

Tip 2 Diabetes Mellitus'da Hipomagnezemi: Oral Magnezyum Takviyesinin Etkileri

*Hypomagnesemia in type 2 Diabetes Mellitus:
Effect of an Oral Magnesium Supplementation*

Sema Karul SEBER, Deniz ŞAHİN, Fatma ÇALKA, Oğuz ÇOŞANSU
Yüksel YILMAZ, Hikmet YURTSEVER

Şişli Etfal Hastanesi, 2. Dahiliye Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızın amacı, Tip 2 Diabetes Mellitus ve hipomagnezemi arasındaki ilişkiyi ve aynı zamanda uzun süreli Mg tedavisinin (625 mg/gün), serum Mg seviyeleri, metabolik kontrol, plazma lipidleri ve kronik komplikasyonlara etkisini araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD: Bu çalışmaya 21 tip 2 diabetik ve 10 kontrol vakası alındı. Tip 2 diabetik ve 10 kontrol vakasında plazma Mg⁺⁺ seviyelerine bakıldı. Aynı zamanda, tip 2 diabetik hastalarda HbA1C, üre, keratinin, kolesterol, trigliserid, HDL-C seviyelerine bakıldı.

Hipomagnezemili 4 diabetik hasta oral Mg (625 mg/gün) ile tedavi edildiler. HbA1C seviyeleri, plazma lipidleri ve serum Mg konsantrasyonu Mg tedavisinden 2 ay sonra ölçüldü.

BULGULAR: Tip 2 diabetik hastalarda, serum Mg konsantrasyonları, normallerden belirgin olarak daha düşüktü. Serum Mg seviyeleri ve metabolik kontrol, diabetin süresi, kronik komplikasyonlar arasında ilişki yoktu.

SONUÇLAR: Tip 2 diabetik hastalarda düşük Mg seviyeleri metabolik kontrolün derecesi, diabetin süresi ve kronik komplikasyonlar arasında korelasyon yoktu. Aynı zamanda serum Mg seviyeleri oral Mg takviyesi ile arttı. İlaveten, trigliseridler ve kolesterol seviyeleri üzerine pozitif etki tesbit edildi. Metabolik kontrolde iyileşme yoktu.

Özet olarak, oral Mg tedavisi, minimum 3 aylık tedavi periyodundan sonra, tip 2 diabetik hastalarda hipomagnezemi düzeltir. Bu gözlem kardiyovasküler risk yüksek hastalar için önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER: Tip 2 Diabetes Mellitus, Hipomagnezemi, Mg takviyesi, plazma lipidleri, kronik komplikasyonlar.

SUMMARY

OBJECTIVE: The aim of our study was to investigate the potential link between type 2 Diabetes Mellitus and hypomagnesemia and also the influence of a long term oral Mg therapy (625 mg/day) on serum magnesium levels, metabolic control, plasma lipids and chronic complications.

STUDY DESIGN: 21 type 2 diabetic patients and 10 control patients were included in this study. We studied plasma Mg⁺⁺ levels in 21 type 2 diabetic and 10 control patients. We also studied HbA1C, urea, creatinin, cholesterol, tryliceride, HDL-C levels in type 2 diabetic patients.

4 diabetic patients with hypomagnesemia were treated with oral Mg supplementation (625 mg/day). HbA1C levels, plasma lipids and concentrations of Mg in serum were determined after two months of Mg supplementation.

RESULTS: In type 2 diabetic patients, serum Mg concentrations were significantly lower than in normals.

There were no relations, serum Mg levels and metabolic control, duration of DM, chronic complications.

CONCLUSIONS: Low serum Mg level in type 2 diabetic patients, were not correlated with degree of metabolic control, duration of diabetes and chronic complications. Also serum Mg levels were increased with an oral Mg supplementation magnesium, triglycerids and cholesterol levels was noted. Metabolic control was not further improved.

In summary, oral Mg therapy corrects hypomagnesemia in type 2 diabetic patients after a minimum treatment period of 3 month. These observations might be important for patients at increased cardiovascular risk.

