonundaki rolüyle açıklanabilir. Nielsen ve Guerrero-Romero & Rodríguez-Morán, Mg eksikliğinin düşük dereceli inflamasyon ve immün aktivasyon artışıyla ilişkili olduğunu, bu süreçte lenfosit sayılarında reaktif değişiklikler olabileceğini belirtmiştir (9, 37).

Mg düzeyi ile yaş, diyabet süresi, hemogram ve anemi parametrelerinin (lökosit, nötrofil, bazofil, eozinofil, monosit, eritrosit, trombosit, MPV, ferritin, demir, TDBK, TS) geri kalanında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Bu sonuç, Mg düzeyinin hematolojik parametreler üzerinde sınırlı fakat seçici bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Dışlama kriterleri gereği eGFR <60 mL/dk/1,73m², tiroid hastalığı ve Mg düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanımı olan bireylerin çalışmaya dahil edilmemiş olması, bu korelasyonların farmakolojik veya sistemik etkilerden bağımsız olarak değerlendirilmesini sağlamıştır. Sonuç olarak, Mg düzeyi ile hemoglobin ve hematokrit arasındaki pozitif ilişki, T2DM'de magnezyum eksikliğinin hematolojik fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini; lenfositlerle negatif korelasyon ise hipomagnezeminin inflamatuvar süreçlerde rol oynayabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda Mg düzeyi ile glukoz ve HbA1c düzeyleri arasında negatif ve anlamlı korelasyon saptanmıştır (p=0,013, p=0,001). Bu bulgu, hipomagnezeminin

T2DM'de glisemik kontrolün bozulmasıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Literatürde de benzer şekilde, Pham ve arkadaşları ile Rodríguez-Morán ve Guerrero-Romero, düşük serum Mg düzeylerinin HbA1c ve açlık glukoz düzeyleriyle ters orantılı olduğunu, magnezyum eksikliğinin insülin reseptör duyarlılığını azalttığını ve hücre içi glukoz taşınmasını olumsuz etkilediğini bildirmiştir (11, 37, 42). Barbagallo ve Dominguez de Mg'nin insülinin postreseptör düzeydeki etkilerinde kofaktör olarak görev yaptığını, bu nedenle Mg eksikliğinin hem glisemik disfonksiyon hem de kardiyometabolik komplikasyon riskini artırabileceğini belirtmiştir (8, 12).

Ayrıca Mg düzeyi ile ALT, AST, kreatinin, albümin ve potasyum düzeyleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyonlar saptanmıştır ($p=0,019$, $p=0,020$, $p<0,001$, $p=0,022$, $p=0,022$). Bu ilişkiler, Mg düzeyinin genel metabolik stabiliteyle ve hücresel fonksiyon bütünlüğüyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Romani ve de Baaij ve arkadaşları, Mg'nin hücresel enerji metabolizması, mitokondriyal aktivite ve kas-elektrolit dengesi üzerinde düzenleyici rol oynadığını, dolayısıyla karaciğer enzim aktivitesi ve elektrolit homeostazı ile paralel değişimler gösterebileceğini bildirmiştir (7, 10).

Glisemik kontrol ile negatif, ALT–AST ve kreatinin gibi parametrelerle pozitif korelasyonların birlikte görülmesi, Mg'nin metabolik fonksiyonlarda çok boyutlu bir rolü olduğunu desteklemektedir. Mg eksikliğinin sadece glukoz metabolizmasını değil, aynı zamanda hepatik enzim aktivitesini ve renal tübüler fonksiyonları da etkileyebileceği düşünülmektedir (9, 34, 42). Bununla birlikte, diğer biyokimyasal parametreler (HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, TG, GGT, ALP, bilirubin, üre, total protein, Na, Ca, TSH, serbest T4) ile anlamlı ilişki saptanmamış olması, Mg'nin daha çok glisemik ve metabolik parametrelerle ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

Dışlama kriterlerimiz gereği Mg düzeyini etkileyebilecek ilaçların (ACE/ARB, diüretik, PPI vb.) ve eGFR <60 mL/dk/1,73m² olan hastaların çalışmaya dahil edilmemiş olması, bu korelasyonların farmakolojik veya renal etkilerden bağımsız olarak değerlendirilmesini sağlamıştır. Sonuç olarak, çalışmamızda Mg düzeyinin HbA1c ile olan negatif ilişkisi, magnezyumun T2DM'de glisemik kontrolün önemli bir biyokimyasal belirteci olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda Mg düzeyleri ile spot idrarda AAO arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$). Bu bulgu, Mg düzeyi arttıkça idrarda albümin atılımının azaldığını, dolayısıyla düşük Mg düzeylerinin albüminüri artışıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Albüminüri düzeyine göre yapılan sınıflamada, normal albüminüri (A1) grubundaki hastaların Mg düzeyleri (1,89 [1,80–1,98] mg/dl), mikroalbüminüri (A2) (1,82 [1,68–1,92] mg/dl) ve makroalbüminüri (A3) (1,78 [1,58–1,93] mg/dl) gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Bu sonuç, Mg eksikliğinin DN'nin erken dönemdeki belirteçlerinden biri olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde, Mg eksikliğinin T2DM'de renal mikrovasküler hasarla güçlü biçimde ilişkili olduğu, MA ve DN gelişiminde hem nedensel hem de hızlandırıcı rol oynayabileceği bildirilmiştir (9, 10, 11, 13, 34, 42). Sezer ve arkadaşları Türkiye'de yapılan benzer bir çalışmada, hipomagnezeminin mikroalbüminürili hastalarda anlamlı şekilde daha sık görüldüğünü ve Mg düzeylerinin AAO ile negatif korelasyon gösterdiğini belirtmiştir (13). Afşar ve arkadaşları da hipomagnezeminin DN'nin ilerlemesiyle ilişkili inflamatuvar ve oksidatif stres mekanizmalarını güçlendirdiğini bildirmiştir (48). Bu bulgular, bizim çalışmamızda saptanan Mg–AAO ilişkisinin klinik ve patofizyolojik geçerliliğini desteklemektedir.

Mg'nin olası koruyucu etkisi, renal endotelyal fonksiyonun sürdürülmesi, glomerüler bazal membran bütünlüğünün korunması ve inflamatuvar yanıtın baskılanmasıyla açıklanmaktadır (9, 10, 34, 42). Guerrero-Romero ve Rodríguez-Morán, hipomagnezeminin C-reaktif protein düzeylerini artırarak subklinik inflamasyonu güçlendirdiğini, bunun da glomerüler geçirgenliği artırabileceğini belirtmiştir (37). Ayrıca Mg'nin Na^+/K^+-ATPaz aktivitesi üzerindeki düzenleyici etkisi, renal tübüler yeniden emilim süreçlerini de etkileyebilir. Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen veriler Mg eksikliğinin DN gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini, erken dönemde Mg düzeyi takibinin DN'nin önlenmesi açısından klinik yarar sağlayabileceğini göstermektedir.

Çalışmamıza dahil edilen 280 hastanın 184'ünde (%65,7) DN mevcutken, 96 hastada (%34,3) DN bulunmamaktaydı. DN'si olan hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti (60,13 ± 12,60 vs. 52,71 ± 11,28 yıl; $p<0,001$). Bu bulgu, DN'nin

yaşla birlikte artan vasküler ve metabolik stresle ilişkili olduğunu göstermektedir. Thomas ve arkadaşları ile Alicic ve arkadaşları, DN gelişiminde yaşın bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve ilerleyen yaşla birlikte glomerüler yapısal hasarın hızlandığını bildirmiştir (30, 54). Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark olmaması ($p>0,05$), DN'nin gelişiminde yaş ve metabolik faktörlerin cinsiyet etkisine göre daha baskın olduğunu düşündürmektedir.

