

Van ve Yöresinde Yaşayan Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Serumda Cr, Ca, Mg miktarı ile Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Araştırılması *

Seyithan TAYSi¹ Ayşegül BİLDİK²

ÖZET

Bu çalışmada, Van ve yöresinde yaşayan Diabetes Mellituslu hastaların serum krom, kalsiyum, magnezyum ve bazı kan parametrelerinin sağlıklı kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar gördükleri tedavi yönünden iki gruba ayrıldılar. Birinci grubu AKŞ'leri diyet veya oral antidiabetik ilaçlarla kontrol edilen hastalar, ikinci grubu ise AKŞ'leri insülin ile kontrol edilen hastalar oluşturdu.

Hastaların serum krom değerleri, Atomik Absorpsiyon Spektrofotometre cihazı ile, serum kalsiyum değerleri sclava (italya) nun 81406 nolu calcium test kiti, magnezyum değerleri ise titan sarısı metoduyla, açlık kan şekeri ve üre miktarları da oto analizörde tayin edildi.

Tüm hastaların serum ortalama kalsiyum değeri normal sınırlarda bulundu. AKŞ ve üre değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ($P<0.001$). Serum magnezyum değerleri, kontrol grubuna göre düşük bulundu ($P<0.05$). Hasta gruplarının serum magnezyum değerleri, kendi aralarında önemli bulunmadı ($P>0.05$). Serum krom değerleri ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($P<0.001$). I.grubun (tip II) serum krom düzeyi, insülin alan II.gruba (Tip I) göre önemli derecede düşük bulundu ($P<0.001$).

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Krom, Kalsiyum, Magnezyum, Üre

SUMMARY

Investigation of Some Biochemical Parameters and the Serum Chromium, Calcium, Magnesium Levels of Patients with Diabetes mellitus Who Lives in Van

In this study, we compared serum chromium, calcium, magnesium and some blood parameters of patients with diabetes mellitus to those of healthy control group.

Patients were separated into two groups according to their treatment. First group contained those patients whose Fasting Blood Glucose (FBG) was controlled by diet and oral anti diabetic drugs. Second group contained those patients whose FBG was controlled by insulin treatment.

Fasting blood glucose, urea, serum chromium, serum calcium, and serum magnesium values of patients were analysed respectively by an auto analyser, AAS, Sclava (Italian) 81406 calcium test and titan yellow method.

In both patient groups, average calcium values in serum were found normal. In comparison to control group, Fasting Blood Glucose and urea values were found statistically higher ($P<0.001$). Serum magnesium values were found lower in respect to control group ($P<0.05$). We did not find any difference in serum magnesium values in both patients groups ($P<0.05$). Serum chromium values of Patients were found considerably lower in respect to control group. On the other hand, serum chromium levels of patients were found lower in second group with respect to the first group ($P<0.001$).

Keys Words: Diabetes mellitus, Chromium, Calcium, Magnesium, Urea

* Yüksek lisans tezinden özetlenmiştir.

¹ Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, ERZURUM

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, VAN

GİRİŞ

Diabetes Mellitus, hiperglisemi, mutlak veya nisbi insülin yetersizliği ve uzun süreli bazı komplikasyon-la. ın gelişmesine bağlı olarak meydana

gelen değişikliklerin sebep olduğu sendrom olarak ifade edilebilir. İnsülinin tedavide kullanılmasından bu yana 73 yıl geçmesine rağmen Diabetes Mellitus çağımızın en önemli hastalıklarından biri olmaya devam etmekte ve beraberinde bir çok komplikasyonlara sebep olmaktadır (1,2,3).

Diabetes Mellitus, genellikle pankreasın langerhans adacıklarının beta hücrelerinden insülin sekresyon hızının azalması ile ortaya çıkar. İki tipe ayrılır. Her iki diabetin gelişmesinde kalıtım önemli bir rol oynar (4).

1-Tip I (Birinci Tip) Diabet : İnsüline bağımlı diabet (IDDM, İnsülin dependent diabetes mellitus) veya genç tipi diabet (Juvenil onset Diabetes Mellitus, JOD); Bu diabet kanda mutlak insülin yetersizliği ile karakterizedir. Hayatın devamı için insülin tedavisi gerekir (5). Diabetli hastalar ketozise eğilimlidir. Başlangıçta şiddetli hiperglisemi görülür. İnsülin tedavisi olmazsa hızla ilerleyip ketoasidoz ve ölüme yol açar. Hastalar zayıftır. Tedaviden sonra dahi kilo almaları güçtür. Tamı koymak genellikle problem olmaz (6,7,8,9).