KEY WORDS: Type 2 Diabetes Mellitus, Hypomagnesemia, Mg supplementation, plasma lipids, chronic complications.

Yazışma Adresi:

Dr. Sema Karul Seber
Şişli Etfal Hastanesi, 2. Dahiliye Kliniği

GİRİŞ

Son yıllarda Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) ve Magnezyum (Mg⁺⁺) arasındaki ilişkiyi araştıran bir çok araştırma yapıldı. Bu araştırmaların çoğunda Tip 2 DM'lu hastalarda serum Mg⁺⁺ düzeyinin normal popülasyona oranla daha düşük olduğu bulundu (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

DM'da hipomagnezemi gelişiminde 2 mekanizma üzerinde duruluyor:

1) 1993 yılında Washington Üniversitesinde Campbell ve White tarafından (7) ve 1994 yılında New York Medical Center'da Barbagall (8) ve Resnich (9) tarafından öne sürüldüğü gibi glukozun doz ve zaman bağlantılı olarak intrasellüler Ca^{++} düzeyini artırdığı, intrasellüler serbet Mg^{++} ve pH'yı düşürdüğü fikridir.

2) Diabetiklerde Mg'un artmış renal itrahi. Bunun da DM'da ilk dönemdeki GFR artışı ve bilinmeyen spesifik renal tubuler Mg defekti olmak üzere 2 mekanizmayla gelişebileceği düşünülmektedir (7, 10).

Magnezyum bir çok enzimin kofaktörü olarak bütün hücrelerde bulunur (2, 11, 12). Magnezyum insülin etkisi için çok önemli bir faktördür (13, 14) ve eksikliği insülin direnci ile sonuçlanır (1, 9, 15).

Hipomagnezemi ile diabetik komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, komplikasyonların gelişiminde özellikle 3 mekanizma üzerinde durulmaktadır.

1) Hiperglisemi etkisi ile oluşan intrasellüler Mg^{++} ve pH'in azalması (8, 9, 15, 17),

2) Mg'un inositol transport hızında azalmaya yol açarak intrasellüler inositol düzeyinde azalmaya yol açması (5),

3) Hipomagnezemide, trombositlerin TxA_2 aktivitesine verdiği cevapta artmadır (3).

Bu çalışmayı tip 2 DM'lularda hipomagnezemi araştırmak, diabet süresinin Mg^{++} düzeyleri üzerine etkisi olup olmadığını, Mg düzeyleri ile diabetin metabolik kontrolü arasında ilişki olup olmadığını incelemek, hipomagnezeminin diabetin kronik komplikasyonlarının (retinopati, nöropati, nefropati, kardiovasküler) gelişimindeki rolünü saptamak ve Mg'u yerine koyma tedavisinin diabetik kontrol ve lipid profili üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yaptık.

MATERYAL VE METOD

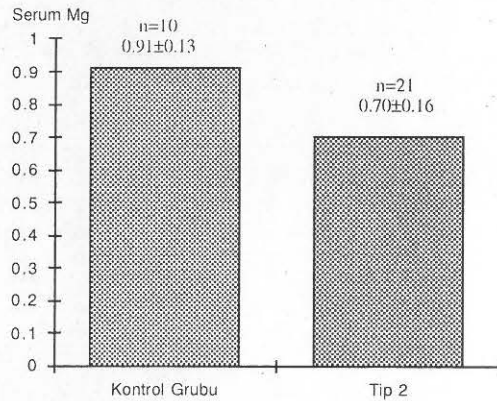
Çalışmamıza yaşları 36-81 arasında değişen 4 erkek, 17 kadın, toplam 21 tip 2 DM'lu hasta alındı. Kontrol grubu olarak ise yaşları 26-81 arasında değişen, klinik ve laboratuvar incelemelerinde tip 2 DM tesbit edilmeyen 6 erkek, 4 kadın toplam 10 kişi seçildi. Bu hastalarda hipo veya hipermagnezemi yapacak ilave

bir patoloji yoktu. Hastaların serumunda Mg^{++} , HbA_{1C} , üre, kreatinin, kolestrol, trigliserid bakıldı. Nöropati, nörolojik muayene ve EMG değerlendirilmesi ile Nefropati kan üre, kreatinin, elektrolitler ve idrarda protein ile, retinopati gözdibi muayenesi ile değerlendirildi. Kardiovasküler komplikasyonlar için EKG, TA takibi, lipid profillerine bakıldı.

