

Tip 2 Diabetes Mellitus'da Hipomagnezemi Nedenleri*

Causes of Hypomagnesemia In Type 2 Diabetes Mellitus

Sema Karul SEBER, Deniz ŞAHİN, Fatma ÇALKA, Hikmet YURTSEVER

Şişli Etfal Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Tip 2 Diabetes Mellitus ve hipomagnezemi arasındaki ilişkiyi, intracellüler Mg^{++} konsantrasyon ölçümlerinin önemini ve tip 2 DM'da hipomagnezemi nedenlerini tartışmaktır.

MATERYAL VE METOD: 30 tip 2 DM ve 10 kontrol hastası çalışmaya alındı. 30 tip 2 DM ve 10 kontrol hastasında serum Mg^{++} seviyelerini çalıştık. Aynı zamanda 30 tip 2 diabetik hastada intracellüler eritrosit Mg^{++} konsantrasyonu, idrar Mg^{++} konsantrasyonu, kreatinin klirens ve HbA_{1c}'yi inceledik.

BULGULAR: Normal serum Mg^{++} seviyelerine sahip vakaların çoğunda intracellüler Mg^{++} seviyeleri azalmış bulundu. Eritrosit içi Mg^{++} seviyeleri ile serum Mg^{++} seviyeleri arasında ilişki gösterilemedi. Yalnızca zayıf metabolik kontrollü 1 vakada idrarla yüksek Mg atılımına sebep olan osmotik diürez bulundu.

SONUÇLAR: Bu bulgular tip 2 diabetiklerde serum Mg^{++} seviyeleri normal olsa da intracellüler Mg^{++} eksikliği olabileceğini düşündürdü. İdrar Mg^{++} konsantrasyonu diabetik hastalarda hipomagnezeminin gıda ile düşük Mg^{++} alımı veya osmotik diürezli, zayıf metabolik kontrollü hastalarda idrarla Mg'un artan kaybı ile mi birlikte olduğuna karar vermek için anahtar faktör olabilir. İdrarla Mg atılımının ölçümü Mg^{++} eksikliği olan diabetik hastalarda uygun tedaviyi belirlemede faydalı olabilecektir.

ANAHTAR KELİMELE: Tip 2 Diabetes Mellitus, Mg^{++} eksikliği, Eritrosit içi Mg^{++} seviyeleri, İdrar Mg^{++} seviyeleri

SUMMARY

OBJECTIVE: Our aim is to discuss the potential link between type 2 Diabetes Mellitus and hypomagnesemia and also the importance of the intracellüler measurements of magnesium concentration and the causes of hypomagnesemia in type 2 Diabetes Mellitus.

STUDY DESIGN: 30 type 2 diabetic patients and 10 control patients were included in this study. We studied plasma Mg^{++} levels in 30 type 2 diabetic and 10 control patients. We also investigated the intracellüler erythrocyte Mg^{++} concentration, urine Mg^{++} concentration, creatinin clearance and HbA_{1c} in 30 type 2 diabetic patients.

RESULTS: In many subjects with normal serum total Mg^{++} levels; the intracellüler erythrocyte Mg^{++} levels were found to be reduced. There was no linear correlation shown between serum Mg^{++} levels and the intracellüler erythrocyte Mg^{++} levels. Only in one of the subjects with poor diabetic control there was found to be osmotic diuresis which caused high urine Mg^{++} excretion.

CONCLUSIONS: These results suggest that type 2 diabetic patients may have intracellüler erythrocyte Mg^{++} deficiency even if their serum Mg^{++} levels are normal. Urine Mg^{++} concentration may be the key factor to decide whether that the hypomagnesemia in diabetic patients is associated with low intake of Mg^{++} with food or that the increased loss of Mg^{++} with urine in poorly controlled patients with osmotic diuresis. Measurement of urine Mg^{++} excretion also would be useful to determine the appropriate therapy in diabetic patients with Mg^{++} deficiency.

