



Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında HbA1c ile Serum Magnezyum Düzeylerinin Karşılaştırılması

Relationship Between HbA1c and Serum Magnesium Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Senan Arslan, Halil İbrahim Erdoğan, Eray Atalay

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kars, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The study aimed to investigate the relationship between serum magnesium levels and serum glucose regulation in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients.

Material and Method: 152 subjects with known T2DM and 57 individuals with no known T2DM history who were applicants to the Internal Medicine Polyclinic of the Kafkas University Medical Faculty Hospital were included in the study. The patient group was classified as having <6.5% or ≥6.5% HbA1c levels and <1.6 or ≥1.6 (mg/dl) Mg levels.

Results: A significant negative correlation was detected between Mg levels and HbA1c levels ($r=-0.391$, $r^2=0.153$, $p<0.001$). Similarly; Mg, HbA1c, HDL, Triglyceride, Total Cholesterol, Fasting Insulin, Fasting Glucose, HOMA-IR levels were significantly different in patients compared to the control group ($p<0.05$). In addition, no significant difference was found between the levels of Vitamin D, HDL, LDL, Triglyceride, Total Cholesterol, Calcium, Phosphorus and Fasting insulin in the analysis of the groups in which the patients were divided into HbA1c <6.5% and HbA1c ≥6.5%. ($P>0.05$). The difference was statistically significant when comparing Mg (<0.001), HOMA-IR (0.039) and fasting glucose levels (<0.001) among these groups.

Conclusion: Serum Mg levels in T2DM patients were lower than in healthy control subjects. Also, lower Mg levels were found in T2DM patients in whom blood glucose regulation was not achieved. These findings demonstrate the importance of monitoring magnesium levels and working on treatment strategies in diabetic patients in order to overcome the vicious cycle between T2DM and Mg deficiency.

Key words: diabetes mellitus; hypomagnesemia; HbA1c

ÖZET

Amaç: Çalışmada tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) hastalarında serum magnezyum (Mg) düzeyleri ile serum glikoz regülasyonu arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışma Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi iç hastalıkları polikliniklerine başvuran 152 T2DM hastası ve 57 DM

olmayan kişi alındı. Hasta grubu HbA1c düzeyine göre <6,5 ve ≥6,5 olanlar olarak, Mg'a göre ise <1,6 ve ≥1,6 (mg/dl) olarak gruplandırıldı.

Bulgular: Mg düzeyleri ile HbA1c düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=-0,391$, $r^2=0,153$, $p<0,001$). Benzer şekilde; Mg, HbA1c, HDL, trigliserid, total kolesterol, açlık İnsülin, açlık Glikozu ve HOMA-IR düzeyleri kontrol grubuna göre T2DM hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca, hastaların HbA1c <6,5 ve HbA1c ≥6,5 grupları arasında Vitamin D, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol, kalsiyum, fosfor, açlık İnsülin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu gruplar arasındaki Mg ($<0,001$), HOMA-IR (0,039) ve açlık glikozu düzeyleri ($<0,001$) kıyaslandığında ise fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sonuç: T2DM hastalarında serum Mg seviyesi sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşüktür. Ayrıca, glikoz regülasyonu bozuk T2DM hastalarında daha düşük Mg seviyeleri saptanmıştır. Bu bulgular, T2DM ile Mg eksikliği arasındaki kısır döngüyü kırabilmek için diyabetik hastalarda Mg düzeyi izlemenin ve tedavi stratejileri üzerine çalışmanın önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: diyabetes mellitus; hipomagnezemi; HbA1c

Giriş

Dünya genelinde 300 milyondan fazla insanı etkileyen ve giderek 600 milyona ulaşması beklenen tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), komplikasyonları nedeni ile önemli bir sağlık sorunudur. T2DM insülin eksikliği ve/veya direnci ile ortaya çıkmaktadır^{1,2}. Magnezyum iyonu (Mg) birçok fizyolojik süreçte, 300'den fazla enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak bulunan eser elementlerden biridir³.

T2DM'de hipomagnezemi prevalansı %14–48 arasında değişirken, sağlıklılarda %2,5–15 arasındadır⁴.