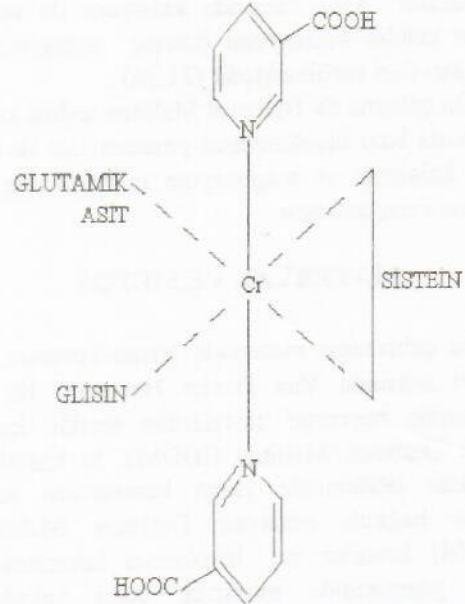
2-Tip-II (İkinci Tip) : İnsüline bağımlı olmayan diabet (NIDDM, Noninsülin dependent diabetes mellitus), erişkin tipi diabet (Maturity onset diabet, MOD). Daha çok erişkin ve yaşlılarda görülür. Ketoasidoze meyil fazla değildir. Bu tipte insülin yokluğu söz konusu olmayıp hastalara eksojen insülin uygulama zorunluluğu her zaman yoktur (10,11).

Karbonhidrat, lipid, nükleik asit ve protein metabolizmaları ile insülin faaliyetleri için gerekli bir element olan krom, memeliler için temel besin öğelerinden biridir (12,13,14,15). Krom hücresel düzeyde insülinin bir kofaktörü olarak tanımlanır. Deneysel krom eksikliği, insüline duyarlı dokularda bu hormona olan yanıtın azalmasıyla sonuçlanmıştır. Kromun en önemli etki bölgesi insüline duyarlı hücre zarlarıdır (16). Kromun muhtemel etkisi, insülindeki sülfidril grupları ile hücre zarındaki sülfidril grupları arasındaki disülfid bağlarının kurulmasını sağlamak ve üçlü bir kompleks oluşturmaktır. Glukozun bu üçlü kompleks oluşumuyla, hücre zarından geçtiğine ve bunun geçişte ilk basamak olduğuna inanılmaktadır (16,17).

Glukozun kullanılmasında kromun gerekli olduğu 1950 yılında yapılan araştırmalarla saptanmıştır (18). Kromun eser element olarak oynadığı

role ait bilgilerin başlangıcı, fareler üzerinde yapılan deneysel gözlemlere dayanmaktadır. Fareler, torula mayası ile beslendikledikleri zaman intravenöz glukoz tolerans testinin (GTT) hatalı sonuç verdiği, bira mayası verildiğinde söz konusu durumun ortadan kalktığı gözlenmiştir. Bira mayasında bulunan ve bu iyileşmeye sebep olan maddeye , glukoz metabolizmasındaki rolünden dolayı glukoz tolerans faktörü (GTF) adı verilmiştir. Daha sonraki araştırmalar, glukoz tolerans faktörü içindeki maddenin krom olduğunu ortaya koymuştur(17).

Bira mayasında elde edilen GTF, krom glisin, glutamik asit, sistein ve yüksek yoğunlukta nikotinik asit içeren bir maddedir. Bu maddede aynı planda bulunan 4 birleşme yerine birer amino asidin (glisin, glutamik asit ve sistein) girmesi, kromun organizmada taşınmasında dayanıklılığını sağlamaktadır. Glukoz tolerans faktörünün hipotetik yapısı Şekil 1'de verilmiştir (16,17).



Şekil 1: Glukoz tolerans faktörünün hipotetik yapısı

Ca pankreasta insülin salıverilmesinde önemli rol oynar. Glukoreseptörler, kalsiyum kanallarını açarak bu kanallardan hücre içine giren kalsiyumun aracılığı ile glukozla bağlı insülin salıverilmesini başlatırlar (19).