Biz önce kontrol grubundaki hastalarla, tip 2 DM'lu hastalardaki Mg düzeylerini, daha sonra diabetik hastaları diabet süresine göre 4 gruba ayırarak (0-5, 5-10, 10-15, >15 yıl) diabet süresi ile Mg ilişkisini karşılaştırdık. Ayrıca HbA_{1C} 'si yüksek ve normal hastalardaki Mg düzeylerini, nöropati, nefropati, retinopati, iskemi ve hipertansiyonu olan ve olmayan gruplardaki Mg düzeylerini karşılaştırdık. Sonuçları student's t testi ile değerlendirdik. Hipomagnezemi olup, 625 mg/gün dozunda Mg tedavisi sonrası Mg, HbA_{1C} , kronik komplikasyonlar ve lipid profilindeki değişimleri değerlendirdik.

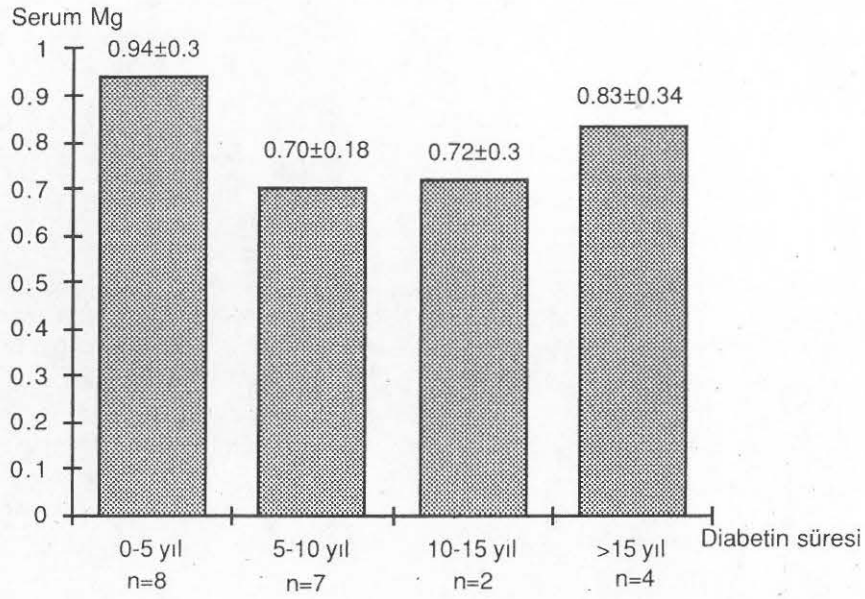
BULGULAR

Tip 2 DM'lu hastaların Mg düzeyleri (0.70 ± 0.13) ilere derecede anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.01$) (Şekil 1).



Şekil 1: Tip 2 DM'lu hasta grubunun Mg düzeyi, kontrol grubunun Mg düzeyinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.01$)