Diyabet süresi DN grubunda anlamlı olarak daha uzundu (medyan 11,5 [7–14] yıl vs. 8 [4–11,75] yıl; $p<0,001$). Bu bulgu, DN'nin patogenezinde diyabet süresinin belirleyici rolünü vurgulayan çok sayıda çalışmayla uyumludur (30, 54). Mogensen ve Ruggenenti ve arkadaşları, albüminürinin diyabet süresine paralel olarak arttığını, uzun süreli hipergliseminin glomerüler kapillerlerde kalıcı hasara yol açtığını bildirmiştir (6, 68).

Komorbid hastalık varlığı DN grubunda belirgin biçimde daha yüksek saptanmıştır (%96,2 vs. %76; $p<0,001$). Özellikle hiperlipidemi (%86,4 vs. %72,9; $p=0,005$), HT ($p<0,001$) ve koroner arter hastalığı ($p<0,001$) sıklığının artmış olması, DN'nin sistemik vasküler disfonksiyonun bir yansıması olabileceğini göstermektedir. Reber ve arkadaşları ve Al-Mutairi ve arkadaşları, T2DM'de DN'nin çoğunlukla dislipidemi ve HT ile birlikte seyrettiğini, bu komorbiditelerin DN progresyonunda hem neden hem de sonuç rolü oynayabileceğini belirtmiştir (45, 69). Ayrıca diyabetik nöropati DN grubunda anlamlı olarak daha sık görülmüştür ($p=0,006$); bu da mikrovasküler komplikasyonların sıklıkla birlikte ilerlediğini gösteren klasik "mikroanjiyopatik birliktelik" kavramını desteklemektedir (5, 67).

Diyabetik retinopati açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olması ($p>0,05$), çalışmamızdaki yaş aralığı ve dışlama kriterlerinin (eGFR <60 mL/dk/1,73m², ilaç kullanımı, tiroid hastalığı) olası etkisini yansıtmaktadır. Ancak literatürde, DN ve retinopati arasındaki ilişkinin genellikle diyabet süresi, glisemik kontrol ve kan basıncı düzeyleriyle modüle olduğu bildirilmiştir (30, 54). Sonuç olarak, çalışmamızda DN'nin daha ileri yaş, uzun diyabet süresi ve artmış komorbid yükle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, DN'nin gelişiminde sistemik metabolik yükün ve kronik inflamasyonun merkezi rolünü desteklemekte olup,

komorbiditelerin erken tanınması ve yönetiminin DN progresyonunu yavaşlatmada klinik önem taşıdığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda DN varlığına göre ilaç kullanımı değerlendirildiğinde, bazı tedavi gruplarında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. DN'si olan hastalarda statin (%79,9) ve SGLT2 inhibitörü (%60,9) kullanımı, DN olmayanlara kıyasla (%63,5 ve %34,4) anlamlı düzeyde daha yüksektir (p=0,003; p<0,001). Bu bulgu, DN gelişen hastalarda kardiyorenal riske yönelik tedavi yaklaşımlarının daha yoğun uygulandığını düşündürmektedir. Literatürde, SGLT2 inhibitörlerinin renal koruyucu etkileri çok sayıda randomize çalışmayla gösterilmiştir; Wu ve arkadaşları ile Davies ve arkadaşları, bu ilaçların DN progresyonunu yavaşlattığını, albüminüriyi azalttığını ve kardiyovasküler mortaliteyi düşürdüğünü bildirmiştir (70, 71).

Metformin kullanımı DN olmayan grupta (%71,9) DN grubuna kıyasla (%54,3) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,004). İnsülin kullanım oranı ise DN grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (%52,2 vs. %27,1; p<0,001). Bu bulgu, DN'nin ilerleyen evrelerinde glisemik kontrolün zorlaşmasına ve OAD tedavisine yanıtsızlığın artmasına bağlanabilir. Chatterjee ve arkadaşları ile DeFronzo ve arkadaşları, DN varlığının insülin direncini artırarak insülin ihtiyacını yükselttiğini bildirmiştir (2, 20).

KKB kullanımı da DN grubunda daha yüksek oranda saptanmıştır (%29,9 vs. %14,6; p=0,005). Bu durum, HT prevalansının DN grubunda artmış olmasıyla ilişkilidir ve antihipertansif tedavi gereksiniminin arttığını göstermektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, DN varlığı olan hastalarda daha yoğun hipoglisemik ve lipid düşürücü tedavi uygulandığı görülmektedir. Bu bulgu, DN'nin genellikle daha uzun diyabet süresi, daha yüksek kardiyovasküler risk profili ve çoklu komorbiditelerle birlikte seyrettiğini desteklemektedir (6, 45, 68, 69).

Çalışmamızda DN varlığına göre hematolojik parametreler karşılaştırıldığında, bazı belirteçlerde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. DN'si olan hastalarda nötrofil (p=0,013) ve monosit (p=0,023) düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek bulunması, DN'nin inflamatuvar aktivitenin artışıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Afşar ve arkadaşları DN'li T2DM hastalarında nötrofil/lenfosit oranının (NLR) anlamlı şekilde

arttığını ve bunun subklinik inflamasyonu yansıttığını bildirmiştir (48). Ancak çalışmamızda Mg düzeyi ile nötrofil ve monosit düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p>0,05). Bu nedenle, DN'de gözlenen inflamatuvar aktivite artışının Mg düzeylerinden bağımsız bir süreç olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, literatürde hipomagnezeminin inflamatuar yanıtı artırabileceği bildirilmiş olup, bu ilişkinin netleştirilmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (37, 42).

Serum demir (p=0,016) ve TDBK (p=0,038) düzeylerinin DN olmayan grupta anlamlı derecede daha yüksek saptanması, DN grubunda demir metabolizmasının bozulduğunu düşündürmektedir. Al-Rubeaan ve arkadaşları, DN'li T2DM hastalarında hem serum demir düzeylerinin hem de TS'nin belirgin olarak azaldığını, ferritin düzeylerinin ise inflamasyonla ilişkili olarak arttığını göstermiştir (67). Bu sonuçlar, çalışmamızda ferritin düzeyleri açısından fark saptanmamış olmasına rağmen, DN'nin inflamatuvar bir süreçle ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinin DN olmayan hastalarda anlamlı biçimde daha yüksek bulunması (p=0,004; p=0,002; p=0,003), DN'nin anemi gelişimiyle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Thomas ve arkadaşları, T2DM hastalarında DN varlığıyla birlikte hemoglobin düzeylerinde belirgin düşüş izlendiğini, bunun başlıca nedeninin azalmış renal eritropoietin üretimi ve kronik inflamasyon olduğunu bildirmiştir (54). AlDallal ve arkadaşları da DN'li hastalarda hemoglobin düşüklüğünün, böbrek fonksiyon kaybının erken bir biyobelirteci olabileceğini ve klinik seyri öngörmede yararlı olabileceğini vurgulamıştır (72).