Yapılan çalışmalar, ekstrasellüler kalsiyumun yalnız pankreasın beta hücrelerinde glukoz uyarısı ile insülin salgılanması için gerekli olmadığını, aynı zamanda salgılanma işlevini başlatıcı bir iyon olduğunu da ileri sürmektedir (20, 21, 22).

Karbonhidratların katabolizma ve anabolizmasında, magnezyum iyonunun görev almadığı basamak

hemen hemen yoktur. Karbonhidrat metabolizmasıyla ilgili enzimlerin tümünün magnezyuma bağımlı olarak etki ettikleri belirtilmek-tedir (20).

Levin ve arkadaşları (23), Diabettes Mellitus'lu hastalar üzerinde yaptıkları araştırmalarda plazma ve eritrositlerdeki magnezyum miktarını düşük, lökositlerde ise normal bulduklarını vurgulamaktadırlar.

Sjögren ve arkadaşları (24), İnsüline bağımlı Diabettes Mellitus'lu hastalardaki araştırmalarında kas ve plazma magnezyum miktarlarını düşük, eritrosit, mononükleer hücre ve idrardaki magnezyum miktarlarını normal bulduklarını bildirmektedirler.

Füjii.S ve arkadaşları (25) ise Diabetes Mellituslu hastalar üzerinde yaptıkları araştırmalarında, plazma ve idrar magnezyum miktarını düşük, eritrositlerdeki magnezyum miktarını ise normal bulduklarını vurgulamaktadırlar.

Yapılan araştırmalarda, glukozla uyarılan insülin salınımında kalsiyumun aksine magnezyumun gerekli olmadığı, buna karşın yüksek magnezyum düzeylerinin insülin salınımını inhibe ettiği vurgulanmaktadır. Aynı zamanda kalsiyum ile magnezyumun insülin sekresyonu üzerine antagonist etki yaptıkları ileri sürülmektedir (21,26).

Bu çalışma da Diabetes Mellitus teşhisi konmuş hastalarda bazı biyokimyasal parametreler ile serum krom, kalsiyum ve magnezyum miktarlarının araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmanın materyali, Nisan-Temmuz 1995 tarihleri arasında Van Devlet Hastanesi ile SSK Hastanesine başvuran hastalardan seçildi. İnsüline bağımlı Diabetes Mellitus (IDDM)' lu hastalar iç hastalıklar bölümünde yatan hastalardan seçildi. İnsüline bağımlı olmayan Diabetes Mellitus'lu (NIDDM) hastalar ise, biyokimya laboratuvarına doktor gözetiminde müracaat eden vakalardan oluşturuldu.

Hasta grubunu yaşları 25 ile 78 (48.72 ± 12.0) arasında, Diabetes Mellitus tanısı konmuş, 22 kadın 18 erkekten oluşan toplam 40 hasta oluşturdu.

Kontrol grubu ise sağlıklı 10 kadın ve 10 erkekten oluşturuldu. Bu grup, Diabetes Mellitus'un klinik bulguları olmayan, soy geçmişlerinde Diabetes Mellitus öyküsü bulunmayan ve açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyleri normal sınırlar içinde olan kişilerden seçilmesine dikkat edildi. Kontrol grubun yaşları 23 ile 80 (42.85 ± 13) arasında idi.

Hastalar aldıkları Diabetes Mellitus tedavisine göre 2 gruba ayrıldılar:

1. grup: İnsüline bağı olmayan, kan şekeri yüksek diabetes mellituslu hastalardan,

2. grup: İnsüline bağı diabetes mellituslu hastalardan oluşturuldu.

Kan örnekleri tüm hastalardan 12 saat'lık açlığı takiben sabah saat 7.30'dan sonra aç karnına alındı. Biyokimyasal parametreler ve krom, kalsiyum, magnezyum düzeylerini saptamak için alınan kan örnekleri, 3000 devir/ dakika da 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar ayrıldı. Açlık kan şekeri (AKŞ), Üre ve Ca düzeyleri aynı gün ölçüldü. Serumlar, magnezyum ve krom analizleri yapılncaya kadar derin dondurucu (-20°C)da saklandı.