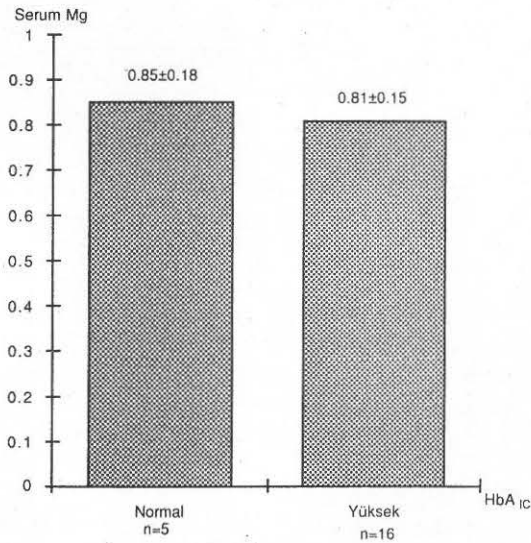
Diabetin süresine göre hastalar 5'er yıllık 4 gruba ayrıldı (0-5 yıl, n=8, $Mg=0.94 \pm 0.3$) (5-10 yıl, n=7, 0.70 ± 0.18) (10-15 yıl, n=2, 0.72 ± 0.3) (>15 yıl, n=4, 0.83 ± 0.34). Diabetin süresi ile Mg arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Şekil 2).



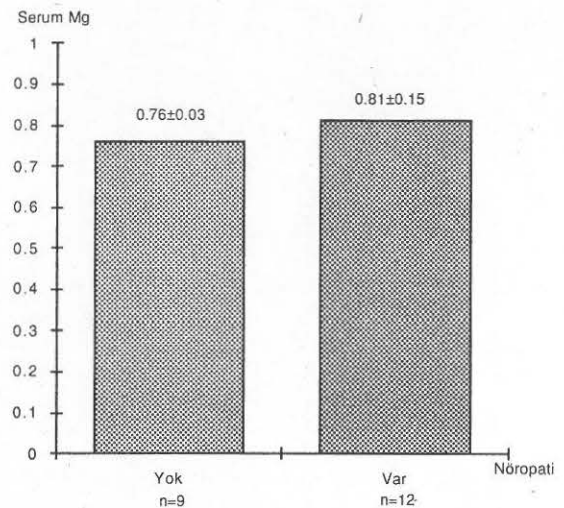
Şekil 2: Diabetes süresi ile Mg ilişkisi

HbA_{1C}'si normal olan grubun Mg seviyesi ile (0.85±0.18), HbA_{1C}'si yüksek olan grubun Mg düzeyleri (0.81±0.15) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p \geq 0.05$) (Şekil 3).

Nöropatisi olan 12 vakanın Mg düzeyleri (0.80±0.02), nöropatisi olmayan 9 vakanın Mg düzeylerinden (0.76±0.03) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 4).

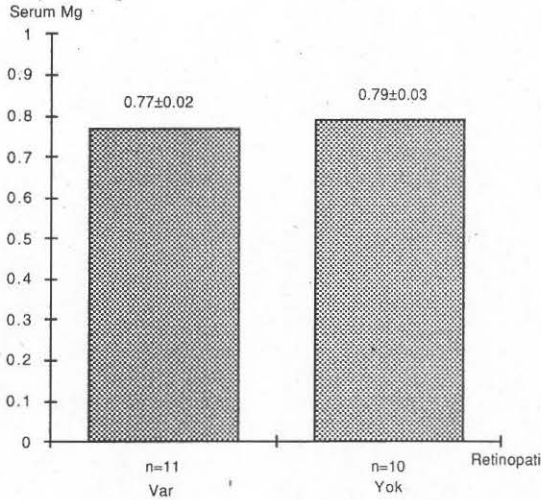


Şekil 3: HbA_{1C} ve Mg ilişkisi



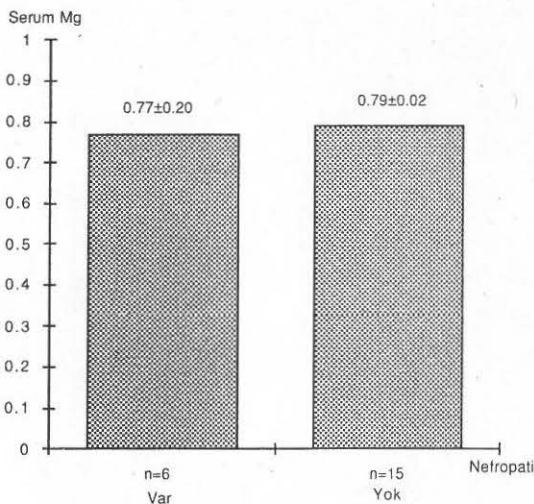
Şekil 4: Nöropati, Mg ilişkisi

Retinopatisi olan 11 vakanın Mg düzeyleri (0.77 ± 0.02) ile, retinopatisi olmayan 10 vakanın Mg düzeyleri (0.79 ± 0.03) arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$) (Şekil 5).



