T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA HİPOMAGNEZEMİ VE NEFROPATİ İLİŞKİSİ

Dr. Edibe Sevde Eker

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA HİPOMAGNEZEMİ VE NEFROPATİ İLİŞKİSİ

Dr. Edibe Sevde Eker

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2022

TEŞEKKÜR

Uzun ve yorucu bir tez sürecini tamamlamış bulunmaktayım. Bu süreçte bana desteğini esirgemeyen, ne zaman pes etsem, beni ayağa kaldıran, akademik bilgisinden cömertçe faydalandıran, azminden, çalışkanlığından, motivasyonundan en çok etkilendiğim çok değerli tez hocam Prof. Dr. Esra Ataoğlu'na başta teşekkür etmek isterim.

Asistanlığa onun klinik yönetiminde başladığım, hayata pozitif bakış açısından etkilendiğim, fizik muayene, anamnez konusunda bana çok şey öğreten, çok iyi ve pratik zekalı bir hekim olan kıymetli hocam Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu'na bu süreçte tüm öğrettikleri için çok teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde hayatıma giren tüm asistan, uzman, hemşire, sekreter tüm herkese bu süreçte oldukları için teşekkür ederim. Her birinin hayatımda önemli bir yere sahip olduklarını düşünüyorum.

Hasekide hayatıma giren ve dostlarım olarak kalacaklarına inandığım, mutlu ve hüzünlü günlerimde sevincimi ve hüznümü paylaşan, düştüğümde kaldıran, kahrımı çeken, beraber eğlendiğimiz, beraber öğrendiğimiz dostlarım Dr. Gizem Pınar Şirin ve Dr. Birsu US'a çok teşekkür ederim.

Annem, babam ve kardeşlerime bana özellikle son senelerde daha fazla olmak üzere sevilme, değerli olma hissini yaşama fırsatı verdikleri için teşekkür ederim.

Ve çok değerli dostum, kızkardeşim, aynı yerlerde olamasak da bir telefon kadar yakın olan, tüm asistanlık ve tez süresince bana destek ve güven veren, birlikte daha güçlü hissettiğim Uzm. Dr. Nihal Serdengeçti'ye dostum olduğu için teşekkür ederim.

İstanbul, 2022

Edibe Sevde EKER

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **iv**

TABLOLAR VE GRAFİK LİSTESİ ..... **v**

ÖZET ..... **vii**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1. MAGNEZYUM **4**

2.2. HİPERMAGNEZEMİ **6**

2.3. HİPOMAGNEZEMİ **7**

2.4. DİYABETES MELLİTUS **8**

2.5. DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI **12**

2.6. DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞI **14**

2.7. MAGNEZYUM, NEFROPATİ VE DİYABET **14**

3. GEREÇ VE YÖNTEM **17**

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ **17**

3.2. KATILIMCI SEÇİMİ **17**

3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri 17

3.2.2. Dışlama Kriterleri 17

3.3. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ **19**

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ **19**

4. BULGULAR 20

5. TARTIŞMA 27

6. SONUÇ 30

7. KAYNAKLAR 31

KISALTMALAR

ACE-İ : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

ADA : Amerikan Diyabet Birliği

AKG : Açlık Kan Glukozu

ARB : Anjiyotensin reseptör blokeri

ATP : Adenozin Trifosfat

DBH : Diyabetik Böbrek Hastalığı

DM : Diyabetes mellitus

Hba1c : Hemoglobin a1c

IR : İnsulin Rezistansı

İKH : İskemik Kalp Hastalığı

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

K/DOQI : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PG : Plazma Glukozu

PVH : Periferik Vasküler Hastalık

SBÜ : Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SPSS : IBM statisstictical Packvage for social sciences

T2DM : Tip 2 Diyabetes mellitus

tGFH : Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

TURDEP : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans Çalışması

VKİ : Vücut Kütle İndeksi

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1:AKG, Hba1c ve Kreatinin Korelasyon 20
Tablo 2: Hba1c ile Albuminüri ve Magnezyum İlişkisi..... 22
Tablo 3: Magnezyum Düzeyi ile Cinsiyet, Albuminüri ve Hba1c İlişkisi(hastane normali) 23
Tablo 4: Magnezyum Düzeyi ile Cinsiyet, Albuminüri ve Hba1c İlişkisi(çalışma referansı) 24
Tablo 5: Magnezyum Düzeyi ile Çeşitli Parametrelerin İncelenmesi 25
Tablo 6: Hba1c , Magnezyum, Yaş ve Cinsiyet Parametreleri ile Yapılan Regresyon Analizi 26

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No:

Grafik 1: Albuminüri Pozitifliğine Göre Hipomagnezemi Sıklığı(hastane normali). 21
Grafik 2: Albuminüri Pozitifliğine Göre Hipomagnezemi Sıklığı(çalışma referansı)22

ÖZET

Amaç: Diyabet pankreasın yeterince insülin üretememesi veya vücudun ürettiği insülini etkili bir şekilde kullanamaması sonucu ortaya çıkan kronik bir hastalıktır.[1] Diyabet, hedeflenen açlık kan şekeri ve Hba1c değerlerine ulaşılamadığında daha şiddetli olmak üzere, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara yol açabilmektedir. Diyabetik hastalarda nefropati bu mikrovasküler komplikasyonlardan biri olup, diyabetik hastalarda %20 ile %40 oranında görülmektedir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) ve bunun sonucu olarak son dönem böbrek yetmezliğinin Türkiye'de ve tüm dünyadaki en sık sebeplerden biri diyabetik böbrek hastalığıdır. Magnezyum (Mg), insan vücudunda en çok bulunan dördüncü element olup, hücrelerde en çok bulunan ikinci katyondur. Vücutta çeşitli enzim mekanizmalarında yer alır. Yapılan çeşitli çalışmalarda serum Mg konsantrasyonu ile diyabet arasında ve Mg düzeyi ile proteinüri arasında ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışmada 2019-2020 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) tanılı hastaların diyabet regülasyonu, magnezyum ve nefropati göstergesi olarak mikroalbuminüri arasındaki ilişkinin yapılan diğer çalışmalar ile karşılaştırılarak gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, retrospektif çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden tez onamı ve etik kurul onamı alınarak başlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniği'ne Ocak 2019 – Ağustos 2020 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri 1297 tip 2 diyabet tanılı hasta dahil edilmiştir. 18 yaş altı, gestasyonel diyabet, monojenik diyabet, verileri eksik olan bireyler çıkarılmıştır. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS Windows 25.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum), kategorik değişkenler için kişi sayısı ve yüzde kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov Z testi, Kruskal-Wallis testi, student T test, Mann-Whitney U, Chi kare testleri kullanıldı. Değerlendirilen değişkenlerden univariate analizde sonlanım noktasında fark saptanan değişkenlere göre oluşturulan regresyon modelinin etkisi

lojistik regresyon Backward Stepwise metodu kullanılarak incelendi. p<0.05 veya 95% güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılanların n: 519'u (%44) erkek ve n: 659'u (%56) kadın olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 58,79 ± 12,22'dir (18 -88). Diyabetik popülasyonumuzda hastanemiz magnezyum sınırlarına (1,6mg/dl) göre %5,3, <1,7mg/dl referans alındığında ise %20,7 oranında hipomagnezemi tespit edilmiştir. Mg ile Hba1c ve AKG (Açlık kan glukozu) arasında negatif korelasyon, kreatinin ile pozitif korelasyon saptanmıştır (p<0,001). Yapılan analizlerde erkekte <17mg/gr ve kadında <25mg/gr albuminüri olanlarda Mg düzeyi 1,6-2,4mg/dl olanlar n: 818 (%95,3) ve Mg düzeyi <1,6 mg/dl n: 40 (%4,7) olarak saptanmıştır. Albuminürisi olan grupta yani erkekte≥17mg/gr ve kadında ≥25 mg/gr albuminürisi olanlarda ise Mg düzeyi 1,6-2,4 mg/dl olanlar n:58 (%84,1) ve <1,6 mg/dl olanlar ise n:11 (%15,9) olarak tespit edilmiştir. Albuminürisi olan vakalarda hipomagnezemi daha sık olarak tespit edilmiştir (p<0,001). Hba1c <%7 olan grubun albuminüri düzeyi 6,08 ±31,37mg/gr ve Hba1c 7 ve üzeri olan grubun albuminüri düzeyi 13,57±65,10 mg/gr olarak saptanmıştır (p=0,028). Hba1c <%7 olan grubun Mg düzeyi 1,96±,22mg/dl ve Hba1c 7 ve üzeri olan grubun Mg düzeyi 1,88±,21mg/dl olarak tespit edilmiştir (p<0,001). Değişkenlere göre oluşturulan regresyon modelinin [yaş, cinsiyet (kadın olma), Hba1c hedef (>%7) ve Magnezyum düzeyinin (<1,6mg/dl)] albuminüri varlığı üzerine etkisi regresyon ile incelendiğinde Backward Stepwise metoduyla Hba1c hedef (>%7) (p=0,007 OR= 2,041) ve ve Magnezyum düzeyinin (<1,6mg/dl) (p<0,001 OR=3,645) en etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızın diyabetik popülasyonunda hastaların %5,3'ünde hipomagnezemi (<1.6mg/dl) saptadık. Hipomagnezemi sıklığı 1.7 mg/dl alt sınır olarak alındığında %20,5 olarak bulundu. Hipomagnezemik hastalarda ileri yaş ve kadın cinsiyet daha sık bulundu (p=0,001). Mg ve Hba1c, açlık kan şekeri arasında negatif, kreatinin seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulduk (her üç değişken için p<0,001). Proteinüri varlığında daha düşük Mg seviyeleri mevcut olup hipomagnezemi de daha sıktı. Albüminüri ve hipomagnezeminin Hba1c düzeyi hedefte olmayanlarda daha sık olduğunu saptadık. Hipomagnezemi varlığı; Hba1c, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak 3.64 kat daha yüksek albüminüri riski oluşturur. Sonuç olarak; diyabetik böbrek hastalığı, tip 2 diyabetik hastalarda yüksek mortalite ve

rnorbiditenin bir nedenidir. Albüminüri diyabetik böbrek hastalığının önemli bir göstergesidir. Kontrolsüz diyabet ve hipomagnezemisi olan hastalarda (Mg düzeyi <1,6mg/dl), idrar albümin düzeyi değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: tip 2 diyabet, magnezyum, albüminüri

ABSTRACT

Aim: Diabetes is a chronic disease that occurs as a result of the pancreas not producing enough insulin or the body's inability to use the insulin it produces effectively. Diabetes can lead to macrovascular and microvascular complications, which are more severe when target fasting blood glucose and Hba1c values are not reached. Nephropathy in diabetic patients is one of these microvascular complications, and it is estimated to occur in 20% to 40% of diabetic patients. Diabetic nephropathy is one of the most common causes of chronic kidney disease (CKD) and, as a result, end-stage renal disease in Turkey and all over the world. Magnesium is the fourth most abundant element in the human body and the second most abundant cation in cells. It takes part in various enzyme mechanisms in the body. Various studies have found a relationship between serum Mg concentration and diabetes, and between Mg level and proteinuria. In this study, it was aimed to show the relationship between diabetes regulation, magnesium and microalbuminuria (as an indicator of nephropathy) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who applied to the Internal Medicine Outpatient Clinic of SBU Haseki Training and Research Hospital between 2019 and 2020, by comparing with other studies.