Serumda magnezyum tayini titan sarısı metoduyla (27), krom tayini Grafit fırınlı Atomik Absorpsiyon Spektrofotometre (GTA 95 Varian 250 plus Spectro AA) cihazı ile (28, 29, 30, 31), kalsiyum tayini Sclava (italya) num 81406 nolu kalcium test kiti ile, Açlık kan şekeri ve Üre düzeyleri ise otoanalizörde ölçüldü.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmelerinde, krom ve kalsiyum için Kruskal Wallis varyans analizi, magnezyum ve diğer parametrelere ise F testi varyans analizi uygulandı (32).

BULGULAR

1. grup (Tip II) ve 2.grup (Tip I)'a ait krom, kalsiyum, magnezyum,açlık kan şekeri ve üre miktarları ile bu grupların kontrol grubuyla karşılaştırması tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1: Diabetes Mellitus'lu hastalarda saptanan serum ortalama krom, kalsiyum, magnezyum, AKŞ ve Üre düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Ölçülen Degerler	Gruplar				
	Kontrol n=20, $\bar{x} \pm S$	I.Grup, n=20, $\bar{x} \pm Sx$	P	II.Grup, N=20, $\bar{x} \pm Sx$	P
Krom ng/ml	17.2±3.5	8.95±2.68	<0.0001	5.95±2.92	<0.0001
Mg++ mg/dl	1.90±0.31	1.73±0.19	<0.05	1.63±0.21	<0.05
Ca++ mg/dl	9.73±0.64	9.96±0.49	>0.05	9.30±0.84	>0.05
AKŞ mg/dl	94.95±7.6	158.9±35.0	<0.0001	241.55±68.23	<0.0001
Üre mg/dl	25.6±7.19	34.0±4.0	<0.0001	49.65±23.17	<0.0001

TARTIŞMA VE SONUÇ

Diabetes Mellitus, dünyada ölüme sebebiyet veren hastalıklar arasında üçüncü sırada yer almaktadır (33). Sakatlıkların ve ölümlerin çoğu, dibetin kronik (geç) komplikasyonları olarak adlandırılan "Diabetik Retinopati, Nefropati, Nöropati ve çeşitli damar hastalıkları"na bağlı olarak meydana gelir (1,34).

Diabetes mellitus, hayati öneminden dolayı, diğer hastalıklar gibi birçok yönden araştırılmaktadır. Bunlardan biri de mineral yönünden araştırılmasıdır.

Tablo I incelendiğinde, I.grubun (Diyet veya Oral antidiabetik kullananlar) serum ortalama krom düzeylerinin ($x \pm Sx$) 8.95 ± 2.68 ng/ml, II.grubun ise (İnsülin kullanan hastalar) serum ort. 5.95 ± 2.92 ng/ml olduğu görülmektedir. Hasta grupların krom seviyeleri arasında $p < 0.001$ düzeyinde önem vardır. Ayrıca her iki hasta grubun, serum ortalama krom düzeyleri, kontrol grubun ort. krom düzeylerine ($x \pm Sx$), (17.2 ± 3.5 ng/ml) göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.001$).

Özmen (16) ile Nokay ve arkadaşları (28), Diabetes Mellitus'lu hastalar üzerinde yaptıkları araştırmalarda, serum ortalama krom miktarını kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulduklarını vurgulamaktadırlar.

Yapılan araştırmalarda deneysel krom eksikliği, insüline duyarlı dokularda hormona olan cevabın azalmasına neden olmuştur. Krom eksikliğinde insüline olan cevabın önemli derecede baskılandığı, buna karşın krom eksikliği görülen dokularda ortama insülin ile birlikte, aktif kompleks halinde krom eklenmesi insüline olan cevabı anlamlı şekilde yükseltmiştir. Krom ile insülin arasındaki etkileşmenin insüline duyarlı dokunun hücre membranında olduğuna inanılmaktadır (16,17). Buna göre Diabetes Mellitus'lu hastalarda krom eksikliğinin görülmesi beklenen sonuçtur.

Kontrol grubunun serum ortalama magnezyum düzeyi ($x \pm Sx$) 1.9020 ± 0.31 mg/dl olarak bulundu (Tablo I). Bulunan magnezyum değerinin literatürdeki değerlerle uyumlu olduğu görüldü (23,35,36,37).