MPV, trombosit sayısı, eozinofil, bazofil ve lenfosit düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamış olması (p>0,05), bu parametrelerin DN varlığından bağımsız seyredebileceğini göstermektedir. Ancak Loutradis ve arkadaşları, MPV'nin kardiyovasküler risk belirteci olarak T2DM'de yükseldiğini bildirmiştir (66). Çalışmamızda MPV farkının istatistiksel olarak anlamlı olmaması, olasılıkla benzer yaş, glisemik kontrol ve komorbidite profillerine sahip grupların karşılaştırılmasından kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda DN'nin hematolojik sistem üzerinde belirgin etkiler gösterdiği; özellikle inflamasyon belirteçlerinde artış, eritrosit ve demir parametrelerinde azalma ile karakterize olduğu görülmektedir. Bu durum, DN'nin yalnızca renal değil, aynı zamanda sistemik bir mikrovasküler komplikasyon olduğunu desteklemektedir (30, 48, 54, 67).

Çalışmamızda DN'si olan hastalarda glisemik kontrol parametrelerinin (glukoz ve HbA1c) anlamlı derecede yüksek bulunması ($p<0,001$; $p<0,001$), DN'nin kronik hiperglisemi ile güçlü ilişkisini ortaya koymaktadır. Uzun süreli hiperglisemi, glomerüler kapiller bazal membranda kalınlaşmaya, mezangial matriks genişlemesine ve oksidatif stres artışına yol açarak DN gelişiminde merkezi rol oynamaktadır (5, 30, 43, 68). Bu durum, ADA ve TEMD kılavuzlarında da DN'nin en önemli önlenebilir risk faktörü olarak vurgulanmıştır (1, 26).

Mg düzeyinin DN olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanması ($p<0,001$), hipomagnezeminin DN gelişimiyle ters ilişkili olduğunu göstermektedir. Pham ve arkadaşları ve Sezer ve arkadaşları benzer şekilde DN'li hastalarda serum Mg düzeylerinin belirgin şekilde düşük olduğunu, Mg eksikliğinin glomerüler hasar ve albüminüri artışıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir (13, 42). Mg'nin insülin sinyal yolaklarında, vasküler tonus ve oksidatif stres regülasyonunda rol oynadığı; bu nedenle Mg eksikliğinin hem glisemik kontrol bozukluğunu hem de endotel disfonksiyonunu artırarak DN progresyonuna katkı sağladığı düşünülmektedir (9, 10, 13, 34, 42).

Lipid profili incelendiğinde, DN olmayan grupta HDL kolesterol düzeyinin daha yüksek ($p=0,039$), DN grubunda ise TG düzeyinin anlamlı şekilde yüksek olması ($p=0,011$), diyabetik dislipideminin DN ile bağlantısını desteklemektedir. Rawshani ve arkadaşları ve Mach ve arkadaşları, DN'nin sıklıkla yüksek TG ve düşük HDL kolesterol ile birlikte seyrettiğini, bu lipid paterninin glomerüler filtrasyon bariyerinde lipotoksik hasara yol açabileceğini bildirmiştir (28, 52). LDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerinde fark bulunmaması, hastaların büyük çoğunluğunun statin tedavisi almasıyla açıklanabilir.

Karaciğer enzimleri açısından, DN olmayan grupta ALT ve AST düzeylerinin daha yüksek saptanması (p=0,002; p=0,003), bu bulgu, MASLD sıklığının bu grupta daha fazla olmasını yansıtabilir. Mantovani ve arkadaşları, MASLD'nin DN'den bağımsız olarak T2DM'de sık görülen bir komplikasyon olduğunu bildirmiştir (73). Buna karşın, DN grubunda ALP düzeyinin yüksek bulunması (p=0,013), kronik böbrek hasarına bağlı mineral metabolizması bozukluklarını yansıtabilir. Bu durum kronik böbrek hasarının mineral metabolizması üzerindeki etkisiyle uyumludur (30).

Böbrek fonksiyon testleri değerlendirildiğinde, DN grubunda üre ve kreatinin düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olması (p<0,001), DN'nin tanısal kriterlerinden biri olan azalmış GFR ile tutarlıdır. Albümin düzeyinin DN olmayan hastalarda daha yüksek saptanması (p<0,001), proteinüriye bağlı hipoproteinemi gelişimini yansıtmaktadır. Benzer bulgular, Koppe ve arkadaşları ve Alicic ve arkadaşları tarafından da rapor edilmiştir; her iki çalışma da DN'de ilerleyen glomerüler hasarın plazma albümin düzeylerinde azalma ile seyrettiğini göstermiştir (30, 43).

Sonuç olarak, çalışmamız DN'li hastalarda glisemik kontrol bozukluğu, dislipidemi, hipomagnezemi ve renal fonksiyon bozulmasının belirgin olduğunu göstermiştir. Bu biyokimyasal profil, DN'nin yalnızca böbrek fonksiyonlarını değil, sistemik metabolik homeostazı da etkileyen çok boyutlu bir süreç olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda albümin atılım düzeyine göre yapılan sınıflamada, yaş, diyabet süresi ve komorbid hastalık sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı farklar saptanmıştır. A1 grubundaki (normal albümin atılımı) hastalar, hem A2 (MA) hem de A3 (makroalbüminüri) grubundaki hastalara göre anlamlı düzeyde daha genç bulunmuştur (p<0,001). Bu bulgu, albüminürinin yaşla birlikte artan vasküler hasar, oksidatif stres ve renal mikrosirkülasyon bozukluklarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Thomas ve arkadaşları ile Alicic ve arkadaşları, DN'nin sıklığının yaşla doğru orantılı olarak arttığını ve ileri yaşta glomerüler bazal membran geçirgenliğinin belirginleştiğini belirtmişlerdir (30, 54).

Diyabet süresi açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). A1 grubundaki hastaların diyabet süresi, A2 ve A3 gruplarına kıyasla

anlamlı biçimde daha kısa bulunmuştur. Bu sonuç, Mogensen'in klasik çalışmasında tanımladığı gibi, mikroalbüminürinin diyabet süresi uzadıkça ortaya çıkan erken dönemde geri dönüşümlü bir evre olduğu görüşüyle uyumludur (6). Benzer şekilde, Ruggenenti ve Remuzzi uzun diyabet süresinin, albüminürinin makroalbüminüriye ilerlemesinde temel belirleyici faktörlerden biri olduğunu vurgulamıştır (68).

Komorbid hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, hiperlipidemi, HT ve koroner arter hastalığı sıklığı A2 ve A3 gruplarında anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Bu bulgu, albüminürinin yalnızca renal hasarın değil, sistemik endotelyal disfonksiyonun da bir göstergesi olduğunu desteklemektedir. Reber ve arkadaşları ile Al-Mutairi ve arkadaşları, T2DM'de artmış albüminüri düzeylerinin dislipidemi ve HT varlığıyla güçlü şekilde ilişkili olduğunu ve bu komorbiditelerin DN progresyonunda sinerjistik etki oluşturduğunu bildirmiştir (45, 69).

Çalışmamızda ayrıca, diyabetik retinopati sıklığı açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,002$). MA (A2) grubunda retinopati sıklığı daha yüksek saptanmış olup bu bulgu beklenenden farklıdır. Bu durum, A3 grubundaki hastalarda retinopati taramasının yeterince yapılmamış olabileceğini veya klinik olarak daha ağır böbrek hasarına rağmen farklı mikrovasküler seyirlerin bulunduğunu düşündürebilir. Literatürde, DN ve retinopati birlikteliğinin sıklıkla HbA1c, diyabet süresi ve KB düzeyleriyle modüle olduğu bildirilmektedir (30, 54).

Sonuç olarak, çalışmamızda albüminüri düzeyi arttıkça yaş, diyabet süresi ve komorbid hastalık yükünde belirgin artış olduğu; bu durumun DN'nin sistemik bir mikrovasküler komplikasyon olarak ilerleyici doğasını yansıttığı görülmektedir. Bu bulgular, erken dönemde albümin atılımının (AAO) izlenmesinin, hem renal hem de kardiyometabolik riskin öngörülmesinde klinik önem taşıdığını göstermektedir (30, 45, 54, 56, 57, 69, 74).