Materials and Methods: Our single-center, retrospective study was initiated with the approval of the thesis and ethics committee from the University of Health Sciences. A total of 1297 patients with type 2 diabetes mellitus aged 18 years and over who applied to the internal medicine outpatient clinic of the Health Sciences University Haseki Training and Research Hospital Internal Medicine Outpatient Clinic between January 2019 and August 2020 were included. Individuals under 18 years of age, gestational diabetes, monogenic diabetes, and incomplete data were excluded. While evaluating the findings obtained in the study, SPSS Windows 25.0 program was used for statistical analysis. Descriptive statistics (mean, standard deviation, median, minimum, maximum) were used for numeric variables, number of people and percentage for categorical variables. Kolmogorov-Smirnov Z test, Kruskal-Wallis test, student T test, Mann-Whitney U, Chi square tests were used. The effect of the regression model, which was created according to the variables that differed in the

endpoint of the univariate analysis, was examined using the logistic regression Backward Stepwise method. p<0.05 or 95% confidence interval was considered statistically significant.

Results and Conclusion: ln diabetic population of our study, we detected hypomagnesernia (<1.6mg/dl) in 5.3% of patients The frequenc y of hypomagnesernia was found to be 20.5% when 1.7 mg/dl was taken as a lower limit. Advanced age and female gender were found to be more common in hypomagnesemic patients (p=0.001). We found a negative correlation between Mg and Hba1c, fasting blood glucose and a positive correlation between creatinine levels (p<0.001 for all three variables). Lower Mg levels and hypomagnesemia were more frequent in the presence of proteinuria. We detected that albuminuria and hypnmagnesernia were more frequent those with Hba1c levels out of target. The presence of hypomagnesemia; regardless of Hba1c, age and gender, creates a 3.64 times higher risk of albuminuria. As a result; diabetic kidney disease is a cause of high rnortality and rnorbidity in type 2 diabetic patients. Albuminuria is also an important indicator of diabetic kidney disease. In patients with unregulated diabetes and hypomagnesemia (Mg level <1,6mg/dl), the presence of urine albumin should be evaluated.

Key Words: type 2 diabetes, magnesium, albuminuria

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet pankreasın yeterince insülin üretememesi veya vücudun ürettiği insülini etkili bir şekilde kullanamaması sonucu ortaya çıkan kronik bir hastalıktır.[1] Tüm dünyada önemi giderek artmaktadır. Tüm dünyada diyabet ile yaşayan 20-79 yaş arası 537 milyon kişi bulunmaktadır. Bu sayının 2030'da 643 milyon, 2045'te ise 783 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Amerikan diyabet birliği (ADA) verilerine göre 2019'da 37,3 milyon Amerilkalı yani nüfusun %11,3'ü kadar diyabetli kişi bulunmaktadır. Bunlardan 1,9 milyonu tip 1 diyabet tanılıdır. Amerika'da her yıl 1,4 milyon Amerikalıya diyabet tanısı konulmaktadır. [2,3] Türkiye'de net veriler olmamakla beraber Türkiye'de 2010 yılında 20 yaş ve üzeri toplumda yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışmasında-II (TURDEP-II Çalışmasında) diyabet prevalansı %13,7 olarak saptanmıştır. Bu çalışma yapıldığında diyabetli kişi sayısı 6,5 milyon olarak hesaplanmıştır. Diyabetli birey sayısındaki artış bu şekilde devam ederse Türkiye'nin 2045 yılında, dünyada erişkin toplumda en fazla diyabetlinin yaşadığı ilk 10 ülke arasına gireceği öngörülmektedir.[4]

Diyabet; beta hücre disfonksiyonuna bağlı tip 1, insülin rezistansına bağlı tip 2, bazı özel formlar olarak genetik alt planı olan monogenik, ilaca bağlı ve gestasyonel olarak gruplandırılabilir. En sık görülen tip 2 diyabet olup %90-95 olarak tahmin edilmektedir. Diyabet tanısı, plazma glukoz kriterlerine göre, açlık kan glukozu (AKG) değerine göre, 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saat plazma glukozu (2-saat PG) değerine göre ya da Hba1c kriterlerine göre konulabilir. [3]

Diyabet, hedeflenen açlık kan şekeri ve Hba1c değerlerine ulaşılamadığında daha şiddetli olmak üzere, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara yol açabilmektedir. Makrovasküler komplikasyonlar hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı (İKH), periferik vasküler hastalık (PVH), serebro vasküler hastalıklardır. Mikrovasküler komplikasyonlar ise diyabetik retinopati, nefropati ve nöropatidir. Diyabetik böbrek hastalığı bu mikrovasküler komplikasyonlardan biri olup, diyabetik hastalarda %20 ile %40 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir.[5,6]

Kronik böbrek hastalığı (KBH) idrar albümin atılımında artış (albuminüri), tahmini glomeruler filtrasyon hızında (tGFH) azalma olması ile teşhis edilir. İdrar albümin atılımının 30mg/gr üzeri olması veya tGFH'nın 60'ın altı olması kronik böbrek hastalığı tanısı koydurur. [5] İdrar spot albümin/ kreatinin hesaplanarak ve tGFH kullanılarak tanı konulabilir.

Kronik böbrek hastalığı (KBH) ve bunun sonucu olarak son dönem böbrek yetmezliğinin Türkiye'de ve tüm dünyadaki en sık sebeplerden biri diyabetik böbrek hastalığıdır. Bu sebeple diyabetik nefropatinin önlenmesi, tüm dünyadaki KBH ve son dönem böbrek yetmezliğinde düşüş sağlayacaktır.

Magnezyum, periyodik tabloda toprak alkali metal olarak yer alır. İnsan vücudunda en çok bulunan dördüncü element olup, hücrelerde en çok bulunan ikinci katyondur. Kofaktör olarak Mg içeren 600'den fazla enzim mevcut olup, Mg'un bir aktivatör olarak işlev görebileceği 200'e yakın da farklı enzim bulunmaktadır. Vücuttaki magnezyum düzeyi fizyolojik olarak üç ana mekanizma ile düzenlenir: bağırsaktan emilim, böbrek geri emilim/atılım ve vücut magnezyum havuzundan değişim. Mg depoları, normalde bağırsak absorpsiyonu ve renal atılım arasındaki denge ile sıkı bir şekilde düzenlenir. Mg eksikliği genellikle serum Mg konsantrasyonunun ölçülmesiyle tanımlanır.[7] Hipomagnezemi, çeşitli çalışmalarda farklı referans değerleri olmakla beraber serum Mg konsantrasyonunun <0,65-0.75 mmol/L (<1,6-1.8 mg/dl) olmasıyla tanımlanır.[8–10]

Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) 'ta aşikâr hipomagnezemi nadir olup normalde yalnızca ciddi, uzun süreli Mg eksikliği olduğunda mevcuttur, buna karşın serum toplam Mg'da saptanabilir değişiklikler olmaksızın kronik latent Mg eksikliği daha yaygındır. Kronik Mg eksikliğinin sonuçları ise reseptör sonrası IR (insülin rezistansı) ve bozulmuş hücresel glukoz kullanımıdır, bu da T2DM'ta insülin duyarlılığındaki bozulmayı şiddetlendirdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.[11–13]

Yapılan çeşitli çalışmalarda serum Mg konsantrasyonu ile açlık kan glukozu (AKG), tokluk kan şekeri, glikozillenmiş hemoglobin ve mikroalbümin arasında negatif korelasyonlar saptanmıştır. Hipomagnezeminin diyabetli hastalarda diyabeti olmayanlara göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.[14–17]

Halen mekanizma tam açıklanamamakla beraber diyabetik hastalarda tübüler disfonksiyona bağlı renal magnezyum atılımının etkilendiği ve bu durumun serum ve hücre içi magnezyum seviyelerini etkilediği düşünülmektedir. Aynı zamanda hipomagnezemi de renal tübüler disfonksiyonu artırarak albuminüri düzeyini ve nefropatiyi şiddetlendirmektedir. [18]

Bu çalışmada 2019-2020 yılları arasında SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'nde takip edilen T2DM tanılı hastaların diyabet regülasyonu, magnezyum ve nefropati göstergesi olarak mikroalbuminüri arasındaki ilişkinin yapılan diğer çalışmalar ile karşılaştırılarak gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MAGNEZYUM

Magnezyum, periyodik tabloda toprak alkali metal olarak yer alır. İnsan vücudunda en çok bulunan dördüncü element olup, hücrelerde en çok bulunan ikinci katyondur. Vücuttaki toplam Mg miktarı 20 ile 28 gr arasında değişmektedir. Toplam vücut Mg'un %99'dan fazlası hücre içinde yer alır. Kemikte %50-65 depolanır, burada kalsiyum ve fosfor ile iskeletin yapısını oluşturur, aynı zamanda kasta (%34-39), yumuşak dokular ve organların yapısında yer alırken, kanda ve hücre dışı sıvılarda %1-2'den daha az bulunur.[8,19]

Vücuttaki magnezyum düzeyi fizyolojik olarak üç ana mekanizma ile; bağırsaktan emilim, böbrek geri emilim/atılım ve vücut magnezyum havuzundan değişim ile düzenlenir. Mg depoları, normalde bağırsak absorpsiyonu ve renal atılım arasındaki denge ile sıkı bir şekilde düzenlenir.

Bağırsakta Mg emilimi iki ayrı yola bağlıdır; paraselüler taşıma toplu Mg absorpsiyonundan sorumludur ve çoğunlukla ince bağırsakta gerçekleşirken, transselüler taşıma yoluyla ise çekum ve kolonda Mg emilimi meydana gelir. Buna rağmen barsak Mg dengesinin düzenlenmesinde sınırlı bir role sahip görünmektedir. Toplam vücut Mg içeriğinin yaklaşık %50-60'ı kemikte depolanır. Serum Mg konsantrasyonları kemik metabolizması ile yakından ilişkilidir; kemik yüzeyi Mg sürekli olarak kan Mg ile değiştirilir.[20]

Kemikte Mg iyonları hidroksiapatit kristallerinin yüzeyinde bağlanır. Mg osteoblast proliferasyonunu indükler; bu nedenle Mg eksikliği kemik oluşumunun azalmasına neden olur. [21]

Mg yeniden emilimi esas olarak proksimal tübülün geç kısımlarında meydana gelir, burada transepitelyal kimyasal Mg gradyanı Mg taşınmasını desteklemek için yeterlidir. Proksimal tübül Mg yeniden absorpsiyonu genellikle pasif bir hücre dışı süreç olarak kabul edilir. Henle kulpu Mg yeniden emiliminin ana yeridir. Henle kulpunda Mg'un yeniden emilimi paraselüler yolu takip eder. Distal kıvrımlı tübül

nihai idrar Mg konsantrasyonunu belirler, çünkü bu segmentin ötesinde Mg yeniden emilimi gerçekleşmez. [22,23]

Magnezyum emilimi ve atılımı farklı hormonlardan etkilenir. 1,25-dihidroksivitamin D'nin bağırsakta magnezyum emilimini uyarabildiği gösterilmiştir. Öte yandan magnezyum, D vitamininin, taşıma proteini olan D vitamini bağlayıcı proteine bağlanması için gerekli bir kofaktördür. Ayrıca, D vitamininin hepatik 25-hidroksilasyon ve renal 1α-hidroksilasyon yoluyla aktif hormonal form 1,25-dihidroksivitamin D 'ye dönüştürülmesi magnezyum bağımlıdır.[24,25]