Şekil 5: Retinopati, Mg ilişkisi

Nefropatisi olan 6 vakanın Mg düzeyleri ile (0.77 ± 0.20), nefropatisi olmayan 15 vakanın Mg düzeyleri (0.79 ± 0.02) arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Şekil 6).



Şekil 6: Nefropati, Mg ilişkisi

Hipertansiyonu olan 8 vakanın Mg düzeyleri ile (0.78 ± 0.09), hipertansiyonu olmayan 13 vakanın Mg düzeyleri (0.73 ± 0.20) arasında anlamlı fark saptanmadı.

21 Tip 2 DM'li hastadan hipomagnezemi saptanan 4 hastaya 2 aylık Mg replasman tedavisi sonrası, hastaların serum Mg düzeyleri normale geldi. HbA1C düzeylerinde sadece 1 vakada düşme, diğer 3 vakada ise yükselme saptandı. Hipomagnezemili vakaların hiçbirinde tedavi öncesi ve sonrası nefropati tesbit edilmedi. Nöropati 2, retinopati 1, İSKH 2 vakada mevcuttu. Mg replasman tedavisi sonrası diabetin kronik komplikasyonlarında değişiklik saptanmadı. Mg replasman tedavisi sonrası 4 vakadan sadece 1 tanesinde trigliserid ve kolesterol seviyeleri yükselirken, diğer 3 vakada ise düşme saptandı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda Tip 2 DM'li hasta grubunda, kontrol grubuna göre serum Mg'ünü anlamlı olarak düşük bulmamız son yıllarda yapılmış pek çok çalışma ile uyumluydu (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Diabetin süresi ile hipomagnezemi arasında ilişki bulamadık. 1992'de Garland ve arkadaşları ise çalışmalarında diabet süresi ile hipomagnezemi arasında ilişki tesbit etmişlerdir (3).

Çalışmamızda HbA_{1C}'yi diabetin metabolik kontrolünün göstergesi olarak kullandık ve diabetin metabolik kontrolü ile serum Mg seviyeleri arasında ilişki bulamadık, 1992'de Schnach ve arkadaşlarının tip 2 diabetiklerinde diabetin metabolik kontrolünün iyi yapılmasının, plazma Mg seviyelerinde değişiklik yapmadığını gösterdikleri çalışma (1) ve Elibl ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptıkları çalışmada 3 aylık Mg replasman tedavisinin hipomagnezemi düzelttiği, fakat metabolik kontrolde ileri iyileşme sağlanmadığını göstermeleri (11) ile uyumluydu.

1992'de Rude ve arkadaşları ise oral Mg verilmesinin diabetin gidişini düzeltebileceğini (4), 1993'de Corica ve arkadaşları ise diyetle Mg verilmesinin insülin ihtiyacını azaltarak metabolik kontrolü olumlu etkileyebileceğini ileri sürmüşlerdir (2).

Çalışmamızda, diabetin kronik komplikasyonları (mikrovasküler=nöropati, retinopati, nefropati ve makrovasküler=iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon) ile hipomagnezemi arasında ilişki tesbit edemedik.

Nöropatisi olan grupta Mg düzeylerinin daha yüksek olmasına açıklama getiremedik. Diabetik nöropati bu grup metabolik kontrolün kötü olması ile bağlantılıydı.

1992'de Grafton ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma inozitol transportunun kinetiklerinin analizinde, inozitolün fizyolojik konsantrasyonlarında, diabetik hastalarda oluşan Mg konsantrasyonlarında düşmenin, inozitol transport hızında 1.5-2 kat azalma ile sonuçlanacağını gösterdiler ve hücre içi inozitol azalması ve inozitol transport hızında azalmanın diabet komplikasyonlarına yol açabileceğini savundular (5).