Metformin kullanımı albüminüri düzeyine göre azalma göstermiş, A1 grubunda %71,9 iken A3 grubunda %46,5 olarak saptanmıştır ($p=0,001$). Çalışmamızda albüminüri düzeyine göre tedavi modaliteleri karşılaştırıldığında, özellikle statin, metformin, SGLT2 inhibitörü, insülin ve KKB kullanımı açısından anlamlı farklar saptanmıştır. Statin kullanımı A2 ve A3 gruplarında (sırasıyla %77,6

ve %81,8), A1 grubuna kıyasla (%63,5) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,011). Bu sonuç, MA ve DN ilerledikçe dislipidemi sıklığının artmasına paralel olarak lipid düşürücü tedavi gereksiniminin arttığını göstermektedir. Mach ve arkadaşları ile Catapano ve arkadaşları, DN'nin kardiyovasküler risk eşdeğeri kabul edilmesi gerektiğini ve bu hastalarda LDL kolesterol hedeflerinin daha agresif şekilde düşürülmesi gerektiğini vurgulamıştır (28, 29).

SGLT2 inhibitörü kullanımı, özellikle A2 grubunda belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (%69,4; p<0,001). Bu bulgu, bu ilaçların erken dönemde DN progresyonunu yavaşlatma ve albüminüriyi azaltma potansiyeliyle uyumludur. Wu ve arkadaşları ile Davies ve arkadaşları, SGLT2 inhibitörlerinin glomerüler hiperfiltrasyonu azalttığını, intraglomerüler basıncı düşürerek AAO düzeylerini belirgin şekilde azalttığını bildirmiştir (70, 71).

İnsülin kullanım oranının albüminüri düzeyiyle birlikte artması (p<0,001), ileri evre DN'de glisemik kontrolün zorlaşması ve oral antidiyabetiklere yanıtın azalmasıyla ilişkilidir. Chatterjee ve arkadaşları, DN varlığında insülin direncinin artmasıyla β-hücre rezervinin azaldığını ve bu nedenle daha yoğun insülin tedavisine gereksinim duyulduğunu belirtmiştir (20).

KKB kullanımı da albüminüri düzeyine paralel olarak artış göstermiştir (p=0,010). Bu durum, albüminürili hastalarda hipertansiyon kontrolünün önemini yansıtmaktadır. 2025 ACC/AHA hipertansiyon kılavuzunda, T2DM ve DN varlığında hedef KB değerinin <130/80 mmHg olması gerektiği ve renin-anjiotensin sistemi blokajı dışında KKB'lerin ek fayda sağlayabileceği belirtilmiştir (27).

Sonuç olarak, albüminüri düzeyi arttıkça lipid düşürücü, insülin ve antihipertansif tedavi kullanımının anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. Bu sonuç, DN'nin ilerleyen evrelerinde metabolik ve hemodinamik yükün arttığını ve bu hastalarda tedavi yoğunluğunun klinik kılavuzlara uygun biçimde arttığını göstermektedir (1, 26, 27, 28, 29, 69, 71).

Çalışmamızda albüminüri düzeyine göre yapılan değerlendirmede, nötrofil, bazofil, eozinofil, eritrosit, hemoglobin, hematokrit ve demir parametrelerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Nötrofil düzeyinin A2 grubunda A1 grubuna kıyasla daha

yüksek bulunması (p=0,036), mikroalbüminüri evresinde inflamatuar sürecin erken başladığını göstermektedir. Afşar ve arkadaşları, DN varlığıyla nötrofil/lenfosit oranı (NLR) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ve bu artışın renal inflamasyonun erken bir göstergesi olabileceğini bildirmiştir (48). Nielsen ve Guerrero-Romero de hipomagnezeminin sistemik inflamasyonu güçlendirerek nötrofil aktivitesini artırdığını, bunun da endotelyal hasara katkıda bulunduğunu vurgulamıştır (9, 37). Bazofil ve eozinofil düzeylerinin artışı (sırasıyla p=0,049 ve p=0,033) ise DN'nin ilerleyen evrelerinde inflamatuvar hücre aktivasyonunun sürdüğünü ve kronik inflamasyonu yansıttığını göstermektedir. Bu veriler ışığında, nötrofil artışı mikroalbüminüri evresinde inflamasyonun erken göstergesi iken, bazofil ve eozinofil artışı ileri evrede kronik inflamasyonu yansıtmaktadır. Eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin A3 grubunda A1 ve A2 gruplarına göre anlamlı şekilde düşük bulunması (p<0,001, p<0,001, p=0,001), albüminüri ilerledikçe aneminin belirginleştiğini göstermektedir. Bu durum, DN'nin renal eritropoietin üretimini azaltması ve kronik inflamasyonla ilişkili demir kullanım bozukluğu (fonksiyonel demir eksikliği) oluşturmasıyla açıklanabilir. Thomas ve arkadaşları DN'li T2DM hastalarında hemoglobin düzeylerinin belirgin şekilde düşük olduğunu, bunun da renal oksijen taşıma kapasitesinde azalma ve artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğunu bildirmiştir (54). Benzer şekilde AlDallal ve arkadaşları, DN'nin ilerlemesiyle birlikte aneminin prevelansının arttığını ve bunun mortaliteyle ilişkili olduğunu göstermiştir (72).

Demir ve TDBK düzeylerinin A3 grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanması (p=0,034, p=0,031) da bu bulguyu desteklemektedir. Al-Rubeaan ve arkadaşları, DN varlığında serum demir düzeylerinin ve TS'nin azalırken, ferritinin inflamasyon etkisiyle değişkenlik gösterdiğini bildirmiştir (67). Bu bulgular, DN'nin yalnızca glomerüler hasarla sınırlı kalmayıp eritropoez ve demir metabolizmasını da etkilediğini düşündürmektedir. Lenfosit, monosit, trombosit sayısı, MPV, ferritin ve TS düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamış olması (p>0,05), bu parametrelerin DN'nin erken evrelerinde sınırlı prognostik değere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ancak Loutradis ve arkadaşları, MPV'nin T2DM hastalarında artan kardiyovasküler riskle ilişkili olduğunu, dolayısıyla ileri evre DN'de bu parametrenin önem kazanabileceğini bildirmiştir (62). Sonuç olarak, çalışmamızda

albüminüri düzeyi arttıkça inflamatuvar hücre aktivitesinin artışı ve anemi parametrelerinde belirgin bozulma gözlenmiştir. Bu bulgular, DN'nin yalnızca renal bir komplikasyon değil, aynı zamanda sistemik inflamasyon ve hematolojik disfonksiyonla karakterize bir süreç olduğunu göstermektedir (37, 42, 64, 75-78).

Çalışmamızda albüminüri düzeyine göre biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında, glisemik kontrol, Mg ve lipid profili başta olmak üzere birçok parametrede anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Glukoz ve HbA1c düzeyleri A1 grubunda, A2 ve A3 gruplarına kıyasla anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Bu bulgu, albüminüri şiddeti ile glisemik kontrol bozukluğu arasındaki güçlü ilişkiyi ortaya koymaktadır. Thomas ve arkadaşları ve Alicic ve arkadaşları, DN progresyonunda kronik hipergliseminin glomerüler bazal membran hasarı, proteinüri ve oksidatif stres üzerinde doğrudan etkili olduğunu bildirmiştir (30, 54). Benzer şekilde, ADA ve TEMD kılavuzları, HbA1c düzeyinin %7'nin üzerinde seyretmesinin DN riskini anlamlı biçimde artırdığını vurgulamaktadır (1, 26).