Toplam vücut magnezyumunun yaklaşık %99'u kemik, kas ve kas dışı yumuşak dokuda bulunur. Magnezyumun yaklaşık %50-60'ı kemiğin hidroksiapatit mineral bileşeninin yapısına katılır. Hücre içi magnezyum konsantrasyonları 5-20 mmol/L arasında değişir; %1–5'i iyonize olur, geri kalanı proteinlere, negatif yüklü moleküllere ve adenozin trifosfata (ATP) bağlanır. Hücre dışı magnezyum, esas olarak serum ve kırmızı kan hücrelerinde bulunan toplam vücut magnezyumunun yaklaşık %1-3'ünü oluşturur. Normal serum magnezyum konsantrasyonu yaklaşık 0.76–1.15 mmol/L'dir. Ekstraselüler alandaki magnezyum üç fraksiyona ayrılır. Ya iyonize olur (%55-70), ya proteine bağlanır (%20-30) ya da fosfat, bikarbonat ve sitrat veya sülfat gibi anyonlarla (%5-15) kompleks oluşturur.[26]

Metabolik ve biyokimyasal yollarda, kemik oluşumunda, nöromuskuler aktivitede, sinyal yolaklarında, glikoz, lipid ve protein metabolizmasında, enerji metabolizması ve DNA ve RNA stabilitesinde, hücre proliferasyonu gibi birçok temel biyolojik süreçte anahtar rol oynar.[10]

Kofaktör olarak Mg içeren 600'den fazla enzim mevcut olup, Mg 'un bir aktivatör olarak işlev görebileceği 200'e yakın da farklı enzim bulunmaktadır. [27]

Mg adenin nükleotidleri için bir kofaktör olduğu için glikolizde yer alan birçok enzimin önemli bir düzenleyicisidir. Heksokinaz, fosfofruktokinaz, aldolaz, fosfogliserat kinaz ve piruvat kinazın aktivitesi için Mg-ATP gereklidir. Mg DNA'da, DNA konformasyonunu stabilize etmek için elektronegatif elementlerle (Oksijen, Nitrojen) hidrojen bağları oluşturur. Ayrıca Mg, DNA'nın ikincil ve üçüncül yapısında rol oynar. Mg eksikliği olan durumlarda, DNA, serbest oksijen

radikallerine daha kolay erişebilir ve oksidatif strese daha yatkındır. Bununla birlikte, daha yüksek Mg konsantrasyonlarında, Mg, DNA'yı kovalent olarak bağlayabilir ve lokal olarak çift sarmalı bozabilir. Bu nedenle hücresel Mg konsantrasyonunun fizyolojik aralık içinde tutulması DNA stabilitesi için esastır.[27,28]

Mg, DNA ve RNA polimerazların yapısı ve aktivitesi için gereklidir. Topoizomeraz, helikaz, eksonükleaz ve büyük ATPaz grupları, aktiviteleri için Mg'a ihtiyaç duyarlar. Mg, DNA replikasyonu, RNA transkripsiyonu ve protein yapımında temel bir ihtiyaçtır. Ayrıca, Mg genomik ve genetik stabiliteyi korumak, doğal DNA konformasyonunu stabilize etmek ve nükleotid ve baz eksizyon onarımı ve uyumsuzluk onarımında yer alan hemen hemen her enzim için bir kofaktör olarak yer alır. [10,27]

Magnezyum, canlı organizmalar için temel bir besindir, bu nedenle önerilen alım miktarına ulaşmak için diyetimizden düzenli olarak alınmalı ve eksikliği önlenmelidir.

2.2. HİPERMAGNEZEMİ

Hipermagnezemi alınan referans değerlere göre değişiklik gösterebilmekle birlikte ≥2,5 mg/dl (≥1.2 mM) düzeyi üzerinde serum magnezyum konsantrasyonu olarak tanımlanır ve normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda nadir görülen bir elektrolit bozukluğudur. [29]

Hipermagnezemi etiyolojisinde kronik böbrek hastalığı, magnezyum infüzyonu, magnezyum içeren enemalar, primer hiperparatiroidizm, hiperkatabolik durumlar (örneğin tümör lizis sendromu), lityum alımı, süt-alkali sendromu, adrenal yetmezlik yer almaktadır. Hipermagnezeminin en önemli sebeplerinden biri böbrek fonksiyonlarının azalmasıdır. Böbrek fonksiyonları azaldıkça, tübüllerin renal magnezyum reabsorpsiyonunu azaltma yeteneği bozulur. Bu durum serum magnezyum düzeyinin yükselmesine sebep olur. [8,9,29]

Hipermagnezemide semptomlar, özellikle konfüzyon, derin tendon reflekslerinin olmaması, artikülasyon bozuklukları ve yürüme bozuklukları gibi semptomlar olmak üzere nörolojiktir. Ayrıca bulantı ve kusma da gastrointestinal

semptomlar olarak yer almaktadır. Kardiyovasküler sistemde bradikardi ve/veya malign ventriküler taşikardiye yol açmaktadır. EKG'de non-spesifik QRS, PR ve QT aralıklarında uzama görülebilmektedir.[8,9,29]

2.3. HİPOMAGNEZEMİ

Hipomagnezemi, çalışmalarda farklı referans değerleri alınmakla beraber <0,65-0,75 mmol (1,6-1,8 mg/dl) serum magnezyum düzeyi olarak tanımlanır.[30,31]Böbrek, düşük magnezyum alımında magnezyumu neredeyse tamamen geri emer. Bu nedenle yetişkinlerde diyetle alınan magnezyum alımının küçük varyasyonları genellikle hipomagnezemi oluşturmaz. Sadece uzun süreli açlık durumunda olduğu gibi, magnezyum alımında aşırı bir azalma veya magnezyum içermeyen solüsyonların uzun süreli infüzyonu ile iyatrojenik hipomagnezemi gelişebilir. Daha yaygın olarak, hipomagnezemi, azalmış bağırsak emilimi veya azalmış tübüler reabsorbsiyon sonucu gözlenir. Magnezyum emiliminin azalmasının nedenleri arasında ince bağırsağın çıkarılması, kronik ishal, çeşitli malabsorpsiyon sendromları yer alır. Böbrek fonksiyonları bozulmasından kaynaklı magnezyum kayıpları; akut böbrek yetmezliğinin poliüri fazında, kronik alkolizmde ve diüretiklerin uzun süreli kullanımında görülür.[8,32]

Alkolizmden etkilenen bireylerde, etanol, proksimal tübüler disfonksiyona neden olarak ve üriner magnezyum kaybını artırması sebebiyle hipomagnezemiye sebep olabilir. Bazı ilaçlar hipomagnezemiye sebep olabilmektedir. Bunlardan bazıları; diüretikler, proton pompa inhibitörleri, takrolimus, kemoterapötik ajanlar ve bazı fosfat bazlı ilaçlardır. Yaşlılarda diyette magnezyum alımının ve bağırsaktan magnezyum emilimin azalması sebebiyle hipomagnezemi gelişebilir. İnflamatuar bağırsak hastalıkları ve çölyak hastalığı gibi genel malabsorpsiyona neden olan gastrointestinal hastalıklardan etkilenen kişiler hipomagnezemi açısından risklidir. Diyabette magnezyum eksikliği görülebilmektedir. Hipomagnezeminin diyabette neden mi yoksa sonuç mu olduğu tam alarak açıklanamamıştır. Mg eksikliğinin, ateroskleroza sebep olduğu düşünülen endotel hücre disfonksiyonuna, inflamasyona ve oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir. Bazı epidemiyolojik araştırmalarda

hipomagnezemi ile hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve iskemik strok arasında ilişki gösterilmiştir. [8,9,29,33]

Magnezyum eksikliğinin ilk belirtileri arasında halsizlik, iştahsızlık, yorgunluk, mide bulantısı ve kusma bulunur. Magnezyum eksikliği derinleştiğinde; kas kasılmaları ve krampları, uyuşma, karıncalanma, kişilik değişiklikleri, koroner spazmlar, anormal kalp ritimleri ve nöbetler ortaya çıkabilir. Şiddetli magnezyum eksikliği, mineral homeostazı bozulduğu için hipokalsemi veya hipokalemi ile sonuçlanabilir. [26]

2.4. DİYABETES MELLİTUS

Tüm dünyada 20-79 yaş arası diyabet ile yaşayan 537 milyon kişi bulunmaktadır. Bu sayının 2030'da 643 milyon, 2045'te ise 783 milyon olacağı tahmin edilmektedir. ADA verilerine göre 2019'da 37,3 milyon Amerilkalı yani nüfusun %11,3'ü kadar diyabetli kişi bulunmaktadır. Bunlardan 1,9 milyonu tip 1 diyabet tanılıdır. Amerika'da her yıl 1,4 milyon Amerikalıya diyabet tanısı konulmaktadır. [2,3]Türkiye'de net veriler olmamakla beraber Türkiye'de 2010 yılında 20 yaş ve üzeri toplumda yapılan TURDEP-II çalışmasında diyabet prevalansı %13,7 olarak saptanmıştır. Bu çalışma yapıldığında diyabetli kişi sayısı 6,5 milyon olarak hesaplanmıştır. Diyabetli birey sayısındaki artış bu şekilde devam ederse Türkiye'nin 2045 yılında, dünyada erişkin toplumda en fazla diyabetlinin yaşadığı ilk 10 ülke arasına gireceği öngörülmektedir. [4]

T2DM fizyopatolojisinde üç mekanizmanın rol almaktadır. Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak üretilen insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine alınıp enerji olarak kullanılamaz, buna bağlı aslında hücre içi hipoglisemi mevcuttur. Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersiz olduğundan glukoz tutulumu azalmıştır. Bu durum insülin direnci olarak tanımlanır. Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı artmıştır. Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hâkim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir. [34] Diyabette inkretin

yetersizliğinin de etkili olduğu düşünülmektedir. İnkretinler gıda alımına cevap olarak gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salgılanan ve insülin sekresyonunu stimüle eden hormonlardır. İnkretin etkisi gıda alımından sonraki toplam insülin salınımının yaklaşık %60'ından sorumludur.