KEY WORDS: Type 2 Diabetes Mellitus, Mg^{++} deficiency, the intracellüler erythrocyte Mg^{++} levels, urine Mg^{++} levels.

Yazışma Adresi:

Dr. Sema Karul Seber
Şişli Etfal Hastanesi / 2. Dahiliye Kliniği
Tel: 231 22 09/1617

* Bu çalışma ŞEH Dahiliye Klinikleri ortak bilimsel toplantısında 1996'da sunulmuştur.

GİRİŞ

Magnezyum insan vücudunun Na^+ , K^+ , Ca^{++} dan sonra önemli 4. katyondur. Ortalama adult vücudu 25 gr (1000 mmol) Mg^{++} ihtiva eder. Bunun %1'i extracellüler, %31'i intracellüler, %67'si kemikte bulunur. Serum Mg oranı 1.6-2.1 mEq/l'tir. Bunun 1/4-1/3'ü proteine bağlıdır. İnce bağırsaklardan aktif absorbe olur. Net absorpsiyon %30-40'dır. Bu net absorpsiyon renal estresyon ile dengelenir (1).

Mg^{++} kemik kristali yapısına girer. Spesifik enzimlerin büyük bölümünün bir aktivatörü olarak hizmet

eder. ATP'yi içine alan bütün transfosforilasyon reaksiyonlarının kofaktörüdür (1).

Mg⁺⁺ alınımı kısıtlandığında fekal atılım ihmal edilecek kadar düşer ve üriner atılım 0.5-1 mmol/gün (12-24 mg/gün) düşer (1).

Eritrositlerin Mg⁺⁺ içeriği tüm Mg⁺⁺ yetmezliklerinde azalır. Kasın Mg⁺⁺ içeriği ise bazı durumlarda normal kalabilir. Serum Mg⁺⁺ düzeyi normal olsa bile kişide Mg eksikliği bulunabilir.

Eritrosit Mg⁺⁺ seviyelerinin ölçümü eritrositlerin uzun ömürleri nedeni ile kronik hipomagnezmiye işaret eder.

Hipomagnesemi diabetli hastalarda sık rastlanan elektrolit bozukluğudur (2, 3, 4, 5, 6).

Diabetes Mellitus'da hipomagnesemi gelişiminde 2 mekanizma üzerinde durulmaktadır (4, 6).

1) Glukozun doz ve zamanla bağlantılı olarak intrasellüler Ca⁺⁺ düzeyini arttırdığı, intrasellüler Mg⁺⁺ ve pH'yı düşürdüğü fikridir.

2) Diabetiklerde Mg'un artmış renal itrahi. Bunun da 2 mekanizma ile gelişebileceği düşünülmektedir. DM'da ilk dönemdeki GFR (glomerül filtrasyon hızı) artışı ve bilinmeyen spesifik renal tübüler Mg⁺⁺ defekti.

Biz de bu çalışmamızda tip 2 DM'lu hastalarda hipomagnezeminin araştırılması, hipomagnezemiye saptamada serum Mg⁺⁺ ölçümleri ile birlikte eritrosit içi Mg⁺⁺ seviyelerinin de değerlendirilmesi, diabetiklerde hipomagnezeminin gelişiminde GFR artışı ve idrarla Mg⁺⁺ atılımının artışının rolünün araştırılması, hipomagnezemi ile diabetin metabolik kontrolü arasında bağlantı olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza yaşları 35-85 arasında değişen, 22 kadın 8 erkek toplam 30 adet kliniğimizde yatan ve diabet polikliniğine başvuran tip 2 DM'lu hasta alındı. Kontrol grubu olarak da yaşları 26-81 arasında değişen klinik ve laboratuvar incelemelerinde tip 2 DM tesbit edilmeyen 6 erkek, 4 kadın toplam 10 kişi seçildi. Hasta ve kontrol gruplarındaki kişilerde hipomagnezemi, yapabilecek ilave bir patoloji yoktu. Hasta ve kontrol grubunda serum Mg seviyeleri, ayrıca hasta grubunda eritrosit içi Mg⁺⁺, 24 saatlik idrarda Mg⁺⁺, GFR'yi değerlendirmek için kreatinin kli-

rens ve metabolik kontrolün göstergesi olarak HbA_{1C} ölçümleri yapıldı.