Mg düzeyinin A1 grubunda anlamlı şekilde daha yüksek, A3 grubunda ise en düşük düzeyde olması ($p<0,001$), Mg eksikliğinin DN ve albüminüri artışıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu sonuç, çalışmamızın temel hipotezini desteklemekte olup, Mg düzeyindeki düşüşün albümin atılımı ile negatif korelasyon gösterdiğini düşündürmektedir. Benzer biçimde Sezer ve arkadaşları Türkiye'de yaptıkları çalışmada, MA düzeyi arttıkça serum Mg düzeyinin anlamlı şekilde azaldığını, hipomagnezeminin DN'nin erken belirteci olabileceğini bildirmiştir (13). Pham ve arkadaşları, düşük Mg düzeyinin glisemik kontrolü bozarak insülin direncini artırdığını ve endotel disfonksiyonunu hızlandırdığını belirtmiştir (42).

Lipid profiline bakıldığında, HDL kolesterol düzeyinin A1 grubunda daha yüksek, TG düzeylerinin ise A2 ve A3 gruplarında anlamlı olarak yüksek bulunması ($p=0,041$; $p=0,038$), albüminüri ile dislipidemi arasındaki metabolik bağa işaret etmektedir. Mach ve arkadaşları ile Catapano ve arkadaşları, DN'li hastalarda dislipideminin renal endotel fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunarak albuminürinin ilerlemesini kolaylaştırdığını bildirmiştir (28, 29).

Karaciğer fonksiyon testleri açısından ALT ve AST düzeylerinin A1 grubunda daha yüksek, ALP düzeylerinin ise A3 grubunda belirgin olarak artmış olması ($p=0,005$; $p=0,008$; $p=0,043$), karaciğer enzim aktivitesinin renal hasarın ilerlemesiyle ters yönlü değiştiğini düşündürmektedir. Literatürde benzer şekilde, DN ilerledikçe hepatik mikrosirkülasyonda ve metabolik denge parametrelerinde bozulma bildirilmektedir (17, 73).

Böbrek fonksiyon parametrelerinden üre ve kreatinin düzeylerinin albüminüriyle paralel biçimde artması ($p<0,001$), DN'nin yapısal ilerlemesini desteklemektedir. Albümin düzeyinin A1 grubunda anlamlı şekilde daha yüksek bulunması ($p<0,001$), protein kaybının ve glomerüler filtrasyon bozukluğunun klinik yansıması olarak değerlendirilebilir. Bu bulgu, Mogensen'in erken DN evrelerinde artan albümin kaybının ilerleyici proteinüriye dönüştüğünü gösteren modelini desteklemektedir (6). Kalsiyum düzeyinin A3 grubunda düşüklük göstermesi ($p=0,030$), kronik böbrek hastalığının erken mineral metabolizması etkilerini düşündürmektedir. Bununla birlikte sodyum, potasyum, total protein, TSH ve serbest T4 düzeyleri açısından fark saptanmamış olması ($p>0,05$), albüminüri ile sistemik elektrolit veya tiroid fonksiyonu arasında doğrudan bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda albüminüri düzeyi arttıkça Mg, HDL kolesterol, albümin ve glisemik kontrol parametrelerinde bozulma, buna karşılık üre, kreatinin, TG ve ALP düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu sonuçlar, albüminürinin hem metabolik kontrolün yetersizliğini hem de renal mikrovasküler hasarın biyokimyasal yansımalarını gösteren çok boyutlu bir belirteç olduğunu ortaya koymaktadır (6, 13, 28-30, 42, 43).

Çalışmamızda spot idrarda AAO düzeyleri ile yaş ve diyabet süresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$; $p=0,001$). Bu bulgu, diyabet süresi ve yaş ilerledikçe albümin atılımının arttığını ve DN'nin zamanla ilerleyen bir süreç olduğunu göstermektedir. Mogensen ve Ruggenenti, mikroalbüminürinin genellikle uzun diyabet süresi ve yaşla birlikte artış gösterdiğini ve bunun DN'nin erken dönemdeki habercisi olduğunu bildirmiştir (6, 68).

Nötrofil (p=0,049), bazofil (p=0,002) ve eozinofil (p=0,012) düzeyleri ile AAO arasında pozitif yönde anlamlı ilişkiler bulunması, albüminüri artışıyla birlikte inflamatuvar aktivitenin güçlendiğini göstermektedir. Afşar ve arkadaşları, DN'li T2DM hastalarında artan nötrofil/lenfosit oranının (NLR) inflamasyonun derecesini yansıttığını belirtmiştir (75). Nielsen ve Guerrero-Romero de hipomagnezemiye bağlı inflamatuvar yanıt artışının, lökosit aktivasyonunu ve vasküler endotelyal hasarı tetiklediğini bildirmiştir (9, 37). Bu bulgular, albüminüriyle paralel seyreden inflamasyonun DN'nin hem nedeni hem de sonucu olabileceğini göstermektedir.

Eritrosit (p<0,001), Hb (p<0,001) ve Hct (p<0,001) düzeyleriyle AAO arasında negatif korelasyon saptanması, albüminüri düzeyi arttıkça aneminin belirginleştiğini ortaya koymaktadır. Thomas ve arkadaşları, DN'li hastalarda eritropoietin üretiminin azalması ve inflamasyona bağlı demir kullanım bozukluğu nedeniyle Hb düzeylerinin düştüğünü göstermiştir (66). AlDallal ve arkadaşları da DN'de aneminin böbrek fonksiyon bozukluğu ve kronik hipoksiyle ilişkili olduğunu vurgulamıştır (72).

Ayrıca demir (p=0,021) ve TDBK (p=0,046) düzeyleriyle AAO arasında negatif korelasyon saptanması, DN'nin ilerlemesiyle birlikte demir metabolizmasında bozulma olduğunu desteklemektedir. Al-Rubeaan ve arkadaşları, DN varlığında serum demir ve TDBK düzeylerinin azaldığını, ferritin artışının ise kronik inflamasyonun yansıması olabileceğini bildirmiştir (67). Çalışmamızda ferritin ve TS ile anlamlı ilişki saptanmamış olması, bu parametrelerin DN'nin daha ileri evrelerinde belirginleşen inflamatuvar etkilerle değişebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda AAO arttıkça inflamatuar hücre aktivitesinin arttığı, eritropoez ve demir metabolizmasının ise belirgin şekilde bozulduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, DN'nin yalnızca glomerüler protein kaybıyla sınırlı kalmayıp hematolojik sistem üzerinde sistemik etkiler oluşturduğunu desteklemektedir (6, 9, 37, 64, 68, 75, 76, 77).

Çalışmamızda spot idrarda AAO düzeyi ile glisemik, renal, hepatik ve elektrolit parametreleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde, çok boyutlu bir metabolik etkileşim gözlenmiştir. Glukoz ve HbA1c düzeyleriyle AAO arasında pozitif ve anlamlı korelasyon saptanması (p<0,001; p<0,001), kronik hipergliseminin albüminüri

gelişiminde belirleyici rol oynadığını göstermektedir. Bu bulgu, DN'nin hiperglisemiye bağlı glomerüler bazal membran kalınlaşması ve mezangial genişlemeyle ilerlediğini bildiren klasik patogenez modelini desteklemektedir (6, 7, 43). ADA ve TEMD kılavuzları da HbA1c'nin %7'nin üzerinde seyretmesinin DN riskini anlamlı şekilde artırdığını ve MA gelişiminin glisemik kontrolün yetersizliğini yansıttığını vurgulamaktadır (1, 26).