Diyabetes mellitus (DM), insülinin mutlak veya göreceli eksikliği ve insülin direnci ile karakterize kronik bir metabolizma bozukluğudur. Diyabet şüphesi olduğunda açlık kan glukozu (AKG), rastgele plazma glikozu (PG) ve/veya Hba1c tetkiki yapılarak tanı konulabilir. AKG 126 mg/dl ve üzeri, Hba1c %6,5 ve üzeri, PG 200mg/dl ve üzeri diyabet tanısında kullanılır. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta yapılan iki farklı testin sonuçları farklı ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine aynı şekilde ise diyabet tanısı konulmalıdır. Rastgele PG ölçümü günün herhangi bir zamanında öğünü dikkate almadan yapılan kan şekeri ölçümüdür. Rastgele yapılan ölçümde diyabet semptomlarının eşlik ettiği 200 mg/dl ve üzerindeki değerler diabetes mellitus tanısı koydurur. [35,36]

Aşikâr diyabet tanısı konulmamış ancak glukoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden hastalarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. Tanı için 75 gr glukoz ile standart OGTT yapılması, en az 8 saat açlık sonrası sabah ölçülen açlık kan glukoz (AKG) düzeyine dayalı tanı yöntemine göre daha sensitif ve spesifiktir. OGTT'nin hem diyabet tanısında hem de prediyabet taramasında önemli bir rolü vardır. [35,36]

Gestasyonel diyabet yani, gebelikte ortaya çıkan diyabetin araştırılması amacıyla gebeliğin 24-28. haftaları arasında tarama ve tanı testi yapılmaktadır. Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği gebeliğin 24-28. haftalarında 75 g glukozlu tek aşamalı OGTT ile gestasyonel diyabet taraması yapılmasını önermiştir.[35,36]

Prediyabet tanısı için AKG [Bozulmuş açlık glukozu AKG 100-125 mg/dl], 75 g glukozlu OGTT (Bozulmuş glukoz toleransı: 2.saat PG 140-199 mg/dl) ve Hba1c (Hba1c %5,7-6,4; 39-47mmol/mol) testlerinden birisi kullanılabilir.[35,37,38]

Diyabet etiolojiye göre belli gruplara ayrılmaktadır:

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β-hücre yıkımı vardır)
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
III. Gestasyonel diabetes mellitus (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

- β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
- İnsülinin etkisindeki genetik defektler
- Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
- Endokrinopatiler
- İlaç veya kimyasal ajanlar
- İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
- Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
- İnfeksiyonlar[34,36,38]

Diyabette klasik semptomlar poliüri, polidipsi, polifaji, iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri yer almaktadır. Daha az görülen semptomlar ise bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı infeksiyonlar, tekrarlayan mantar infeksiyonları ve kaşıntıdır. [34,36,38]

Diyabetik hastalarda belirli aralıklarla laboratuar testleri ile kontroller yapılmalıdır. Hba1c, açlık lipid profili (total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid), karaciğer enzimleri, TSH, serbest T4 değerlerinin belirli aralıklarla kontrol edilmesi gereklidir. Yıllık kardiyak komplikasyonlar açısından EKG çekilmelidir. Albuminüri (albumin/kreatinin oranı veya üriner albumin atılımı) Tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra veya pubertede, tip 2 diyabette tanıda ve daha sonra her yıl bakılmalıdır. Sabah ilk (veya spot) idrarda albumin/kreatinin oranı tercih edilmelidir. Erişkinde (çocukta proteinüri varsa) yılda bir kreatinin ölçülmeli ve tahmini glomerular filtrasyon hızı (tGFH) hesaplanmalıdır. [34,36,38]

Tip 2 diyabeti önlemek amacı ile yaşam tarzı değişiklikleri ucuz, kolay ve toplumsal ölçekte uygulanabilecek bir yöntem olarak kabul görmektedir ve tüm prediyabetik hastalara önerilmelidir. [34,36,38]

Özellikle 60 yaş altında olanlarda, beden kitle indeksi ≥35 kg/m^2 olanlarda, daha önce gestasyonel diyabeti olanlarda, birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü olanlarda, hipertansiyon, hipertrigliseridemi veya HDL-kolesterol düşüklüğü olanlarda Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı birlikteliği varsa veya Hba1c prediyabet düzeyinde ise yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak metformin düşünülebilir. Bozulmuş glukoz toleransına sahip, 60 yaş üzeri ve nonobez olan bireylerde yaşam tarzı değişikliklerine rağmen hiperglisemi artıyor ise akarboz düşünülebilir. [34,36,38]

Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda uzun-dönem komplikasyonların azaltılması için glisemik hedefler hastanın özelliklerine ve klinik durumuna uygun olarak bireysel bazda belirlenmelidir. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda, hipoglisemi riskini artıran özel bir durum yoksa, yaşam beklentisi yeteri kadar uzun ise, mikrovasküler komplikasyonların azaltılması için Hba1c hedefinin ≤%7 (53 mmol/mol) olarak belirlenmesi tercih edilmelidir. Hipoglisemi riski düşük olan genç hastalarda, gebelik planlayan veya gebe olan uygun hastalarda Hba1c hedefi ≤%6,5 (48 mmol/mol) olmalıdır. [34,36,38]

Diyabet tanısı konulan her hastaya fiziksel egzersiz, hayat tarzı değişikliği, diyet önerilerinde bulunulmalıdır. [34,36,38]

Diyabetik hastalarda tedavi seçenekleri arasında insülinler ve oral antidiyabetik ilaçlar bulunmaktadır. Oral antidiyabetik ilaçlar arasında biguanidler (metformin), sekretogoglar (sulfanilüreler ve glinid grubu ilaçlar), tiazolidindion grubu ilaçlar, alfa glukozidaz inhibitörü grubu ilaçlar, inkretin grubu ilaçlar, sodyum glukoz ko-transporter inhibitörleri bulunmaktadır. [34,36,38]

2.5. DİYABET KOMPLİKASYONLARI

1-) Makrovasküler Komplikasyonlar:

Koroner Arter Hastalığı (KAH): Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde, özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetlilerde ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır. Diyabetli hastalarda, tip 2 diyabetlilerde daha belirgin olmak üzere KAH riski ve mortalitesi artmış, KAH prognozu kötüleşmiştir. Diyabetli bireylerde kardiyovasküler açıdan takip ve tedavinin amaçları kardiyovasküler olay ve ölüm riskini azaltmak, ayrıca, kalp yetersizliği gelişmesini veya ilerlemesini önlemektir.[34,35,38]

Periferik Arter Hastalığı: Periferik arter hastalığı aorta, koroner arterler ve intrakranial arterler dışındaki tüm arterleri etkileyen durumlar olarak tanımlanır. Diyabetli hastalarda periferik arter hastalığı riski 2 kat artmıştır. Karotid arter hastalığı olan diyabetli hastalarda tanı ve tedavi diyabeti olmayan hastalarla benzerdir. Alt ekstremite arteryel hastalığı diyabetin sık görülen bir vasküler komplikasyonudur. Klinik bulgular progresif daralmaya bağlı intermitan klaudikasyo, istirahatte ağrı, ülserasyon ve gangrendir. Diyabetli hastalarda karotid arter hastalığı ve alt ekstremite arteryel hastalığa yaklaşım genel popülasyonla benzer şekilde risk azaltılması (sigara kesilmesi, antiplatelet tedavi, kan basıncı kontrolü, kan glukoz kontrolü, statin tedavisi) ve gerektiğinde revaskülarizasyondur. [34,35,38]

2-) Mikrovasküler Komplikasyonlar:

Diyabetik Retinopati: Diyabetik retinopati vasküler bir komplikasyon olup, diyabet süresi ve glisemik kontrol ile ilişkilidir. Ek risk faktörleri; hipertansiyon, dislipidemi, gebelik gelişimi, diyabet ilişkili nefropati ve nöropati varlığıdır. Gelişmiş ülkelerde, 20-74 yaş grubunda en önemli körlük nedenidir. Tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra veya puberteden itibaren, tip 2 diyabette tanıdan itibaren yılda bir göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Muayene bulguları normalse 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normalse takip aralıkları iki yıla çıkarılabilir. Persistan mikroalbuminüri saptanan hastalarda retinopati riski yüksektir, bu sebeple

mikroalbuminürili hastalarda göz dibi incelemesi daha sık aralıklarda yapılmalıdır. [34,35,38]

Diyabetik Nöropati: Diyabetin en yaygın görülen kronik komplikasyonlarındandır. Sinir sisteminin farklı bölümlerini etkileyebilir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duyusal polinöropati, infeksiyon ve iskemi ile en önemli ayak amputasyonu nedenidir. Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan 5 yıl sonra başlamak üzere, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanıdan itibaren nöropati muayenesi yapılmalı ve tarama yılda bir tekrarlanmalıdır. [34,35,38]

Diyabetik Nefropati: Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Diyabetin böbrekler üzerindeki olumsuz sonuçlarına dikkat çekmek için artık nefropati yerine ’diyabetik böbrek hastalığı’ teriminin kullanılması önerilmektedir. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda kronik böbrek hastalığını önlemek ya da geciktirmek için glisemik kontrolün en iyi şekilde sağlanması şarttır. Erişkinlerde kronik böbrek hastalığı taraması için albumin/kreatinin ölçümü yapılmalı ve tGFH hesaplanmalıdır. Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez, Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan başlayarak yılda bir kez yapılmalıdır. Diyabetik böbrek hastalığı bulunan hastalarda 3-6 ayda bir albumin/kreatinin ölçümü ile tGFH’nın hesaplanması gerekir. Albumin/kreatinin persistan olarak yüksek ise, hipertansiyon olmasa bile, kronik böbrek hastalığını geciktirmek amacı ile (anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü)ACE-İ veya (anjiotensin reseptör blokörü) ARB verilebilir. KBH riskini azaltmak veya varsa progresyonunu önlemek için optimal kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır. ACE-İ/ARB alan hastalarda serum kreatinin ve potasyum düzeyi kontrol edilmelidir. Diyabetik nefropati, diabetes mellitusun en yaygın ve korkulan komplikasyonlarından biridir. Diyabetin yükü dünya çapında arttıkça, diyabetik nefropatisi olan daha fazla hasta ortaya çıkmaktadır. Ayrıca diyabetik böbrek hastalığı artan morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Diyabetik böbrek hastalığı son dönem böbrek hastalığının (SDBH) ve renal replasman tedavisine başlanmasının en yaygın nedenlerinden biridir. [34,35,38]

2.6. DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞI

Diyabetik böbrek hastalığı (DBH), kronik böbrek hastalığının ve son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedenlerinden biridir. [39] Diyabetik böbrek hastalığı (DBH), DM hastalarının %%20-40'ında görülen diyabetle ilişkili böbrek hastalığıdır.[5,6]. DBH'nın hipergliseminin neden olduğu, glomerüler hipertrofi, glomerüloskleroz ve tubulointerstisyel inflamasyon ve fibrozis ile sonuçlanan metabolik değişikliklerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Diyabetik böbrek hastalığı, tipik olarak tip 1 diyabette 10 yıllık diyabet süresinden sonra gelişir ancak tip 2 diyabetin tanısından itibaren mevcut olabilir. KBH, diyaliz veya böbrek nakli gerektiren son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleyebilir. Ayrıca tip 1 veya tip 2 diyabetli kişilerde KBH varlığı, kardiyovasküler riski ve sağlık bakım maliyetlerini önemli ölçüde artırır. [3,5]

Diyabetik böbrek hastalığı genellikle albüminüri ve/veya tGFH'nın azalmasına dayanan klinik bir tanıdır. Diyabetik böbrek hastalığının tipik sunumunun uzun süredir devam eden diyabet, retinopati, hematüri olmaksızın albüminüri ve kademeli olarak ilerleyici tGFH kaybını içerdiği kabul edilir. Diyabet prevalansı arttıkça diyabetik böbrek hastalığı da daha yaygın hale gelmektedir. [5,6]

Kronik böbrek hastalığı (KBH), 50 milyondan fazla insanı etkileyen dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur ve bunların 1 milyondan fazlası böbrek replasman tedavisi almaktadır. Diyabetik böbrek hastalığı da kronik böbrek hastalığı (KBH)'nın sebeplerinden bir tanesidir. [5,6]