Eritrosit içi Mg atomik absorpsiyon spektrofotometri metodu, HbA_{1C} Abbot IMX ile, iyon capcerassay metodu ile değerlendirildi.

İstatistik hesaplarında student's t testi kullanıldı. Korelasyon hesabı yapıldı.

BULGULAR

Tip 2 DM'lu hastaların serum Mg⁺⁺ düzeyleri (0.85±0.16 mg/dl), kontrol grubunun serum Mg⁺⁺ düzeylerine (0.90±0.14 mg/dl) göre daha düşük olmakla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

Tip 2 DM'lu hastaların serum Mg⁺⁺ düzeyleri ile eritrosit içi Mg⁺⁺ düzeyleri arasında korelasyon tesbit edilemedi (r=0.3, p>0.005).

Eritrosit içi Mg'u normal ve düşük olan grupların idrar Mg⁺⁺'ları karşılaştırıldığı zaman, eritrosit içi Mg'u düşük olan grubun idrar Mg'u (3.6±2.3 mmol/gün), eritrosit içi Mg'u normal olan gruba göre (2.93±1.47 mmol/gün) daha artmış olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

İdrar Mg'u normal ve düşük olan grupların GFR'nin göstergesi olarak kreatinin klirensleri karşılaştırıldığı zaman, idrar Mg'u düşük olan grubun kreatinin klirensi 47±16 ml/dk, idrar Mg'u normal olan grubun ise 59±18 ml/dk bulundu. Her iki grup arasında kreatinin klirensleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

HbA_{1C}'si normal ve yüksek olan grubun eritrosit içi Mg'ları karşılaştırıldığı zaman, HbA_{1C}'si normal olan grubun eritrosit içi Mg'u 4.0±2, HbA_{1C}'si yüksek olan grubun eritrosit içi Mg'u ise 5.1±1.9 ile daha yüksek bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Çalışmamızda serum Mg'u düşük 2 vaka, eritrosit içi Mg'u düşük 5 vaka tesbit edildi. İdrar Mg'u yüksek vaka sayısı ise 4 idi. Bu 4 vakanın 3'ü kötü metabolik kontrollü, poliürik, kreatinin klirensleri ise normal vakalardı. 4. vakanın ise kreatinin klirensi normal, metabolik kontrolü iyi, eritrosit içi ve serum Mg'u normaldi.

Eritrosit içi Mg⁺⁺u düşük olan 5 vakanın, 4'ünde idrarla atılan Mg⁺⁺ düşüktü.

Eritrosit içi Mg'u düşük olan 5 vakanın özellikleri:

Yaş	Cins	Süre (yıl)	HbA _{1C} (%4-6.4)	Serum Mg ⁺⁺ (0.7-1.5 mg/dl)	Eritrosit içi Mg ⁺⁺ (3.4-5.4 mg/dl)	İdrar Mg ⁺⁺ (3.5 mmol/gün)	Kreatinin klirens (ml/dk)	İdrar miktarı
51	K	8	8	0.65	1.9	7.04	72	3310
45	K	10	6.25	0.73	2	—	32.3	1200
60	K	yeni	5.46	0.73	1.66	2.2	67	1280
63	E	10	5.62	0.93	3.3	2.6	58.4	2000
68	E	4	14.8	0.77	1.96	2.77	15.8	1460

TARTIŞMA

Tip 2 DM'lu hastaların serum Mg⁺⁺u, kontrol grubunun Mg'una göre düşük olmakla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlılık bulamamamız 1992'de Garland'ın çalışması ile uyumlu olmakla birlikte, DM'lu hastalarda belirgin hipomagnezemi saptayan pek çok çalışma ile ise uyumsuzdu (4, 6, 7, 8, 9, 10).