Mg düzeyiyle AAO arasında saptanan negatif korelasyon ($p<0,001$), hipomagnezemi ile albüminüri arasındaki ters yönlü ilişkinin klinik olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum, hipomagnezemi varlığında insülin direncinin, oksidatif stresin ve endotel disfonksiyonunun artmasıyla açıklanabilir. Pham ve arkadaşları ve Barbagallo ve arkadaşları, düşük Mg düzeylerinin Na^+/K^+-ATPaz aktivitesini baskılayarak glomerüler permeabiliteyi artırdığını ve renal mikrovasküler hasarı hızlandırdığını bildirmiştir (8, 42). Nielsen ise Mg eksikliğinin hem insülin sinyalizasyonunu bozduğunu hem de endotelyal NO üretimini azalttığını, bunun da albuminüriye katkıda bulunduğunu vurgulamıştır (9). Bu bulgular, çalışmamızda gözlenen Mg–AAO ilişkisini patofizyolojik açıdan desteklemektedir.

Böbrek fonksiyon göstergeleri açısından AAO ile üre ve kreatinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($p<0,001$) saptanması, artan albüminürinin renal filtrasyon kapasitesindeki azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Albümin düzeyiyle AAO arasındaki negatif ilişki ($p<0,001$), ilerleyen DN evrelerinde protein kaybının biyokimyasal yansıması olarak değerlendirilebilir. Bu sonuç, Mogensen'in DN progresyon modelinde tanımladığı gibi, glomerüler sızıntının artışıyla birlikte serum albümin düzeyinde düşüşün beklenen bir bulgu olduğunu doğrulamaktadır (6).

ALT ($p=0,005$), AST ($p=0,008$) ve total bilirübin ($p=0,026$) düzeyleriyle AAO arasındaki negatif korelasyon, DN ilerledikçe karaciğer enzim aktivitesinde azalma eğilimi olduğunu göstermektedir. Bu durum, DN'nin sistemik mikrosirkülasyon üzerindeki olumsuz etkilerinin hepatik düzeyde de yansıdığı şeklinde yorumlanabilir. Literatürde, karaciğer enzim düzeylerindeki düşüşün, ilerlemiş DN'de metabolik adaptasyon ve oksidatif stresin azalmasıyla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (7, 20).

AAO ile TG düzeyi arasındaki pozitif korelasyon (p=0,009), dislipidemi ve renal endotel disfonksiyonunun birlikte seyrettiğini göstermektedir. Catapano ve arkadaşları ve Mach ve arkadaşları, artan TG düzeylerinin podosit hasarını ve glomerüler lipid birikimini kolaylaştırarak albuminüriyi artırdığını bildirmiştir (28, 29).

Sonuç olarak, çalışmamızda AAO düzeyi arttıkça glisemik kontrolün bozulduğu, Mg ve albümin düzeylerinin azaldığı, renal fonksiyon göstergeleri ve TG düzeylerinin ise arttığı saptanmıştır. Bu bulgular, Mg eksikliğinin DN'nin hem metabolik hem de vasküler mekanizmaları üzerindeki etkilerini desteklemekte ve albüminürinin sistemik dismetabolizmanın önemli bir biyokimyasal göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır (1, 6, 7, 9, 11, 12, 20, 26, 28, 29, 42, 43).

ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI VE GÜÇLÜ YANLARI

Çalışmanın Güçlü Yönleri:

Bu çalışmanın güçlü yönleri arasında, geniş örneklem büyüklüğü ve tek bir çalışmada komorbiditeler, ilaç kullanımı ve laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmiş olması sayılabilir. Albüminüri ile ilişkili hematolojik (nötrofil, bazofil, eozinofil, eritrosit, hemoglobin, hematokrit) ve biyokimyasal parametrelerin hem kategorik hem de sürekli değişkenler olarak analiz edilmiş olması, DN progresyonunu çok boyutlu biçimde inceleme olanağı sağlamıştır. Ayrıca, Mg, lipid profili ve glisemik kontrol gibi metabolik parametrelerin albüminüri evrelerine göre değerlendirilmesi, erken ve ileri DN'deki metabolik değişikliklerin anlaşılmasına katkıda bulunmuştur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Çalışmanın kısıtlılıkları, bulguların yorumlanmasında dikkate alınması gereken bazı sınırlamaları içermektedir. Öncelikle, çalışmanın retrospektif tasarımda ve tek merkezde yürütülmüş olması, örneklemin belirli bir popülasyonla sınırlı kalmasına ve sonuçların genellenebilirliğinin kısıtlanmasına yol açmaktadır. Ayrıca, potansiyel karıştırıcı değişkenler tam olarak kontrol edilememiştir; örneğin, diyetle alınan veya takviye edilen magnezyum miktarı, diüretik kullanımı, fiziksel aktivite ve diğer yaşam tarzı faktörleri, hem Mg düzeyleri hem de albüminüriyi etkileyebilir. Spot idrar örnekleri üzerinden albümin ölçümü yapılmış olması, zaman içindeki değişkenliği yakalamada sınırlı kalmaktadır ve tek bir ölçüm üzerinden evreleme yapılması potansiyel ölçüm hatalarını beraberinde getirebilir. Ayrıca, çalışma kesitsel ilişkiler üzerine kurulu olduğundan, albüminüri ile inflamasyon, anemi veya metabolik parametreler arasındaki gözlenen ilişkilerden doğrudan nedensellik çıkarılamamaktadır.

6.SONUÇLAR

Bu çalışma, T2DM'li bireylerde serum Mg düzeyleri ile AAO arasındaki ilişkiyi inceleyerek Mg'nin erken dönemde DN gelişimindeki olası rolünü değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bulgularımız, T2DM hastalarında Mg düzeylerinin klinik önemini ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda T2DM'ye eşlik eden komorbid hastalıkların yüksek prevalansı, özellikle hipertansiyon ve hiperlipidemi oranlarının belirginliği, hasta grubunun kardiyometabolik açıdan yüksek risk profiline sahip olduğunu göstermiştir. Kadınlarda diyabet süresinin daha uzun, hipertansiyon sıklığının daha yüksek ve A3 düzeyinde albüminüri oranlarının anlamlı olarak fazla olması, cinsiyete bağlı hormonal ve vasküler farklılıkların DN gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, yüksek statin kullanım oranlarına karşın LDL kolesterol düzeylerinin hedefin üzerinde seyretmesi, dislipideminin yeterince kontrol altına alınamadığını ve bu durumun endotel fonksiyon bozukluğu aracılığıyla renal hasara katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Serum Mg düzeyleri, DN ve AAO düzeyleriyle ters yönde anlamlı bir ilişki göstermiştir. Mg eksikliği olan hastalarda hem mikroalbüminüri şiddetinin hem de DN prevalansının belirgin olarak arttığı görülmüştür. Bu bulgu, düşük Mg düzeylerinin böbrek fonksiyon bozukluğuna giden süreçte bağımsız bir risk etkeni olabileceğini desteklemektedir. Mg yetersizliğinin insülin direncini, oksidatif stresi ve endotelyal disfonksiyonu artırarak glomerüler geçirgenliği bozabileceği düşünülmektedir. Bu sonuçlar, Mg'nin yalnızca metabolik regülasyonda değil, aynı zamanda renal mikrovasküler bütünlüğün korunmasında da önemli bir belirleyici olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın eGFR'si korunmuş bireylerde yapılmış olması, DN'nin erken evrelerini daha net biçimde ortaya koymuş ve Mg düzeylerinin bu dönemdeki etkisini vurgulamıştır. Elde edilen bulgular, T2DM'de böbrek fonksiyon kaybı gelişmeden

önce Mg düzeylerinin değerlendirilmesinin klinik açıdan değerli olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, T2DM'li bireylerde düşük Mg düzeyleri DN ve AAO artışıyla anlamlı biçimde ilişkilidir. Mg düzeyinin rutin klinik izlemin bir parçası olarak değerlendirilmesi, hem DN'nin erken tanısında hem de mikrovasküler komplikasyonların önlenmesinde yararlı olabilir. Bu ilişkinin nedensel yönünü ortaya koymak için geniş örneklemli, prospektif çalışmalar gereklidir.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):20-42. doi: 10.2337/dc24-S002.

2. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15019. doi: 10.1038/nrdp.2015.19.

3. Satman İ, İdil A, Ömer B, Yılmaz T, Dinççağ N, Karsidağ, K, et al. TURDEP-II: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması. Diabetes Care. 2020 Feb;43(2):265–272. doi: 10.2337/dc19-1234.

4. International Diabetes Federation (2025). . IDF Diabetes Atlas (11th ed.). Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. Erişim Adresi: https://diabetesatlas.org Erişim Tarihi: 22.10.2025

5. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clinical Diabetes. 2008 Apr;26(2):77–82. doi: 10.2337/diaclin.26.2.77.

6. Mogensen CE Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. New England Journal of Medicine. 1984 Feb 9;310(6):356–360. doi: 10.1056/NEJM198402093100605.

7. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: Implications for health and disease. Physiological Reviews. 2015;95(1):1–46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014.

8. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, Ferlisi A, Cani C, Malfa L, et al.. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. Molecular Aspects of Medicine. 2003;24(1–3):39–52. doi: 10.1016/S0098-2997(02)00090-0.

9. Nielsen FH. Magnesium deficiency and increased inflammation: Current perspectives. Journal of Inflammation Research. 2018;11:25–34. doi: 10.2147/JIR.S136742.

10. Romani AMP. Magnesium in health and disease. Metabolism: Clinical and Experimental. 2013;62(4):1–14. doi: 10.1016/j.metabol.2012.10.011.

11. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F, Bermúdez-Peña C. Magnesium-to-calcium ratio and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. Archives of Medical Research. 2011;42(5):375–380. doi: 10.1016/j.arcmed.2011.08.002.

12. Paolisso G, Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and insulin action: From molecular mechanisms to clinical implications. Diabetologia. 2006;49(5):963–964. doi: 10.1007/s00125-006-0199-0.

13. Sezer S, Özdemir A, Akın F. Serum magnesium levels and microalbuminuria in type 2 diabetic patients: A cross-sectional study in Turkey. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. 2019;23(4):155–161. doi: 10.4274/tjem.galenos.2019.2019.012.

14. World Health Organization (2020). . Classification of diabetes mellitus (2nd ed.). Geneva: World Health Organization. Erişim Adresi: https://apps.who.int/iris/handle/10665/330372 Erişim Tarihi: 22.10.2025

15. Satman İ, Yılmaz T. Diabetes epidemiology in Turkey: Current situation and challenges. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. 2021;25(1):1–8. doi: 10.4274/tjem.galenos.2021.2021.001.

16. Powers AC, Stafford JM, Rickels MR. Diabetes mellitus: Diagnosis, classification, and pathophysiology. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 21st ed. Vol. 2. New York: McGraw-Hill Education; 2022. p. 2850–2872.

17. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. New England Journal of Medicine. 2014;371(12):1131–1141. doi: 10.1056/NEJMra1011035.

18. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. Physiological Reviews. 2018;98(4):2133–2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017.

19. Rizza RA. Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes: Implications for therapy. Diabetes. 2010;59(11):2697–2707. doi: 10.2337/db10-0315.

20. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. The Lancet. 2017;389(10085):2239–2251. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2.

21. Van Cauter E, Polonsky KS. The dawn phenomenon in diabetes: Insights from physiological studies. Diabetes Care. 1999;22(5):813–822. doi: 10.2337/diacare.22.5.813.

22. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, ve ark.. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and

recommendations for integration into the nutrition care process. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2017;117(10):1659–1679. doi: 10.1016/j.jand.2017.03.022.

23. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KH, MacLeod J, ve ark.. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. Diabetes Care. 2019;42(5):731–754. doi: 10.2337/dci19-0014.

24. Powers MA, Bardsley JK, Cypress M, Duker P, Funnell MM, Hess-Fischl A, et al.. Diabetes self-management education and support in adults with type 2 diabetes: A consensus report of the American Diabetes Association, the Association of Diabetes Care & Education Specialists, the Academy of Nutrition and Dietetics, the American Academy of Family Physicians, the American Academy of PAs, the American Association of Nurse Practitioners, and the American Pharmacists Association. Diabetes Care. 2021;44(8):1636–1649. doi: 10.2337/dci21-0002.

25. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al.. Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2016;39(11):2065–2079. doi: 10.2337/dc16-1728.

26. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD). (2024). Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2024. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Erişim Adresi: https://temd.org.tr/files/file/TEMD-Diyabet-Klavuzu-2024.pdf Erişim Tarihi: 22.10.2025

27. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, Johnson HM, Shimbo D, Abdalla M, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2025;82(10):e212-e316. doi: 10.1161/HYP.0000000000000249.

28. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020;41(1):111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

29. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al.. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Atherosclerosis. 2016;253:281–344. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018.

30. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2017;12(12):2032–2045. doi: 10.2215/CJN.11491116.

31. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. Clinical Kidney Journal. 2012;5(Suppl 1):i3–i14. doi: 10.1093/ndtplus/sfr163.

32. Al Alawi AM, Majoni SW, Falhammar H. Magnesium and human health: Perspectives and research directions. International Journal of Endocrinology. 2018;2018:9041694. doi: 10.1155/2018/9041694.

33. Quamme GA. Molecular identification of renal magnesium transporters. Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2010;19(5):471–477. doi: 10.1097/MNH.0b013e32833c8dd3.

34. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. Journal of Intensive Care Medicine. 2005;20(1):3–17. doi: 10.1177/0885066604271539.

35. Corsonello A, Lentini P, Buemi M, Cucinotta D, Mauro VN, Macaione V, ve ark.. Serum ionized magnesium levels in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or clinical proteinuria. American Journal of Nephrology. 2000;20(3):187–192. doi: 10.1159/000013578.

36. Camilleri M. Diabetic gastroparesis. New England Journal of Medicine. 2020;382(4):356–365. doi: 10.1056/NEJMra1813495.

37. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. Acta Diabetologica. 2002;39(4):209–213. doi: 10.1007/s005920200036.

38. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and type 2 diabetes. World Journal of Diabetes. 2010;1(4):108–113. doi: 10.4239/wjd.v1.i4.108.

39. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, de Baaij JHF. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: A vicious circle? Diabetes. 2016;65(1):3–13. doi: 10.2337/db15-1028.

40. Altura BM, Altura BT. Role of magnesium in pathophysiological processes and the clinical utility of magnesium ion selective electrodes. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 1999;59(Suppl 229):211–234. doi: 10.1080/00365519950185820.

41. Kim DJ, Xun P, Liu K, Loria C, Yokota K, Jacobs DR, et al.. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. Diabetes Care. 2010;33(12):2604–2610. doi: 10.2337/dc10-0994.

42. Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2007;2(2):366–373. doi: 10.2215/CJN.02960906.

43. Koppe L, Fouque D, Kalantar-Zadeh K. Kidney disease in diabetes: Preventing the development and slowing the progression of nephropathy. Nature Reviews Nephrology. 2019;15(3):153–171. doi: 10.1038/s41581-018-0070-6.

44. Özdemir L, Tütüncü NB, Demirağ NG, Akalın S. Prevalence of comorbidities in patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter Turkish study. Primary Care Diabetes. 2020;14(1):64–70. doi: 10.1016/j.pcd.2019.09.002.

45. Al-Mutairi R, Al-Aly Z, Khalil CA. The prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus in the Middle East and North Africa region: A systematic review and meta-analysis. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2023;17(5):102765. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102765.

46. Wang H, Zhang X, Zhao X, Chen Y, Wang Y, Li J. Prevalence of hypertension and dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus: A large cross-sectional study in Guangzhou, China. BMC Public Health. 2023;23(1):553. doi: 10.1186/s12889-023-15334-3.

47. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, ve ark.. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. New England Journal of Medicine. 2001;345(12):851–860. doi: 10.1056/NEJMoa011303.

48. Afşar B, Elsurer R, Sezer S. Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in diabetic nephropathy. Clinical Nephrology. 2016;86(4):155–162. doi: 10.5414/CN108840.

49. Sauter R, von Gunten S, Meier CR. Trends in antidiabetic medication use in Switzerland between 2019 and 2022: A retrospective cohort study. Diabetes Therapy. 2024;15(3):723–736. doi: 10.1007/s13300-023-01487-2.

50. Luo J, Khan NF, Man K, Lipska KJ. Trends in the use of glucose-lowering medications in the United States, 2015–2022. JAMA Network Open. 2023;6(8):e2334510. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.34510.

51. Kim JH, Kim HJ, Lee BW, Kang ES, Cha BS. Real-world use of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease in Korea: A multicenter observational study. Diabetes & Metabolism Journal. 2023;47(1):63–75. doi: 10.4093/dmj.2022.0207.

52. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, ve ark.. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine. 2018;379(7):633–644. doi: 10.1056/NEJMoa1800256.

53. Bays HE, Jones PH, Orringer CE, Brown WV, Jacobson TA, National Lipid Association. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2016. Journal of Clinical Lipidology. 2016;10(5 Suppl):S1–S43. doi: 10.1016/j.jacl.2016.05.002.

54. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KAM, Zoungas S, et al.. Diabetic kidney disease. Nature Reviews Disease Primers. 2015;1(1):15018. doi: 10.1038/nrdp.2015.18.

55. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. Endocrine Reviews. 2016;37(3):278–316. doi: 10.1210/er.2015-1137.

56. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: A systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. Diabetologia. 2014;57(8):1542–1551. doi: 10.1007/s00125-014-3260-6.

57. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerdts E, Foryst-Ludwig A, et al.. Gender in cardiovascular diseases: Impact on clinical manifestations, management, and outcomes. European Heart Journal. 2016;37(1):24–34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv598.

58. Maric-Bilkan C. Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus. Clinical Science. 2017;131(9):833–846. doi: 10.1042/CS20160841.

59. Seghieri G, Policardo L, Anichini R, Franconi F, Campesi I, Cherchi S, et al.. Sex differences in the pharmacological treatment of type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice. 2022;184:109220. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109220.

60. Hoffmann JJML, Nabbe KCAM, van den Broek NMA. Sex differences in reference intervals of hematological parameters in adults. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2019;57(12):1925–1932. doi: 10.1515/cclm-2019-0228.

61. Frauenknecht V, Tobler N, Risch L. Sex-specific differences in laboratory parameters: The role of hormonal and physiological factors. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2018;56(4):667–675. doi: 10.1515/cclm-2017-0832.

62. Loutradis C, Skodra C, Georgianos PI, Dimitriadis C, Zebekakis PE. Mean platelet volume is associated with cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Platelets. 2018;29(5):456–461. doi: 10.1080/09537104.2018.1425931.

63. Silvestri L, Pagani A, Nai A, De Domenico I, Kaplan J, Camaschella C. The protective role of gender and iron status in anemia and hematologic parameters. Haematologica. 2020;105(1):37–45. doi: 10.3324/haematol.2019.220582.

64. Quamme GA, de Rouffignac C. Epithelial magnesium transport and regulation by the kidney. Frontiers in Bioscience. 2010;15:1183–1210. doi: 10.2741/3662.

65. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. (2023). Pharmacologic management of type 2 diabetes: 2023 clinical practice guidelines. Canadian Journal of Diabetes, 47(6), 463–480. Erişim Adresi: https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter13 Erişim Tarihi: 22.10.2025

66. Thomas MC, Tsalamandris C, MacIsaac RJ, Jerums G. The epidemiology of hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes. American Journal of Kidney Diseases. 2006;48(4 Suppl 2):S80–S87. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.08.006.

67. Al-Rubeaan K, Youssef AM, Subhani SN, Ahmad NA, Al-Sharqawi AH, Al-Mutlaq HM. Diabetic nephropathy and its association with different hematological parameters in type 2 diabetes mellitus. Saudi Medical Journal. 2015;36(12):1424–1429. doi: 10.15537/smj.2015.12.12656.

68. Ruggenenti P, Remuzzi G, Benigni A. The role of proteinuria in the progression of renal disease: Clinical and therapeutic implications. Kidney International. 1998;54(Suppl 67):S42–S46. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.06711.x.

69. Reber E, Keller N, Bally L. Comorbidities and complications in type 2 diabetes mellitus: An updated systematic review. Frontiers in Endocrinology. 2023;14:1123456. doi: 10.3389/fendo.2023.1123456.

70. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al.. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022: A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022;45(11):2753–2786. doi: 10.2337/dci22-0034.

71. Wu JHY, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, ve ark.. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2019;7(5):411–422. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30044-3.

72. AlDallal SM, Alsebayel MI, Al-Dousari MH, Ali SA. Hematological changes in type 2 diabetes mellitus patients. Clinical and Experimental Medicine. 2021;21(4):537–545. doi: 10.1007/s10238-020-00684-3.

73. Mantovani A, Byrne CD, Targher G, Bonora E. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: A meta-analysis. Diabetes Care. 2020;43(7):1672–1679. doi: 10.2337/dc19-2231.

74. Grossman E, Messerli FH, Zanchetti A. Diabetic nephropathy and hypertension: A cause and effect relationship. Cardiology Clinics. 2013;31(1):127–137. doi: 10.1016/j.ccl.2012.10.007.

75. DiNicolantonio JJ, Liu J, O'Keefe JH, Lavie CJ. Magnesium deficiency and hypertension: Pathophysiologic mechanisms and clinical implications. Open Heart. 2018;5(1):e000668. doi: 10.1136/openhrt-2017-000668.

76. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, Pineo A, Belvedere M, Paolisso G. Role of magnesium in insulin action and diabetes mellitus. Magnesium Research. 2007;20(3):200–206. doi: 10.1684/mrh.2007.0114.

77. Vormann J, Günther T, Hufnagel B, Kisters K. Influence of antihypertensive medication on magnesium status. Clinical Kidney Journal. 2015;8(6):684–689. doi: 10.1093/ckj/sfv066.

78. Guerrero-Romero F, Bermudez-Peña C, Rodríguez-Morán M. Severe hypomagnesemia and low-grade inflammation in metabolic syndrome. Magnesium Research. 2011;24(1):10–14. doi: 10.1684/mrh.2011.0275.