Diyet veya oral antidiabetik ilaçlar ile tedavi olan I.grupta serum ortalama magnezyum düzeyi ($x \pm Sx$) 1.7315 ± 0.19 mg/dl, insülin kullanan (II.grup) hastalarda serum ortalama magnezyum düzeyi ise 1.6335 ± 0.21 mg/dl olarak tesbit edildi. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo I). Kontrol grubu ile her iki hasta grup karşılaştırıldığı takdirde ise aralarında istatistiksel olarak $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı bir fark saptandı. Levin ve arkadaşları (23), Diabetes

Mellitus'lu hastalar üzerinde yaptıkları araştırmalarla, plazma ve eritrositlerdeki; Sjögren ve arkadaşları (24) da insüline bağımlı Diabetes Mellitus'lu hastalarda kas ve plazmada, Fuji ve arkadaşları (25) ise plazma ve idrardaki magnezyum miktarını düşük bulduklarını belirtmektedirler. Yine McNair P ve arkadaşları (38)'nin diabetik retinopatili hastalarda yaptıkları çalışma da bu verileri desteklemektedir.

Diabetes Mellitus'lu hastalarda genellikle magnezyum seviyesi düşük bulunmuştur (36,40). Magnezyum iyonunun, karbonhidrat metabolizmasınınla görevli enzimlerin çoğunun kofaktörü olduğu dikkate alınırsa, bir karbonhidrat metabolizması bozukluğu olan Diabetes Mellitus'ta serumda magnezyum iyonunun düşük olması beklenen sonuçtur.

Kontrol grubu ile hasta grupların kalsiyum düzeyleri arasında bir fark bulunmadı.

Grupların serum ortalama kan şekeri düzeyleri ($x \pm Sx$) sağlıklı kontrol grubunda 94.95 ± 7.6 mg/dl, I grupta 158.90 ± 35.05 mg/dl, II.grupta 241.55 ± 68.23 mg/dl olarak bulundu (Tablo I).

Her iki hasta grubunda açlık kan şekeri (AKŞ) ortalamaları kontrol grubu ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.001$). Ayrıca diabetli gruplarda kan şekeri ortalamaları hastalığın derecesi ile orantılı olarak I.gruptan (Tip II) II gruba (Tip I) doğru yükseldiği görüldü.

Grupların ortalama serum üre sonuçları ($x \pm Sx$) kontrol grubunda 25.6 ± 7.19 mg/dl olarak bulundu (Tablo I). I.grupta 34.05 ± 4.07 mg/dl, II.grupta ise 49.65 ± 23.17 mg/dl olarak bulundu (Tablo I). Diabetli grupta serum ortalama üre değerlerinin hastalığın derecesi ile orantılı olarak I.gruptan II.gruba doğru yükseldiği görüldü. Her iki hasta grubunun serum ortalama üre değerleri kontrol grubu ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($P < 0.001$).

Üre, protein ve amino asit metabolizmasının azolu son ürünüdür. Karaciğerde sentezlenerek kana verilir (4,40). Diabette protein yıkımı bir artma göstermiştir. Protein yıkımı sonucunda amino asitler açığa çıkmaktadır. İnsülin amino asitlerin hücre içine girişini sağlar. Diabetes Mellitus'ta hastalığın şiddeti ile birlikte insülin yokluğu veya insülinin aktivitesinde azalma artığından dolayı kanda serbest amino asit miktarı yükselir. Kandaki serbest amino asitlerin ketoasitleri karaciğerde glukoneogenez de kullanılır. Fazla miktarda açığa çıkan amino grupları ise kara-cigerde üre haline dönüşür. Böylece kana verilen üre miktarı artar (16).