Tip 2 DM'lu hastalarımızda serum Mg'u ile eritrosit içi Mg arasında bağlantı bulamamamız yine 1992'de Garland'ın yaptığı çalışma ile uyumluydu. Garland çalışmasında diabetik farelerde insandaki gibi gliseminin derecesi ile Mg düzeyleri arasında ters orantılı bir ilişki tespit etmiş, ancak iyonun intrasellüler seviyesi ile serum Mg⁺⁺ seviyesi arasında sürekli bir ilişki tesbit edememiştir (6).

Bu sonuç Resnick'in 1993'de yaptığı çalışma ile ise uyumsuzdu. Resnick çalışmasında tip 2 DM'da serum Mg⁺⁺unun azaldığını tesbit etmiş, serum Mg⁺⁺u ile, eritrosit içi Mg⁺⁺ arasında belirgin bir ilişki saptamış. Hem intrasellüler, hem de ekstrasellüler Mg eksikliğinin orta derecede kontrollü diabetikler için karakteristik olduğunu ve bunun CV mortalitenin artışında predispozan olacağını ifade etmiştir (4).

Çalışmamızda eritrosit içi Mg⁺⁺ normal ve düşük olan hastalarımızda, idrar Mg⁺⁺una bakarak, hipomagnezemde renal itrahin rolünün ne olduğunu tesbit etmeye çalıştık. Ancak anlamlı sonuç elde edemedik. Garland 1992'de yaptığı çalışmada diabetik hipomagnezeminin gelişmesinde alım eksikliği, GIS'den yetersiz emilim, vücut boşluklarında dağılım ve renal itrahin rolünü ifade etmektedir (6).

Eritrosit içi Mg'u düşük olan 5 hastamızdan 4'ünün idrar Mg'unun da düşük olması nedeni ile bu vakalardaki hipomagnezeminin renal kayıptan çok alım eksikliğine bağlı olduğunu düşündük. 1992'de Golditz diyet ile klinik DM riskini araştırmış, K⁺, Ca⁺⁺ ve Mg'un fazla alınması ile klinik DM riski arasında ters ilişki tesbit etmiştir (12).

DM'da idrarla Mg⁺⁺ atılımının artışı 2 nedene bağlanmaktadır. DM'da ilk dönemdeki GFR artışı ve osmotik diürezle birlikte spesifik renal tübüler defekt (6).

Biz idrarda Mg⁺⁺ atılımının artışında GFR artışının rolünü değerlendirmek için kreatinin klirenslere baktık. İdrar Mg⁺⁺u artmış 4 vakamız vardı. Bunların dördünün de kreatinin klirensleri normaldi.

4 vakadan 3'ünün kötü metabolik kontrollü ve poliürik hastalar olması nedeni ile bu vakalardaki idrarla Mg⁺⁺ atılımının artışı osmotik diürece bağlı olduğu kanısındayız. Diğer vakanın ise idrar miktarı normal, metabolik kontrolü iyi, ancak 24 saatlik idrarda Mg⁺⁺ oranı artmıştı. Eritrosit içi ve serum Mg⁺⁺larının da normal olması nedeni ile idrarda Mg atılımının artışı spesifik renal tübüler defekte bağlanabilir.

HbA_{1C}'si normal ve yüksek olan grubun eritrosit içi Mg'larını karşılaştırdığımızda, diabetin metabolik kontrolü ile eritrosit içi Mg arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Bu Rohn'un 1993'de, Schreck'in 1992'de yaptığı, diabetin metabolik kontrolü ile hipomagnezemi ilişkisi gösterilemeyen çalışmalarla uyumluydu (9, 13). Sırvastava ise 1993'de yaptığı çalışmada metabolik kontrol iyileştirildiğinde hipomagnezemde düzelme saptamıştır (14).