2.6. MAGNEZYUM, NEFROPATİ VE DİYABET

1940'lardan beri Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) 'un hipomagnezemi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. T2DM'lu geniş hasta gruplarında düşük serum Mg seviyeleri bildirilmiştir.[15] T2DM'de hipomagnezemi prevalansı, sağlıklı kontrol deneklerine göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.[40,41] Hipomagnezemi, T2DM'lu hastalarda böbrek fonksiyonunda daha hızlı ve kalıcı bir düşüş ile ilişkilidir. Ek olarak, epidemiyolojik çalışmalar sürekli olarak diyetle Mg alımı ile T2DM gelişme riski arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir. Birkaç çalışmada, Mg takviyesinin

glukoz metabolizması ve insülin duyarlılığı üzerindeki yararlı etkileri gösterilmiştir.[42,43]

Mg, tirozin kinaz ve glukoz taşıyıcı protein aktivitesi üzerindeki etki dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla glukoz ve insülin metabolizmasında önemli bir rol oynar. Hücre içi Mg insülin sekresyonunu düzenler ve hipomagnezemi insülin direncine neden olur.[40] Birçok klinik çalışma, hipomagnezeminin T2DM hastalarında artan insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Metabolik sendromlu hastaların kesitsel bir çalışmasında, insülin direncinin azalmış serum Mg seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. [44]Ayrıca, yetişkin siyah Amerikalılar üzerinde yapılan bir kohort çalışması, Mg eksikliğinin insüline direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. [45] İndüklenen Mg eksikliğinin insülin etkisini ve salgısını azalttığı sağlıklı insan deneklerde gözlemlenmiştir. [46]

Hipomagnezemi, diyabetli hastalarda bildirilen en yaygın elektrolit bozuklukları arasında kabul edilir. [47] Ateroskleroz riskini ele alan bir topluluk çalışması, vücut kitle indeksi (VKİ) ve yaşam tarzı alışkanlıkları dahil, olası karıştırıcı etkenler kontrol edildikten sonra, daha düşük serum Mg düzeyine sahip olanların, daha yüksek Mg düzeyine sahip olanlara kıyasla T2DM geliştirme olasılığının iki katı olduğu bulunmuştur. Klinik çalışmalar, hipomagnezemili T2DM hastalarının pankreas β-hücre aktivitesinin azaldığını ve insüline daha dirençli olduğunu göstermektedir. Ayrıca, T2DM'lu hastalar için diyet Mg takviyesi, glukoz metabolizmasını ve insülin duyarlılığını iyileştirdiğine dair çalışmalar mevcuttur. Geniş bir prospektif çalışma, erkekler ve kadınlar için Mg alımı ile T2DM riski arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir.[48] İntrasellüler Mg, insülin sekresyonundan önce pankreas β-hücrelerinde glukokinaz, KATP kanalları ve L-tipi kalsiyum (Ca) kanallarını düzenlemektedir. Ayrıca, insülin reseptör otofosforilasyonu, hücre içi Mg konsantrasyonlarına bağlıdır, bu da Mg'u insülin direncinin gelişiminde doğrudan bir faktör haline getirmektedir. Aynı zamanda, insülin, Mg homeostazının önemli bir düzenleyicisidir. Böbrekte insülin, nihai idrar Mg atılımını belirleyen renal Mg kanalı geçici reseptör potansiyeli melastatin tip 6'yı aktive eder. Sonuç olarak, T2DM ve hipomagnezemi hastaları, hipomagnezeminin insülin direncine neden olduğu ve insülin direncinin serum Mg konsantrasyonlarını azalttığı bir kısır döngüye girmektedir. [46–49]

Yapılan çalışmalarda mikroalbüminüri ve proteinüri olan diyabetik olgularda serum Mg düzeyinde anlamlı azalma bildirilmiştir.[50] Hastanede yatan diyabetli hastalarda düşük serum Mg konsantrasyonları diyabetik retinopati, diyabetik nefropati ve diyabetik nöropati ile ilişkilendirilmiştir.[17] Düşük serum Mg, diyabetli kişilerde istatiksel olarak daha fazla olmak üzere, tGFH oranındaki düşüşle bağımsız olarak ilişkili saptanmıştır. Ayrıca albüminüri ve retinopatinin magnezyum düzeyi arttıkça azaldığı saptanmıştır. Böbrek atılımı, vücuttan magnezyum eliminasyonunun ana yoludur. Böbrek yetmezliği olduğunda pozitif bir magnezyum dengesi beklenmektedir. Glomerüler filtrasyon hızları çok düşük olduğunda, magnezyum düzeyini belirli bir aralıkta tutmak için böbrekteki atılım artırılarak regülasyon sağlanmaktadır. Bununla birlikte, son dönem böbrek hastalığında, böbreğin artan magnezyum yüküne rağmen salgılama yeteneğinin sınırlı olması sebebiyle, iyonun serumda toksik konsantrasyonlaru olabilmektedir. Bu yüzden albuminüri ile hipomagnezemi ilişkili olmakla birlikte, kronik böbrek yetmezliğinde hipermagnezemi gelişebilmektedir. [51,52]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Tek merkezli, retrospektif çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden tez ve etik kurul onamı alınarak başlanmıştır.

3.2. KATILIMCI SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniği'nde Ocak 2019 – Ağustos 2020 tarihleri arasında iç hastalıkları polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri 1178 tip 2 diyabet tanılı hasta dahil edilmiştir.

3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri

- Tip 2 diyabet tanısı almış olmak,
- 18 yaş üzeri olmak
- Verileri yeterli olan hastalar

3.2.2. Dışlama Kriterleri

- Gestasyonel diyabet
- Tip 1 diyabet
- Monojenik Diyabet
- Verileri yetersiz hastalar

3.3. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ

Hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden alınan bilgilere göre doğum tarihi ve yaşı, cinsiyeti tek bir hekim tarafından kayıt altına alınmıştır.

Hastaların serum kreatinin, üre, ürik asit, glukoz, ALT, AST, sodyum, potasyum, magnezyum, Hba1c, TSH, serbest t4 düzeyleri S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında analiz edilmiştir. Ayrıca hastaların hemoglobin (g/dl) ve hematokrit (%) düzeyleri mikrobiyoloji laboratuvarında

çalışılmıştır. Hastaların proteinüri miktarları sabah ilk idrarlarından bakılan spot idrar albümin/spot idrar kreatinin oranlarının hesaplanmasıyla mg/gr cinsinden kaydedildi. Hastaların spot idrardaki albuminüri miktarı K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) kılavuzuyla cinsiyete göre sınıflanmıştır. Bu kılavuza göre normal sınırlardaki albuminüri kadında <25 mg/gr, erkekte <17mg/gr olarak kabul edilmiştir. Kadında ≥25mg/gr ve erkekte ≥17mg/gr anlamlı albuminüri olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda K/DOQI kılavuzundan yararlanılmıştır.

Aynı zamanda KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) kılavuzuna göre; tGFH ve albuminüriye göre KBH tanımlanmıştır. tGFH G1'den G5'e kadar sınıflandırmıştır. Kılavuzda G1'de tGFH normal veya yüksek >90, G2'de hafif azalmış tGFH 60-89 arası, G3a hafif orta azalmış tGFH 45-59 arası, G3b orta ağır azalmış tGFH 30-44 arası, G4 ağır azalmış 15-29 tGFH, G5 böbrek yetmezliği olarak gruplandırılmıştır. Albuminüri ise A1 normal hafif artmış <30 mg/gr olarak, A2 orta artmış 30-300 mg/gr, A3 ağır artmış >300 mg/gr albuminüri olarak tanımlanmıştır.

Tahmini Glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) Kreatinin klirensi ile hesaplanır.

Bazı formüller ile tahmini GFH hesaplanabilir.

Çalışmamızda kullandığımız Cockroft-Gault formülü şöyledir.

tGFH = [(140-Yaş) x Ağırlık (kg)] / [Serum Kreatinin (mg/dl) x 88.4]

(*) Kadınlarda 0.85 ile çarpılır.

Cockcroft formülü'nü bazı kaynaklar "tGFH = [(140-Yaş) x Ağırlık (kg)] / [Serum Kreatinin (mg/dl) x 72]" olarak önermektedir.

Biz çalışmamızda hastane sistemiyle hesaplanan tGFH değerini kullandık.

Magnezyum>2.4 olan değerler çıkarıldı. tGFH <60 olanlar dahil edilmedi. Hastanemiz laboratuar değerlerine göre 1,6 mg /dl altı hipomagnezemi olarak kabul edilmektedir (Magnezyum hastane normali olan 1,6 mg/dl baz alınarak, <1,6mg/dl ve 1,6-2,4 olarak ik gruba ayrılmıştır). Ayrıca 1,8 mg/dl magnezyum düzeyinin altını hipomagnezemi olarak kabul eden çalışmalar da bulunmaktadır (Magnezyum birçok çalışmada referans olarak alınan değer olan 1,8 mg/dl baz alınarak, <1,8mg/dl ve 1,8-2,4 mg/dl olarak sınıflandırılmıştır) [30]. Çalışmamızda her iki değer için de istatistiksel analizler yapılmıştır.

Çalışmamızın birincil sonlanım noktası olarak magnezyum düzeyi ve nefropati ilişkisi olarak belirlenmiştir. İkincil sonlanım noktası olarak tip 2 diyabet tanılı hastalarda hipomagnezemi sıklığı olarak planlanmıştır.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (IBM statisstictical Packvage for social sciences) for Windows 25.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum), kategorik değişkenler için kişi sayısı ve yüzde kullanıldı. Her bir grupta değerlerin dağılımının normal olup olmadığına, Kolmogorov-Smirnov Z testi ile bakıldı. Gruplardaki verilerin normal dağılım olmadığı durumda tanı grupları arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım olan sayısal verilerde ikili karşılaştırmalarda student T test kullanıldı. Eğer dağılım normal değilse ikili karşılaştırmalar da Mann-Whitney U kullanıldı. Kategorik değişkenleri değerlendiriken Chi kare test kullanıldı. Değerlendirilen değişkenlerden univariate analizde sonlanım noktasında fark saptanan değişkenlere göre oluşturulan regresyon modelinin [yaş, cinsiyet (kadın olma), Hba1c hedef (>%7) ve Magnezyum düzeyinin (<1,6mg/dl) albuminüri varlığı üzerine etkisi lojistik regresyon Backward Stepwise metodu kullanılarak incelendi. $p<0.05$ veya 95% güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

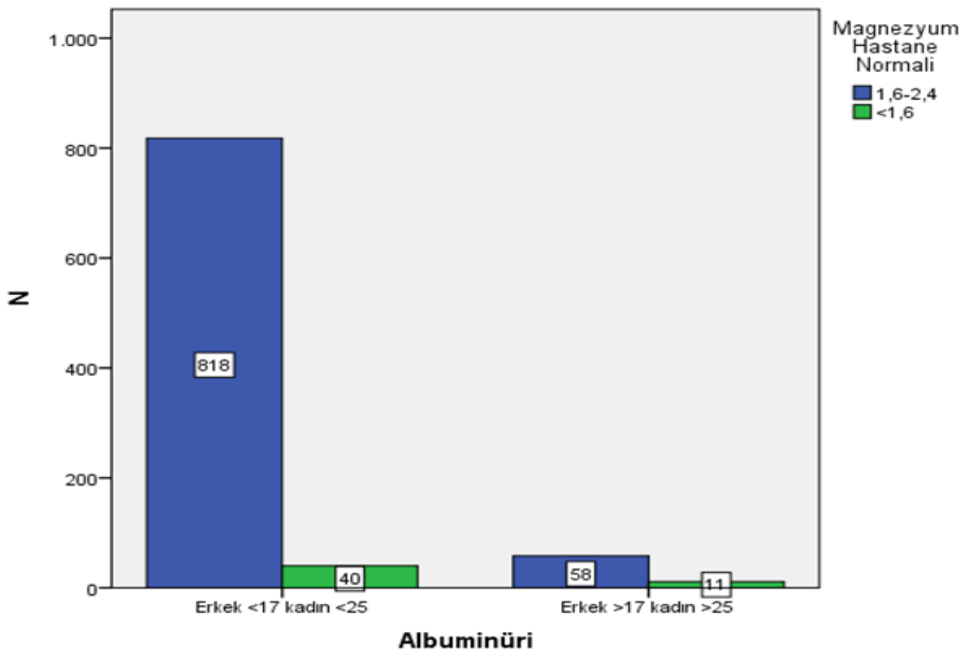
Çalışmamızda Ocak 2019 – Ağustos 2020 tarihleri arasında iç hastalıkları polikliniğine başvuran 18 yaş üzeri 1178 tip 2 diyabet tanılı hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya katılanların n: 519'u (%44) erkek ve n: 659'u (%56) kadın olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 58,79 ± 12,22'dir (18 -88). Erkeklerin yaş ortalaması 57,86 ± 12,54'tür (18-88). Kadınların yaş ortalaması 59,52±11,9'dur (19-88). Çalışmamızdaki diyabetik popülasyonumuzda hastanemiz magnezyum sınırlarına (1,6mg/dl) göre %5,3 vakamızda hipomagnezemi tespit edilmiştir. 1,7 mg/dl referans alındığında hipomagnezemi sıklığı %20,5 olarak saptanmıştır.