Sonuç olarak, insülin hormonunun potansiyel-
lizasyonu için krom elementine ihtiyaç olduğu,
Diabetes Mellitus'lu hastalarda kan şekerinin yüksel-
mesi yanında, protein metabolizmasının bozularak
üre miktarının yükseldiği, krom elementinin
miktarının düştüğü, magnezyum miktarının, sağlıklı
kontrol grubuna göre daha düşük olduğu
görülmektedir. Diabetes Mellitus tedavisinde, bu
bulgular göz önünde bulundurulduğu takdirde daha
iyi sonuçlar elde edilebilir. Diyetle krom ve mag-
nezyum ilavesi ile insülin hormonun etkisinin
artırılacağı düşünülmektedir. Bu arada kromun
toksik etkileri unutulmamalı, kontrollü ve gereği kadar
verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Türkmen, F., Akkuş, I., Büyükbay, S. ve Çıgılı, A. (1990). Diabetes Mellitus'ta Biyokimyasal Değişiklikler ve Komplikasyonlar, Türkiye klinikleri, 10, 1, 1-10.
2. Sözen, T. (1995) İnsülin Tedavisi, İlaç ve Teda Derg., 8, 1, 17-22.
3. Walter, M.R., Uriu-Hare, Y.J., Olin, L.K., Oster, H.M., Anawalt, D.B., Critchfield, K.L.C. (1991) Copper, Zinc, Manganese and Magnesium Status and Complications of Diabetes Mellitus, Diabetes Care., 14, 11, 1050-1056.
4. Guyton, C.A. (1989) (Çeviri: Gökhan, N., Çavuşoğlu, H) Tıbbi Fizyoloji., Nobel Tıp Kitabevi, 7. Baskı, 1333-1353.
5. Skyler, S.J. (1991) Diabetes Mellitus'ta Stratejiler. Sendrom, Kasım, 27-37.
6. Hatemi, H. (1988) İnsülin Salgılatıcı (Sekretagog) Maddeler (II), in "Diabetes Mellitus" Ed. H. Hatemi 90-92 Yüce Gazetecilik ve Matbaacılık A.P., İstanbul.
7. Flier, S.L. (1986). Type I Diabetes Mellitus, The New England Journal of Medicine 1, 1360-1367.
8. Gedik, O., Akalin, S. (1988) Diabetes Mellitus Modern Tıp Seminerleri, Güneş Kitabevi Yayınları, Ankara.
9. National Diabetes Data Group. (1979) Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and other Categories of glucose intolerance, Diabetes., 28, 1039-1058.
10. Erdoğan, G. (1981) Diabetes Mellitus, Türkiye Klinikleri, 1, 2., 60-75.
11. Modan, M., Halkin, H., Almong, S., Lusky, A., ESxko, A., Sxefi, M. (1985) Hyperinsulinemia, A Link between Hypertension Obesity and glucose intolerance, J. Clin Invest., 75, 809-817.
12. Anderson, R.A and Koslovsky. (1985) Chromium Intake, Absorption and excretion of subjects Consuming Self-Selected Diets, American Journal of Clinical Nutrition., 41, 1177-1183.
13. Urberg, M and Zemel, M.B. (1987) Evidence for Synergism between Chromium and Nicotinic Acid in the Control of Glucose Tolerance in elderly Humans, Metabolism., 36, 9, 896-899.
14. Riales, R and Albrink, J.M. (1981) Effect of Chromium Chloride Supplementation on Glucose Tolerance and serum Lipids Including High-Density Lipoprotein of Adult Men, The American Journal of Clinical Nutrition, 34, December, 2670-2678.
15. Offenbacher, G.E and Pı-Sunyer, x.F. (1980) Beneficial Effect of Chromium-rich Yeast on Glucose Tolerance and Blood Lipids in Elderly Subjects, Diabetes, 29, November, 919-925.
16. Özmen, H. (1990) Diabetli Olgularda AAS. Yöntemiyle Serumda Krom Miktarı belirlimi U.Ü. Tıp Fak. Uzmanlık tezi., Bursa.
17. Gürson, T. Cihad. (1977) Eser Element Olarak Krom, İst. Üni. Tıp Fak. Mecmuası, 40, 389-404.
18. Baysal, A. (1990) Beslenme., Hacettepe Üni. Yayınları, A/61, 97-136.
19. Kayaalp, S.O. (1993) Rasyonel Tedavi Yöntünde Tıbbi Farmakoloji, 6. Basım, 3, 2497.