SONUÇLAR

Hipomagnezemi saptamada serum Mg'u normal olsa da, eritrosit içi Mg ölçümü yararlı olacaktır.

Hipomagnezemi saptadığımız hastalarda idrarla Mg atılımının azalmış olması Mg alım eksikliğini, idrarla Mg atılımının artmış olması ise GFR artışı veya GFR normal, metabolik kontrolü olan vakalarda osmotik diürece bağlı olduğunu düşündürmektedir.

İdrarla Mg⁺⁺ atılımı azalmış vakalarda Mg'dan zengin gıdalarla beslenme, idrarla Mg⁺⁺ atılımı artmış vakalarda ise iyi metabolik kontrol ile GFR'yi ve osmotik diürece azaltmak yararlı olacaktır.

24 saatlik idrarla atılan Mg⁺⁺ seviyesinin hipomagnezeminin alım eksikliği veya diabetik durumla bağlantısı hakkında fikir vermesi, tedavi planımızda Mg'un yerine konması veya diabetin metabolik durumunun iyileştirilmesini seçmede yol gösterici olacaktır kanındayız.

KAYNAKLAR

- 1 Wyngaarden JB, Smith LH, MD, Bennett JC, M.d.: Disorders of magnesium metabolism. Cecil Textbook of Medicine, 19th edition, Saunders Company, Philadelphia, 1992, 1138-1139.
- 2 Schnack C, Baver I, Pregant P, et al.: Hypomagnesaemia in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus is not corrected by improvement of long term metabolic control. Diabetologia, 35: 77-9, 1992.
- 3 Nadler JL, Malayan S, Luong H, et al.: Intracellular free magnesium deficiency plays a key role in increased platelet reactivity in type II diabetes mellitus. Diabetes Care, 15: 835-841, 1992.
- 4 Resnick LM, Altura BT, Gupta RK, et al.: Intracellular and extracellular magnesium depletion in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. Diabetologia, 36: 767-770, 1993.
- 5 Corica F, Allegra A, Giacobbe MS, Ceruso D: The role of magnesium in glucose homeostasis. Clin Ter, 143: 45-55, 1993.
- 6 Garland AO: New experimental data on the relationship between diabetes mellitus and magnesium. Magnes-Res. 5: 193-202, 1992.
- 7 Baker DE, Campbell RK.: Vitamin and mineral supplementation in patients with diabetes mellitus. Diabetes-Educ. 18: 420-427, 1992.
- 8 Rude RK.: Magnesium deficiency and diabetes mellitus: Causes and effects. Postgrad-Med. 92: 217-9, 222-4, 1992.
- 9 Schneck-C, Baver-I, Pregant-P, et al.: Hypomagnesaemia in type 2 non-insulin dependent: diabetes mellitus is not corrected by improvement of long-term metabolic control. Diabetologia. 35: 77-79, 1992.
- 10 Campell-RK, Nadler-J: Magnesium deficiency and diabetes. Diabetes-Educ. 18: 17-19, 1992.
- 11 Corica-F, Allegra-A, Giacobbe-MS, Ceruso-D: The role of magnesium in glucose homeostasis: therapeutic implications. Clin-Ter. 143: 45-55, 1993.
- 12 Golditz-GA, Manson-JB, Stampfer-M, et al.: Diet and risk of clinical diabetes in women. Am-J-Clin-Nutr. 55: 1018-1023, 1992.
- 13 Rohn RD, Pleban P, Jenks-LL.: Magnesium, zinc and copper in plasma and blood cellular components in children with IDDM. Clin-Chim-Acta. 215: 21-8, 1993.
- 14 Srivastava-VK, Chauhan AK, Lahim VL.: The significance of serum magnesium in diabetes mellitus. Indian-J-Med-Sci. 47: 119-23, 1993.