1992'de Garland ve arkadaşları diabetiklerde kardiovasküler problemler, retinopati ile Mg eksikliği arasında ilişki olduğunu (3), 1993'de White ve arkadaşları hipomagnezeminin retinopati gelişimi, hipertansiyon, anormal trombosit fonksiyonu üzerine etkisi olduğunu gösterdiler (7). Fakat gelişmekte olan retinopati üzerine Mg'u yerine koyma tedavisinin etkisini belirleyemediler. Trombosit agregasyonuna etkisi nedeni ile Mg verilmesinin vasküler hastalık insidensini düşüreceğini ileri sürdüler.

1993'de Resnick ve arkadaşları diabetiklerde hipomagnezeminin sık olmasının aşırı kardiovasküler morbiditeyi predispoze edebileceğini düşündüler (20).

Yine 1993'de Resnick ve arkadaşları Sendrom X'de hücre içi serbest Ca⁺⁺ artması, serbest Mg'un düşmesi ve intrasellüler pH'ın düşmesi hiperinsülinemi, insülin direnci, esansiyel hipertansiyon ve NIDDM birlikteliği nedeni ile generalize kardiovasküler metabolik hastalık denmesinin daha doğru olacağını söylemişlerdir (9).

1993'de Corica ve arkadaşları diabetik durum, vücut Mg içeriği ve kompartmanlara dağılımında belirgin bir değişiklik getirecek ve diyetle Mg desteğinin metabolik kontrolde istenilen iyileşme, insülin ihtiyacında azalma ve geç diabetik komplikasyonların ilerlemesini durdurucu etki yapacaktır savını ileri sürdüler (2).

1994'de Barbagello ve arkadaşları hipergliseminin hücrel iyonik sonuçlarla hipertansiyon riskini ve kardiovasküler hastalık riskini NIDDM'li hastalarda arttıracığını gösteren çalışmalar yapmışlardır (8).

Çalışmamızda 2 aylık Mg replasman tedavisi sonrası serum Mg'u normale dönerken, diabetin metabolik kontrolünde iyileşme olmaması ve diabetin geç

komplikasyonlarında değişiklik bulunmaması, sadece trigliserid ve kolesterol düzeylerinde düşme saptanması 1993'te Eibl ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumluydu. Eibl ve arkadaşları 3 aylık oral Mg (730 mg/gün) tedavisinin, serum Mg seviyesini belirgin yükselttiğini, plazma trigliserid düzeyine düşürücü etkisi olduğunu, metabolik kontrolde ise daha fazla iyileşme sağlamadığını gösterdiler ve minimum 3 aylık oral Mg tedavisi sonrası tip 2 diabetiklerde hipomagnezeminin düzeleceğini ve bunun artan kardiyak risk altındaki hastalar için önemli olduğunu ileri sürdüler (11).

Hayvan deneyleri lipid metabolizmasında etkili olan lesitin kolesterol açıl transferaz ve lipoprotein lipaz enzimlerinin önemli bir kofaktörü olan Mg eksikliğinin bu 2 enzimde plazma etkinliğini azalttığını göstermişlerdir (20). Bu durum ateroskleroza yatkınlığı arttıracaktır. Ayrıca Mg'un İSKH olanlarda HDL-kolesterolün, LDL ve VLDL-kolesterolde oranını arttırdığının gösterilmesi, ateroskleroza önleyici bir etkisi olabileceği görüşüne destek sağlamaktadır (11, 12).