İletişim/Contact: Halil İbrahim Erdoğan, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kars, Türkiye • Tel: 0532 256 70 80 • E-mail: halil-dr@hotmail.com • Geliş/Received: 29.01.2020 • Kabul/Accepted: 5.05.2020

ORCID: Halil İbrahim Erdoğan, 0000-0001-7755-4931 • Senan Arslan, 0000-0001-9170-6727 • Eray Atalay, 0000-0002-9700-7019

Birçok çalışma Mg desteğinin glikoz metabolizması ve insülin duyarlılığı üzerine faydalı etkileri olduğunu göstermiştir⁵. Son zamanlarda T2DM'de Mg'nin rolü vurgulanmaktadır⁶.

Mg kaybı hipomagnezemiye neden olabilir. Genetik ve çevresel faktörler Mg eksikliği etkileyebilir⁷. T2DM'de Mg'nin insülin salınımı, sinyal iletimi ve insülin direnciyle ilgili fonksiyonlarına ilişkin mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir: Mg-ATP yapısına katılan Mg, glikoz metabolizmasında görevli ve fosfat bağlarını kullanan birkaç enzim için kritik bir kofaktör olarak görev almaktadır.

İnsülin sinyal iletiminde protein kinazların otofosforilasyonunda Mg iyonu rol almaktadır. Mg seviyelerinde azalma ile insülin reseptör düzeyinde tirozin kinaz aktivitesi azalarak ve hücre içi Ca seviyeleri artarak insülin sinyalizasyonunda bozulma görülür. Böylece insülin direnci artar.

Metabolik kontrolü kötü olan T2DM hastalarında renal Mg atılımının artması, Mg alımının yetersizliği veya emiliminin azalması hipomagnezemiye tetiklemektedir⁸. Hipomagnezemi, hipergliseminin bir sonucu olmasının yanı sıra, insülin direncinin bir sebebi olarak da ortaya çıkmış ve Mg takviyesinin olumlu etkileri gösterilmiştir^{9,10}.

Bu çalışmada T2DM hastalarında HbA1 c ve Mg düzeyi arasındaki ilişki araştırıldı.

Materyal ve Metot

Bu olgu-kontrol çalışmasına 01.03.2017–10.09.2017 tarihlerinde Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi iç hastalıkları polikliniklerine başvuran ve en az bir yıldır ADA (Amerikan Diyabet Birliği) kriterlerine göre tanısı konmuş ve takip altında olan T2DM tanısı olanlar ve kontrol grubu olarak bilinen hastalık ve düzenli ilaç kullanımı öyküsü olmayan kişiler alındı. Çalışma için Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 01.03.2017 tarih ve 03 numaralı oturumda 80576354–050–99/56 sayılı izin alındı.

Dışlama kriterleri: T2DM dışındaki diyabet tiplerinden birinden tanı almış hastalar, proton pompa inhibitörü, loop ve tiazid grubu diüretikler, mannitol, Mg düşürücü etkisi olan bir ilaç kullanmış olanlar, aktif enfeksiyon varlığı, immunosupresif ilaç kullananlar, İnflamatuvar barsak hastalığı, kollagen doku hastalığı, Hipotiroidi/Hipertiroidi, hipoparatiroidi/hiperparatiroidisi olanlar, Ca ve D vitamini, bisfosfonat, selektif östrojen reseptör modulatorleri, antiepileptik, steroid gibi preparat kullananlar, kemik hastalıkları, cushing

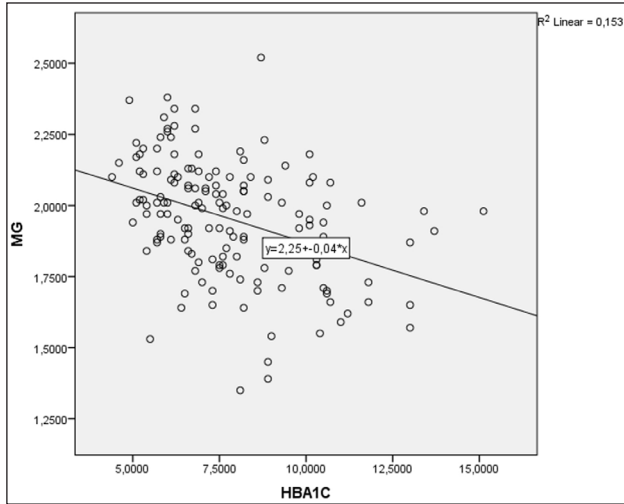
sendromu, karaciğer ve böbrek hastalığı, malinitesi olanlar, malnütrisyon ve malabsorbsiyon durumlarının olması, mineral takviye tabletleri kullanımı olanlar.