Mg ile Hba1c ve AKG arasında negatif korelasyon, kreatinin ile pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Pearson correlation r katsayısı sırasıyla -,117 , -,131 ve ,117'dir (Üç değişken için de p<0,001).

		Açlık Kan Şekeri	Hba1c	Kreatinin
Mg	Pearson Correlation	-,131**	-,117**	,117**
	Sig. (2-tailed)	<0,001	<0,001	<0,001
	N	1175	1174	1174

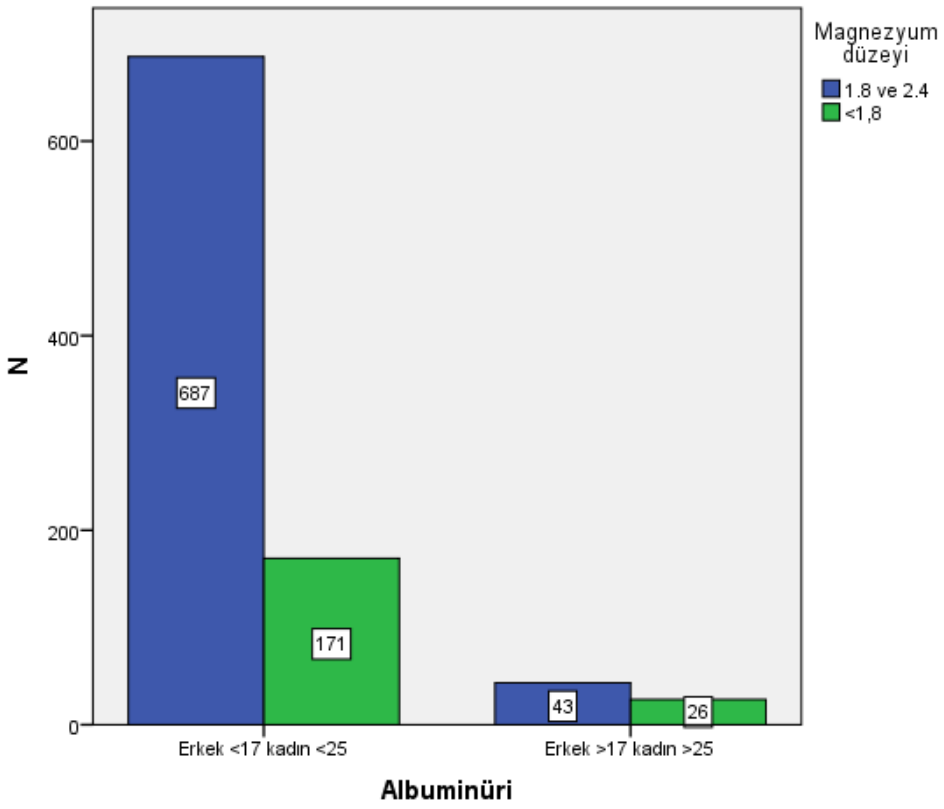
Tablo 1: AKG, Hba1c ve Kreatinin korelasyon

Yapılan analizlerde erkekte <17mg/gr ve kadında <25mg/gr albuminüri olanlarda Mg düzeyi 1,6-2,4 mg/dl olanlar n: 818 (%95,3) ve Mg düzeyi <1,6 mg/dl n: 40 (%4,7) olarak saptanmıştır. Albuminürisi olan grupta yani erkekte ≥17mg/gr ve kadında ≥25 mg/gr olanlarda ise Mg düzeyi 1,6-2,4 mg/dl olanlar n:58 (%84,1) ve <1,6 mg/dl olanlar ise n:11(%15,9) olarak tespit edilmiştir. Albuminürisi olan vakalarda hipomagnezimi daha sık olarak tespit edilmiştir. (p<0,001) (Grafik 1).



Grafik 1: Albuminüri pozitifliğine göre hipomagnezemi sıklığı (hastane normali)

Yapılan analizlerde erkekte <17mg/gr ve kadında <25mg/gr albuminüri olanlarda Mg düzeyi 1,8mg/dl ve üstü olanlar n: 687 (%80,1) ve Mg düzeyi <1,8 mg/dl n: 171 (%19,9) olarak saptanmıştır. Albuminürisi olan grupta yani erkekte≥17mg/gr ve kadında ≥25 mg/gr olanlarda ise Mg düzeyi 1,8mg/dl ve üstü olanlar n:43 (%62,3) ve <1,8 mg/dl olanlar ise n:26(%27,7) olarak tespit edilmiştir. Albuminürisi olan vakalarda hipomagnezimi daha sık olarak tespit edilmiştir (p<0,001) (Grafik 2).



Grafik 2: Albuminüri pozitifliğine göre hipomagnezemi sıklığı (çalışma referansı)

Hba1c hedefte olup olmamasına göre vakalarımız <%7 ve 7 ve üzeri olarak iki grup olarak sınıflandırılmıştır. Hba1c <%7 olan grubun albuminüri düzeyi 6,08 ±31,37mg/gr ve Hba1c 7 ve üzeri olan grubun albuminüri düzeyi 13,57±65,10 mg/gr olarak saptanmıştır (p=0,028). Hba1c <%7 olan grubun Mg düzeyi 1,96±,22mg/dl ve Hba1c 7 ve üzeri olan grubun Mg düzeyi 1,88±,21mg/dl olarak tespit edilmiştir (p<0,001) (Tablo2).

	HbA1c hedef	Ort ± SS	p
Albumin kreatinin oranı (mg/gr)	< 7%	6,08 ± 31,37	**0,028**
	7 ve üstü	13,57 ± 65,10	
Mg düzeyi	< 7%	1,96 ±,22	**<0,001**
	7 ve üstü	1,88 ±,21	

Tablo 2: Hba1c ile albuminüri ve magnezyum ilişkisi

Yapılan analizlerde Mg<1,6mg/dl olanların yaş ortalaması 68,62 ±8,54 olarak değişmektedir. Mg düzeyi 1,6-2,4 mg/dl olanlarda ise yaş ortalaması 58,23 ±12,16 olarak değişmektedir. Mg düzeyleri ve yaş arasındaki bu fark istatiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Mg düzeyi <1,6mg/dl olanların erkek/kadın oranı 15/48 iken Mg düzeyi 1,6-2,4 mg/dl olanlarda 504/611 olarak saptanmıştır. Kadın erkek oranı arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıdır. (p=0,001) Hba1c>%7 olan hastalardan Mg düzeyi <1,6 mg/dl olan 35 hasta (tüm Mg<1,6mg/dl olanlar arasında %55.6) ve Mg düzeyi 1,6-2,4mg/dl olan 536 hasta (tüm Mg 1,6-2,4mg/dl olanlar arasında %48.2) bulunmaktadır (p=0,259). Mg düzeyi <1,6mg/dl olanlarda albuminüri 11 kişide (tüm Mg<1,6mg/dl olanlar arasında %21.6), Mg düzeyi 1,6-2,4 mg/dl olanlarda 58 kişide (tüm Mg 1,6-2,4mg/dl olanlar arasında %6.6) tespit edilmiştir (p<0,001) (Tablo 3).

	Mg <1.6	Mg 1.6-2.4	p
Yaş	68,62±8,54	58,23±12,16	**<0.001**
Cinsiyet E/K	15/48	504/611	**0,001**
Hba1c≥7% N(%)	35 (%55.6)	536 (%48.2)	0,259
Albuminüri	11 (%21.6)	58 (%6.6)	**<0.001**

Tabla 3: Magnezyum düzeyi ile cinsiyet, albuminüri ve Hba1c ilişkisi(hastane normali)

Yapılan analizlerde Mg<1,8mg/dl olanların yaş ortalaması 62,95±11,4 olarak değişmektedir. Mg düzeyi 1,8-2,4mg/dl üzeri olanlarda ise yaş ortalaması 57,70±12,2 olarak değişmektedir(p<0,001). Mg düzeyi <1,8mg/dl olanların erkek/kadın oranı 84/159 iken Mg düzeyi 1,8-2,4 mg/dl olanlarda 435/500 olarak saptanmıştır(p=0,001). Hba1c>%7 olan hastalardan Mg düzeyi <1,8 mg/dl olan 147 (tüm Mg<1,8mg/dl olanlar arasında %60,5) ve Mg düzeyi 1,8-2,4mg/dl olan 424 hasta (tüm Mg 1,8-2,4mg/dl olanlar arasında %45.5) bulunmaktadır (p<0,001). Mg düzeyi <1,8mg/dl olanlarda albuminüri 26 kişide (%13,2), Mg düzeyi 1,8-2,4 mg/dl olanlarda 43 kişide (%5,9) tespit edilmiştir (p=0,001) (Tablo 4).

	MG <1.8	1.8-2.4	p
Yaş	62,95±11,4	57,70±12,2	**<0,001**
Cinsiyet E/K	84/159	435/500	**0,001**
Hba1c ≥ 7% N(%)	147 (%60,5)	424 (%45.5)	**<0.001**
Albuminüri(varlığı)	26(%13,2)	43(%5,9)	**0,001**

Tablo 4: Magnezyum düzeyi ile cinsiyet, albuminüri ve Hba1c ilişkisi(çalışma)

Çalışmamızda Mg düzeyi ile yaş, üre, ürik asit, LDL, ALT, GGT, albümin, Ca Fe, Ferritin, B12, Hgb, Plt, Rdw arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Sırasıyla p değerleri <0,001, 0,032, 0,003, 0,038, <0,001, <0,001, <0,001, 0,02, <0,001, <0,001, 0,012, <0,001, 0,013, 0,025) (Tablo 5).