20. Koroğlu, E., Kalkan, G., Sür, N., Bağrıaçık, N., Baban, N., (1983) Diabet Tedavisine göre oluşturulan gruplarda serum Na+, K+, Ca++ ve Mg++ Düzeyleri, Türk diabet Yıllığı, 3, 13, 99-114.
21. Kaptanoğlu, Z., Hatemi, H., Urgancıoğlu, I. (1983) İzole Köpek Pankreasına Kalsiyum ve Magnezyum İyonlarının Karşılıklı Etkileri, Cerrahpaşa Tıp Fak. Derg. 14, 342-345.
22. Kaptanoğlu, Z., Hatemi, H., Altan, H., Urgancıoğlu, A. (1979) İzole Pankreas Perfüzyon ile Kalsiyumun İnsülin Salgılanması Üzerine olan etkisinin İncelenmesi, Cerrahpaşa Tıp Fak. Derg. 10, 18-21.
23. Levin, E.G., Mather, M.H And Pilkington, E.R.T. (1981). Tissue Magnesium Status in Diabetes Mellitus, Diabetologia, 21, 131-134.
24. Sjögren, A., Floren, C.E and Nilsson, A (1986) Magnesium Deficiency in IDDM Related to Level of Glycosylated Hemoglobin, Diabetes, 35, 459-463.
25. Fujii, S., Takemura, T., Wada, M., Akai, T and Okuda, K (1982) Magnesium Levels in Plasma, Erythrocyte and Urine in Patients with Diabetes Mellitus, Horm. Metabol. Res. 14, 161-162.
26. Grodsky, M.G and Bennett, L.L. (1966) Cation Requirements for Insulin Secretion in The Isolated Perfused Pankreas, Diabetes, 15, 12, 910-911.
27. Ersoy, E ve Bayşu, N. (1981) Pratik Biyokimya, A.Ü. Veteriner Fakültesi Yayınları, A.Ü. Basımevi, Ankara.
28. Nokay, S., Yarat, A., İpbüker, A., Emekli, N. (1992) Sağlıklı ve Diabetik Kişilerin Grafir Fırınli AAS. ile Tayin Edilen Serum Krom Düzeylerinin Diğer Diyabet Kontrol Parametreleri ile Karşılaştırılması, Türk Diabet Yıllığı., 408-421.
29. Pekaret, S.R., Hauver, C.E., Wannemacher, W.R., Beisel, R.W. (1974) The Direct Determination of Serum Chromium by an Atomic Absorption Spectrophotometer with a Heated Graphite Atomizer. Analytical Biochemistry, 59, 283-292.
30. Morris, B.W., Kemp, G.J. (1985) Chromium in Plazma and Urine as Measured by Elektrotermal Atomic Absorption Spectroscopy. Clinical Chemistry, 31, 1, 171-172.
31. Veillon, Claude. (1989) Analytical Chemistry of Chromium. The Science of the Total Environment, 86, 65-68.
32. Sümbüloğlu, K., Sümbüloğlu, V. (1987) Biyoistatistik, Özdemir Basım, yayım ve dağıtım Ltd. Şti. Ankara.
33. Elmastaş, M. (1995) Glikozillenmiş Hemoglobin Tayininde Elektroferez (HbA1) ve İmmunoassay metodlarının (HbA1c) değerlendirilmesi. Yüksek lisans tezi, Trabzon.
34. America Diabetes Association. (1993) Implications of the Diabetes Control and Complications Trial, Diabetes Care., 16, 11, 1517-1520.
35. Barındık, N., Yokuşoğlu, M., Bilgi, C., Edol, C., Genç, C., Kurşaklıoğlu, H., Demirkan, D. (1995) Akut

Miyokard infarktüsünde Serum Magnezyum Düzeyleri, GATA Bülteni, 37, 15-18.
36. Kocaoğlu, P., Karan, A. (1989) Magnezyum Eksikliği, Yeni Tıp Derg. 6, 3, 1-7.
37. Stutzman, L.F and Amatuzio, S.D (1952) Blood Serum Magnezyum 'n Portal Cirrhosis and Diabetes Mellitus, J.Lab. Clin. Med. 41, 215-219.
38. McNair, P., Christiansen, C., Madsbad, S., Lauritzen, E., Faber, O., Binder, C and Transol, I (1978)

Hypomagnesemia a Risk Factor in Diabetic Retinopathy, Diabetes, 27, 11, 1075-1078.
39. Jackson, E.C and Meter, W.D (1968) Routine Serum Magnesium Analysis Correlation with Clinical State in 5, 100 Patients, Annals of Internal Medicine, 69, 4, 743-747.
40. Yenson, M. (1987) İnsan Biyokimyasi. Beta basım yayım dağıtım A.Ş. İstanbul.