Kontrol grubundaki kişilerin seçiminde; herhangi bir ek hastalığı olmaması ve bilinen T2DM tanısı olmaması kriter olarak alındı. HbA1 c, serum Mg, açlık glikozu, HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol, Ca ve fosfor düzeyleri Cobas 6000 C501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) biyokimya analiz cihazı ile tayin edildi. Açlık insülin, D-Vitamini düzeyleri Beckman Coulter DxI 600 analiz cihazı ile tayin edildi. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Quetelet indeksinden yararlanılarak hastanın kilogram birimiyle kilosunun, metre birimiyle boyunun karesine bölünmesi işlemi ile (ağırlık/boy² - kg/m²) hesaplandı.

İstatiksel analizler SPSS 23,0 programı vasıtası ile yapıldı (SPSS Inc. Chicago, IL). Değişkenler normal dağıldığında sırasıyla Shapiro-Wilk testi ve Kolmogorov smirnov testleri, normal dağılmayan değişkenlerde ise *Basıklık* (Kurtosis) ve çarpıklık (Skewness) *değerleri* ile dağılımın normalliği doğrulandı. *Basıklık* ve çarpıklık değerlerinin yorumlanmasında +1,5 ile -1,5 arası değerler normal kabul edildi¹¹. Varyansların eşitliğinin test edilmesinde ise Levene testi uygulandı. Verilerin dağılımının normal olması durumunda parametrik testler kullanıldı. Sayısal değişkenlerde ortalama ($\pm$) standart sapma değerleri, kategorik değişkenlerde yüzde (%) olarak belirtildi. Grup ortalamalarını karşılaştırmalarda; sayısal değişkenler üzerine Independent-Samples T-Testi kategorik değişkenler üzerine ise ki-kare testi uygulandı. Mg ve diğer laboratuvar testleri arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizleri ile değerlendirildi.

Bulgular

Hasta grubunda 152 kişinin yaşları 19–74 arasında olup ortalama yaş 52,84 $\pm$ 9 yıl, kontrol grubundaki toplam 57 kişinin yaşları 18–76 olup ortalama yaş 50,18 $\pm$ 14 yıl arasında değişmekte idi (Tablo 1). Mg düzeyleri ile HbA1 c düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=-0,391$, $r^2=0,153$, $p<0,001$, Şekil 1). Hasta grubu ile kontrol grubu arasında kilo, VKİ, bel ve kalça çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$) (Tablo 1). Bununla beraber HbA1 c $<6,5$ ve HbA1 c $\geq 6,5$ şeklinde ikiye ayrılan hasta grupları arasında ise boy ($p=0,956$), kilo ($p=0,658$), VKİ ($p=0,694$), bel çevresi ($p=0,481$), kalça çevresi ($p=0,057$) açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 2).



Şekil 1. Hasta grubunda HbA1c düzeyine göre Mg seviyelerinin saçılma grafiği ($r=0,391$, $r^2=0,153$, $p<0,001$).

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

		Sayı	Ortalama	p
Yaş	T2DM+	152	52,8	0,189
	T2DM-	57	50,1	
Boy	T2DM+	152	163,4	0,184
	T2DM-	57	165,3	
Kilo	T2DM+	152	85,6	<0,001
	T2DM-	57	69,4	
VKİ	T2DM+	152	32,4	<0,001
	T2DM-	57	25,4	
Bel çevresi	T2DM+	152	106,6	<0,001
	T2DM-	57	83,7	
Kalça çevresi	T2DM+	152	112,5	<0,001
	T2DM-	57	99,4	

VKİ, vücut kitle indeksi.