	Mg 1,6-2,4mg/dl	<1,6mg/dl	p
Yaş	58,23±12,16	68,62±8,54	**<0,001**
AKG	154,64±71,75	155,68±48,2	0,872
Üre	33,76±11,64	38,12±15,3	**0,032**
Ürik asit	5,24±1,52	5,86±1,64	**0,003**
Kreatinin	,79±,25	,815±,29	,469
Kolesterol	204,87±50,3	198,67±44,15	,338
HDL	46,89±10,9	49,07±12,01	,123
LDL	124,22±40,18	113,5±34,24	**,038**
TG	183,85±169,63	202,08±102,5	,399
AST	23,27±11,97	20,31±6,29	0,052
ALT	25,57±17,81	19,9±9,78	**<0,001**
T.Bil	,910±4,45	,536±,26	,631
D.Bil	,391±6,23	,106±,06	,793
GGT	34,33±35,38	25,93±12,38	**<0,001**
ALP	85,32±30,13	79,24±23,27	0,197
Amilaz	77,55±52,83	73,78±30,46	0,715
Lipaz	35,61±36,28	39,38±24,31	0,609
LDH	186,58±52,61	184,18±46,64	0,763
T.Protein	72,74±4,54	71,68±4,37	0,132
Albumin	42,57±3,14	41,01±3,4	**<0,001**
Fe	75,58±40,63	56,47±16,52	**<0,001**
Dbk	293,66±116,44	315,30±51,40	0,268
Tdbk	369,74±133,76	371,75±41,38	0,929
Na	139,06±2,6	139,06±2,4	0,997
K	4,5±,40	4,55±,43	0,341
Ca	9,7±,43	9,89±,58	**0,02**
P	3,62±,57	3,73±,39	0,341
Ferritin	51,93±56,17	29,96±30,33	**<0,001**
PTH	56,89±33,74	48,06±29,02	0,173
B12	288,58±192,32	400,68±322,30	**0,012**
sT3	3,37±,48	3,16±,22	0,317
sT4	,893±,19	,931±,15	0,135
TSH	2,59±4,44	2,31±1,7	0,637
Anti-Tpo	65±233,94	,600±,14	0,584
Anti-Tg	11,65±63,81	,900±,00	0,772
Folat	10,31±4,3	10,14±4,33	0,796
Hba1c	7,42±1,99	7,54±1,5	0,635
WBC	7,94±2,2	8,09±2,2	0,589
HGB	13,56±1,68	12,09±1,29	**<0,001**
PLT	265,54±70,94	288,56±74,29	**0,013**
MCV	84,10±5,74	82,80±5,04	0,08
RDW	13,59±1,57	14,05±1,83	**0,025**
Neu	4,59±1,63	4,74±2,26	0,485
Lym	2,5±,93	2,5±,83	0,965
Albümin/kreatinin(mg/gr)	8,78±49,13	25,14±70,4	0,108

Tablo 5: Mg düzeyi ile çeşitli parametrelerin ilişkisi

Değerlendirilen değişkenlerden univariate analizde sonlanım noktasında fark saptanan değişkenlere göre oluşturulan regresyon modelinin [yaş, cinsiyet (kadın olma)], HbA1c hedef (>%7) ve Magnezyum düzeyinin (<1,6mg/dl)] albuminüri varlığı üzerine etkisi regresyon ile incelendiğinde Backward Stepwise metoduyla Hba1c hedef (>%7) (p=0,007 OR= 2,041) ve Magnezyum düzeyinin (<1,6mg/dl) (p<0,001 OR=3,645) en etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır (Tablo 6).

		p	OR	95% GA	
				Minimum	Maximum
Adım 1[a]	Hba1chedef(>7)	,008	2,024	1,206	3,399
	Magnezyum(<1,6mg/dl)	,001	3,782	1,760	8,129
	Yaş (yıl)	,892	1,002	,980	1,024
	Cinsiyet(Kadın olma)	,268	,752	,454	1,245
	Constant	,005	,122		
Adım 2[a]	Hba1chedef(>7)	,007	2,027	1,208	3,402
	Magnezyum(<1,6mg/dl)	,000	3,840	1,843	7,998
	Cinsiyet(Kadın olma)	,272	,755	,457	1,247
	Constant	,000	,135		
Adım 3[a]	Hba1chedef(>7)	,007	**2,041**	1,217	3,423
	Magnezyum(<1,6mg/dl)	,000	**3,645**	1,765	7,529
	Constant	,000	,131		

Tablo 6: Hba1c, Mg, yaş ve cinsiyet parametreleri ile yapılan regresyon analizi

5. TARTIŞMA

,Diyabetik popülasyonumuzda hastanemiz magnezyum sınırlarına (1,6mg/dl) göre %5,3 vakamızda hipomagnezemi tespit edilmiştir. Hipomagnezemi için çeşitli çalışmalarda farklı değerlerler referans alınmıştır. Alswat ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1,7mg/dl referans alınarak yapılan çalışmasında hipomagnezemi sıklığı %28,7 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da 1,7 mg/dl referans alındığında hipomagnezemi sıklığı %20,5 olarak saptanmıştır. Daha önce yapılan küçük bir çalışma hipomagnezemi prevalansı %11 olarak bildirirken, daha yakın tarihli daha geniş bir çalışma prevalansı %9,7 olarak bildirmiştir. Başka bir küçük çalışma, taranan hastaların %58.6'sında hipomagnezemi olduğunu bildirmiştir. [17,53,54] Çalışmaların prevalansında gözlenen farklılık, alınan referans değerleri, hastaların beslenme alışkanlıkları, glisemik kontrol, yaş, ek hastalıklar ve etnik köken ile ilgili olabilir. Yapılan bazı çalışmalarda 1,8mg/dl referans değeri kullanılarak analizler yapılmıştır.[30] Bununla birlikte hastanemiz laboratuarın referans değeri olan ve aynı zamanda başka birkaç çalışmada da referans olarak kullanılan 1,6 mg/dl değeri kullanılan analizler de mevcuttur.[31] [30] Bu iki referans düzeyine göre de analizler yapılmıştır.

Hipomagnezemi ile yaş ve cinsiyet açısından anlamlı ilişki saptayan farklı çalışmalar mevcuttur. 2021'de Hajer Zahra ve arkadaşlarının, 2007 yılında Pham ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve 1991'de Sheehan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın cinsiyette hipomagnezeminin daha sık olduğu saptanmıştır.[31,33,40] Shivaumar ve arkadaşları hipomagnezemi ile AKG ve kadın cinsiyet arasında ilişki bulmuştur. [55]Catalano ve arkadaşlarının 2021'de yaptığı çalışmada ise kadın cinsiyette ve ileri yaşta hipomagnezemi sıklığının arttığı gösterilmiştir.[56] Bizim çalışmamızda da, bu çalışmalarla uyumlu olarak hipomagnezemide ileri yaş ve kadın cinsiyeti daha fazla olarak tespit ettik (p=0,001). Kadın cinsiyette bu farkın çıkması cinsiyete göre beslenme, tübüler reabsorpsiyonun farklılık göstermesine bağlı olabilir. Hipomagnezemi, yaşla birlikte azalmış bağırsak emilimi veya azalmış tübüler reabsorbsiyon sonucu gözlenebilir. [8,9]

2012'de A. Dasgupta ve arkadaşlarının 150 kişiyle yaptığı bir çalışmada <1,6mg/dl hipomagnezemi olarak kabul edilmiştir. Hipomagnezemisi olan grubun

Hba1c ortalaması %11,9 ve Mg normal olan grubun Hba1c ortalaması %9,8 olarak tespit edilmiştir. [54] 2018'de Alswat ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada Mg seviyesi ile AKG ve Hba1c arasında negatif korelasyon saptanmıştır. [57] Biz de bu çalışmalara benzer şekilde Mg ile Hba1c, AKG arasında negatif, kreatinin arasında pozitif korelasyon tespit ettik (Üç değişken için de $p<0,001$).

Bozulmuş şeker regülasyonu ile magnezyum düzeyi arasında farklı çalışma sonuçları vardır. 2003 yılında Walti ve arkadaşlarının 109 diyabetik ve 156 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı çalışmada Hba1c ile Mg arasında ilişki tespit etmemişler.[58]

2010 yılında Jung Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 330 hastanın 20 yıllık bir takip işlemi yapılmıştır. Bu çalışma prospektif bir çalışma olup, Mg alımı ile diyabet ilişkisi incelenmiştir. Mg alımı ile genç Amerikalılarda diyabet gelişimi, Hba1c ve HOMA-IR arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca Mg ve Hba1c ilişkisini destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur. [54,59] Bizim sonucumuz kontrolsüz diyabeti olan hastalarda hipomagnezeminin daha sık görüldüğü olarak yorumlanabilir. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için hastaların Mg replasmanı/alımı sonrası durumları incelenememiştir.

Corsonello ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yayınlanan, 90 insulin bağımlı olmayan diyabetik hastalar ile yapılan çalışmada, diyabetik hastalarda kontrol gruba göre Mg seviyeleri anlamlı şekilde düşük izlenmiştir. Diyabetik hastalardan mikroalbuminürisi ya da aşikâr proteinurisi olanlarda ise Mg seviyeleri normoalbuminurik hastalara göre düşük saptanmıştır.[50] 2021'de Zahra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nefropati ile hipomagnezemi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (p:0,006). 2021'de Alswat ve arkadaşlarının yaptığı 285 kişinin dahil edildiği çalışmada, albuminürisi olan hastaların Mg seviyelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Biz de proteinüri varlığında Mg düzeyini daha düşük ve hipomagnezemiyi daha sık tespit ettik. Yapılan çeşitli çalışmalarda serum Mg düzeyi ile diyabet ve nefropati arasında ilişki tespit edilmiştir. Halen mekanizma tam açıklanamamakla beraber diyabetik hastalarda tübüler disfonksiyona bağlı renal magnezyum atılımının etkilendiği ve bu durumun serum ve hücre içi magnezyum seviyelerini etkilediği düşünülmektedir. Aynı zamanda hipomagnezemi de renal tübüler disfonksiyonu artırarak albuminüri düzeyini ve nefropatiyi şiddetlendirmektedir.[60,61] Bazı çalışmalarda düşük serum Mg konsantrasyonunun,

T2DM'lu hastalarda böbrek fonksiyonunda daha hızlı bir bozulma ile ilişkili olduğu ve diyabetik nefropatili hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemeyi öngörebileceği gösterilmiştir.[62]

Literatürde iyi bilinen bir bilgi olup, Hba1c, yani diyabetin kötü kontrolü ile proteinüri arasında ilişki vardır. [63,64] Çalışmamızda da Hba1c hedefte olmayanlarda daha sık albuminüri tespit ettik. 2017'de Pokherel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Hba1c düzeyi ile Mg düzeyi arasında negatif ilişki tespit edilmiştir.[65] Bizim çalışmamızda Hba1c hedef değer olmayanlarda hipomagnazemi daha sıktı.

2021'de Hajer Zahra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik nefropati ve periferik arter hastalığı ile komplike olan diyabetik hastalarda, komplikasyon olmayanlara göre belirgin Mg seviyesi düşüklüğü saptanmıştır (p:0,006, p<0,001).[66]

Yaptığımız regresyon analizinde Hba1c, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak hipomagnezemi varlığı 3,64 kat fazla albuminüri riski oluşturmaktadır.

Limitasyonlar; Çalışmamız retrospektif olması sebebiyle eksik bilgilerin olması; diyabet süresi, etnisite, kullandığı ilaç süreleri ve magnezyum düzeyini etkileyecek ilaç kullanım varlığı bilgilerimiz eksiktir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; T2DM'ta diyabetik böbrek hastalığı yüksek mortalite ve morbidite sebebidir. Albuminüri diyabetik böbrek hastalığının önemli bir göstergesidir. Diyabeti regüle olmayan ve hipomagnezemisi (Mg düzeyi <1,6mg/dl) olan hastalarda albuminüri varlığı değerlendirilmesi gerekir.