SONUÇ

Tip 2 DM'lu hastalarda hipomagnezemi sık rastlanılan bir elektrolit bozukluğudur. Hipomagnezeminin diabetin metabolik kontrolü ve mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nöropati, nefropati) üzerine etkisi belirgin değildir ve uzun süreli Mg replasman tedavisi ile hipomagnezeminin giderilmesinin diabetin spesifik komplikasyonlarının ilerlemesini önlemedeki katkısı için daha uzun süreli takiplere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda da gösterdiğimiz gibi magnezyumun lipid metabolizması üzerine olan olumlu etkisinin tip 2 diabetiklerde artan kardiovasküler hastalık riskini azaltmaktaki rolünün üstünde önemle durulması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1 Schnack C; Baver I; Pregant P, et al.: Hypomagnesaemia in type diabetes mellitus is not corrected by improvement of long-term metabolic control. *Diabetologia*, 35: 77-9, 1992.
- 2 Coriga F, Allegra A, Giacobbe MS, Ceruso D.: The role of magnesium in glucose homeostasis: therapeutic implications. *Clin Ter*, 143: 45-55, 1993.
- 3 Garland AO.: New experimental data on the relationship between diabetes mellitus and magnesium. *Magnes-Res*, 5: 193-202, 1992.
- 4 Rude-RK.: Magnesium deficiency and diabetes mellitus: Causes and effects. *Postgrad-Med.*, 92: 217-9, 222-4, 1992.
- 5 Grafton-G, Bunce-CM, Sheppard-MC, et al.: Effect of Mg 2 + on Na(+) - dependent inositol transport. Role for Mg 2 + in etiology of diabetic complications. *Diabetes*, 41: 35-9, 1992.
- 6 Resnick-LM, Altura-BT, Gupta-RK, et al.: Intracellular and extracellular magnesium depletion in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 36: 767-70, 1993.
- 7 White-JR, Champbell-RK.: Magnesium and diabetes: a review. *Ann-Pharmacother*, 27: 775-80, 1993.
- 8 Barbagallo-M, Resnick-LM.: The role of glucose in diabetic hypertension: effects on intracellular cation metabolism. *Am-J-Med-Sci*, 307: 660-5, 1994.
- 9 Resnick-LM.: Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of "sendrom X". *Am-J-Hypertens.*, 6: 1239-1349, 1993.
- 10 Subton-RA, Domrongk it chaiporn-S.: Abnormal renal magnesium handling. *Miner. Electrolyte-Metab*, 19: 232-40, 1993.
- 11 Elibl N, Festa A, Schnack C, et al.: Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus: Effect of an oral magnesium supplementation (abs). *Abstracts Book 29th meeting EASD 93: A179-685*, 1993.
- 12 Rasmussen HS- Aurup P, Goldstein K: Influence of magnesium substitution therapy on blood lipid composition in patients with ischemic heart disease: a double blind placebo controlled study. *Arch. Intern-Med.*, 149: 1050-1053, 1989.
- 13 Moles KW, Mc Mullen JK.: Insulin resistance and hypomagnesemia: a case report. *Br. Med. J.*, 285: 262, 1982.
- 14 Paolisso G, Sgambato S, Gambardella A, et al.: Improved insulin response and action by chronic magnesium administration in aged NIDDM subject. *Diabetes Care*, 12: 265-267, 1989.
- 15 Resnick-LM.: Cellular ions in hypertension, insulin resistance, obesity, and diabetes: a unifying theme. *J-Am-Soc-Nephrol.*, 3: 578-85, 1992.
- 16 Resnick-LM, Barbagallo-M, Gupta-RK, Laragh JH.: Ionic basis of hypertension in diabetes mellitus. Role of hyperglycemia. *Am-J-Hypertens.*, 6: 413-7, 1993.
- 17 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: 835-41, 1992.
- 18 Srivastava-VK, Chauhan-AK, Lahiri-VL.: The significance of serum magnesium in diabetes mellitus. *Indian-J-Med-Sci*. 47: 119-23, 1993.
- 19 Resnick-LM, Atura-BT, Gupta-RK, et al.: Intracellular and extracellular magnesium depletion in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 36: 767-70, 1993.
- 20 Gueux E, Rayssiguier Y, Piot MC, Alcindor L.: Reduction of plasma lecithin cholesterol acyltransferase activity by acute magnesium deficiency in therat. *J. Nutr.*, 114: 1479-1483, 1984.