7. KAYNAKLAR

1. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2). doi:10.2337/db16-0806

2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138. doi:10.1016/j.diabres.2018.02.023

3. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44. doi:10.2337/dc21-S002

4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2). doi:10.1007/s10654-013-9771-5

5. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63(5). doi:10.1053/j.ajkd.2014.01.416

6. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care*. 2014;37(10). doi:10.2337/dc14-1296

7. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*. 2015;7(9). doi:10.3390/nu7095388

8. Saris NEL, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium: An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clinica Chimica Acta*. 2000;294(1-2). doi:10.1016/S0009-8981(99)00258-2

9. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *CKJ: Clinical Kidney Journal*. 2012;5(SUPPL. 1). doi:10.1093/ndtplus/sfr163

10. Ebel H, Günther T. Magnesium Metabolism: A Review. *Clin Chem Lab Med*. 1980;18(5). doi:10.1515/cclm.1980.18.5.257

11. Patil RS, Kapale RJ, Jhon DP, Rohit G, Kulkarni P. Serum magnesium in diabetes mellitus. *Int J Curr Res Rev*. 2020;12(18):131-135. doi:10.31782/IJCRR.2020.121815

12. Sales CH, Pedrosa L de FC. Magnesium and diabetes mellitus: Their relation. *Clinical Nutrition*. 2006;25(4):554-562. doi:10.1016/j.clnu.2006.03.003

13. Sales CH, Pedrosa L de FC. Magnesium and diabetes mellitus: Their relation. *Clinical Nutrition*. 2006;25(4). doi:10.1016/j.clnu.2006.03.003

14. Bertinato J, Wang KC, Hayward S. Serum magnesium concentrations in the Canadian population and associations with diabetes, glycemic regulation, and insulin resistance. *Nutrients*. 2017;9(3). doi:10.3390/nu9030296

15. Chaudhary DP, Sharma R, Bansal DD. Implications of magnesium deficiency in type 2 diabetes: A review. *Biol Trace Elem Res*. 2010;134(2). doi:10.1007/s12011-009-8465-z

16. Rodríguez-Morán M, Simental Mendía LE, Galván GZ, Guerrero-Romero F. The role of magnesium in type 2 diabetes: A brief based-clinical review. *Magnes Res*. 2011;24(4). doi:10.1684/mrh.2011.0299

17. Arpaci D, Tocoglu AG, Ergenc H, Korkmaz S, Ucar A, Tamer A. Associations of serum Magnesium levels with diabetes mellitus and diabetic complications. *Hippokratia*. 2015;19(2).

18. Piuri G, Zocchi M, Porta M della, et al. Magnesium in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *Nutrients*. 2021;13(2). doi:10.3390/nu13020320

19. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: Implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(1). doi:10.1152/physrev.00012.2014

20. Alfrey AC, Miller NL, Trow R. Effect of age and magnesium depletion on bone magnesium pools in rats. *Journal of Clinical Investigation*. 1974;54(5). doi:10.1172/JCI107851

21. Liu, CC, Yeh, JK, Aloia J. Magnesium directly stimulates osteoblast proliferation. In: *Tenth Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research*. ; 1988.

22. Brunette MG, Vigneault N, Carriere S. Micropuncture study of magnesium transport along the nephron in the young rat. *American Journal of Physiology*. 1974;227(4). doi:10.1152/ajplegacy.1974.227.4.891

23. Ikari A, Kano T, Suketa Y. Magnesium influx enhanced by nitric oxide in hypertensive rat proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;294(3). doi:10.1016/S0006-291X(02)00542-9

24. Deng X, Song Y, Manson JAE, et al. Magnesium, vitamin D status and mortality: Results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. *BMC Med*. 2013;11(1). doi:10.1186/1741-7015-11-187

25. Zittermann A. Magnesium deficit - overlooked cause of low vitamin D status? *BMC Med*. 2013;11(1). doi:10.1186/1741-7015-11-229

26. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *CKJ: Clinical Kidney Journal*. 2012;5(SUPPL. 1). doi:10.1093/ndtplus/sfr163

27. Caspi R, Billington R, Ferrer L, et al. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1). doi:10.1093/nar/gkv1164

28. Misra VK, Draper DE. On the role of magnesium ions in RNA stability. *Biopolymers*. 1998;48(2-3). doi:10.1002/(SICI)1097-0282(1998)48:2<113::AID-BIP3>3.0.CO;2-Y

29. Reddy ST, Soman SS, Yee J. Magnesium Balance and Measurement. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(3). doi:10.1053/j.ackd.2018.03.002

30. van Laecke S, van Biesen W. Hypomagnesaemia in kidney transplantation. *Transplant Rev*. 2015;29(3). doi:10.1016/j.trre.2015.05.002

31. Pham PCT, Pham PAT, Pham S v., Pham PTT, Pham PMT, Pham PTT. Hypomagnesemia: A clinical perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7. doi:10.2147/IJNRD.S42054

32. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev*. 2003;24(2).

33. Sheehan JP. Magnesium deficiency and diabetes mellitus. *Magnes Trace Elem*. 1991;10(2-4).

34. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. TEMD. In: *TEMD Diyabet Kilavuzu*. ; 2016.

35. Salman S, Satman İ, Yılmaz C. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve Izlem Kılavuzu*.; 2018.

36. Tasarım G, Hizmetleri Y, Araştırmalar BB. *DİABETESMellitus VeKomplikasyonlarinin Tani,Tedavi VeİzlemKilavuzu-2018*. Vol 2912.; 2018.

37. American Association of Diabetes. ADA standards of diabetes care 2021. *Diabetes Care*. 2021;44.

38. American Diabetes Association. American Diabetes Association (ADA) Diabetes Guidelines. *Diabetes Care*. 2016;39(suppl 1).

39. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021;77(4). doi:10.1053/j.ajkd.2021.01.002

40. Pham PCT, Pham PMT, Pham S v., Miller JM, Pham PTT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;2(2). doi:10.2215/CJN.02960906

41. Martin HE, Wertman M. SERUM POTASSIUM, MAGNESIUM, AND CALCIUM LEVELS IN DIABETIC ACIDOSIS. *J Clin Invest*. 1947;26(2). doi:10.1172/JCI101799

42. Veronese N, Dominguez LJ, Pizzol D, Demurtas J, Smith L, Barbagallo M. Oral magnesium supplementation for treating glucose metabolism parameters in people with or at risk of

diabetes: A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Nutrients*. 2021;13(11). doi:10.3390/nu13114074

43. Elderawi WA, Naser IA, Taleb MH, Abutair AS. The effects of oral magnesium supplementation on glycemic response among type 2 diabetes patients. *Nutrients*. 2019;11(1). doi:10.3390/nu11010044

44. Lima M de L, Cruz T, Rodrigues LE, et al. Serum and intracellular magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome-Evidences for its relation to insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83(2). doi:10.1016/j.diabres.2008.11.019

45. Humphries S, Kushner H, Falkner B. Low dietary magnesium is associated with insulin resistance in a sample of young, nondiabetic black Americans. *Am J Hypertens*. 1999;12(8 I). doi:10.1016/S0895-7061(99)00041-2

46. Nadler JL, Buchanan T, Natarajan R, Antonipillai I, Bergman R, Rude R. Magnesium deficiency produces insulin resistance and increased thromboxane synthesis. *Hypertension*. 1993;21(6). doi:10.1161/01.HYP.21.6.1024

47. Liamis G. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases*. 2014;2(10). doi:10.12998/wjcc.v2.i10.488

48. Kao WHL, Folsom AR, Nieto FJ, Mo JP, Watson RL, Brancati FL. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med*. 1999;159(18). doi:10.1001/archinte.159.18.2151

49. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Insulin secretion is decreased in non-diabetic individuals with hypomagnesaemia. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(6). doi:10.1002/dmrr.1206

50. Corsonello A, Ientile R, Buemi M, et al. Serum ionized magnesium levels in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or clinical proteinuria. *Am J Nephrol*. 2000;20(3). doi:10.1159/000013582

51. Lu J, Gu Y, Guo M, Chen P, Wang H, Yu X. Serum Magnesium Concentration Is Inversely Associated with Albuminuria and Retinopathy among Patients with Diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/1260141

52. Pham PC, Pham PM, Pham PT, Pham S v., Pham PA, Pham PT. The link between lower serum magnesium and kidney function in patients with diabetes mellitus Type 2 deserves a closer look. *Clin Nephrol*. 2009;71(4). doi:10.5414/CNP71375

53. Saproo N, Singh R. Study of serum magnesium levels in diabetes mellitus and its correlation with complications (retinopathy and HbA1c) a cross-sectional study of one year. *International Journal of Advances in Medicine*. 2017;4(1). doi:10.18203/2349-3933.ijam20170123

54. Dasgupta A, Sarma D, Saikia U. Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(6):1000. doi:10.4103/2230-8210.103020

55. Shivakumar K, Rajalakshmi AR, Jha KN, Nagarajan S, Srinivasan AR, Lokesh Maran A. Serum magnesium in diabetic retinopathy: the association needs investigation. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021;13. doi:10.1177/25158414211056385

56. Catalano A, Bellone F, Chilà D, et al. Rates of hypomagnesemia and hypermagnesemia in medical settings. *Magnes Res*. 2021;34(1). doi:10.1684/mrh.2021.0478

57. Kurstjens S, de Baaij JHF, Bouras H, Bindels RJM, Tack CJJ, Hoenderop JGJ. Determinants of hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(1). doi:10.1530/EJE-16-0517

58. Wälti MK, Zimmermann MB, Spinas GA, Hurrell RF. Low plasma magnesium in type 2 diabetes. *Swiss Med Wkly*. 2003;133(19-20). doi:2003/19/smw-10170

59. Kim DJ, Xun P, Liu K, et al. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(12). doi:10.2337/dc10-0994

60. Esmeralda CAC, David PE, Maldonado IC, et al. Deranged Fractional Excretion of Magnesium and Serum Magnesium Levels in Relation to Retrograde Glycaemic Regulation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2020;17(1). doi:10.2174/1573399816666200714150434

61. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch Biochem Biophys*. 2007;458(1). doi:10.1016/j.abb.2006.05.007

62. Guerrero-Romero F, Tamez-Perez HE, González-González G, et al. Oral Magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes Metab*. 2004;30(3 I). doi:10.1016/S1262-3636(07)70116-7

63. Bilous R. Microvascular disease: What does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? *Diabetic Medicine*. 2008;25(SUPPL. 2). doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02496.x

64. Konig M, Lamos E, Stein S, Davis S. An Insight into the Recent Diabetes Trials: What is the Best Approach to Prevent Macrovascular and Microvascular Complications? *Curr Diabetes Rev*. 2013;9(5). doi:10.2174/15733998113099990077

65. Pokharel DR, Khadka D, Sigdel M, et al. Association of serum magnesium level with poor glycemic control and renal functions in Nepalese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2017;11. doi:10.1016/j.dsx.2017.03.028

66. Zahra H, Berriche O, Mizouri R, et al. Plasmatic Magnesium Deficiency in 101 Outpatients Living with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Pract*. 2021;11(4). doi:10.3390/clinpract11040095