T2DM hastalarında HbA1c, Mg, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, açlık insülini, açlık glikozu ve HOMA-IR düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 3). Ayrıca T2DM olanların HbA1c <6,5 ve HbA1c ≥6,5 olarak ayrıldığı gruplar arasında yapılan analizde gruplar arasında glikozu, HOMA-IR ve Mg düzeyleri kıyaslandığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$, Tablo 4). Oral antidiyabetik, oral antidiyabetik+insülin kombinasyonu ve tek başına insülin kullanan hastalar ile herhangi bir ilaç kullanmayan kontrol grubunun sayı ve yüzdelerine ait verileri Tablo 5’de ve son olarak bu grupların HbA1c

Tablo 2. HbA1c düzeyine göre T2DM hastalarının demografik özellikleri

		Sayı	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	p
Yaş	HbA1c<6,5	45	52,6	9,4	1,4	0,900
	HbA1c≥6,5	107	52,9	9,0	0,8	
Boy	HbA1c<6,5	45	163,3	8,7	1,3	0,956
	HbA1c≥6,5	107	163,4	10,2	0,9	
Kilo	HbA1c<6,5	45	86,4	14,0	2,0	0,658
	HbA1c≥6,5	107	85,3	14,9	1,4	
VKİ	HbA1c<6,5	45	32,7	6,5	0,9	0,694
	HbA1c≥6,5	107	32,2	6,7	0,6	
Bel çevresi	HbA1c<6,5	45	107,6	11,6	1,7	0,481
	HbA1c≥6,5	107	106,2	11,4	1,1	
Kalça çevresi	HbA1c<6,5	45	115,3	12,3	1,8	0,057
	HbA1c≥6,5	107	111,4	11,2	1,0	

VKİ, vücut kitle indeksi.

Tablo 3. T2DM olan ve olmayan kişilerin biyokimyasal ve hormonal analizlerinin student-T testi analizi sonuçları

		Sayı	Ortalama	p
HbA1C	T2DM+	152	7,8	<0,001
	T2DM-	57	4,8	
Mg	T2DM+	152	1,9	<0,001
	T2DM-	57	2,1	
D Vitamini	T2DM+	152	17,7	0,956
	T2DM-	57	17,6	
LDL	T2DM+	152	117,3	0,028
	T2DM-	57	104,8	
HDL	T2DM+	152	45,1	0,005
	T2DM-	57	50,4	
Trigliserit	T2DM+	152	169,0	0,014
	T2DM-	57	119,7	
Kolesterol	T2DM+	152	196,8	0,011
	T2DM-	57	179,1	
Açlık insülini	T2DM+	152	15,5	0,005
	T2DM-	57	8,9	
Açlık glikozu	T2DM+	152	172,9	<0,001
	T2DM-	57	87,8	
HOMA-IR	T2DM+	152	7,12	0,002
	T2DM-	57	1,9	
Kalsiyum	T2DM+	152	9,5	0,773
	T2DM-	57	9,5	
Fosfor	T2DM+	152	5,1	0,540
	T2DM-	57	3,3	

Tablo 4. HbA1c düzeyine göre T2DM hastalarının biyokimyasal analizlerinin student-T testi sonuçları

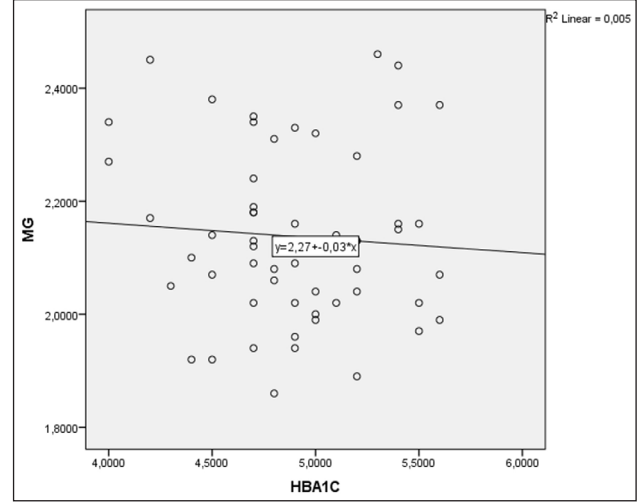
	Hasta grupları	Sayı	Ortalama	p
HbA1C	<6,5	45	5,6	<0,001
	≥6,5	107	8,7	
Mg	HbA1c<6,5	45	2,0	<0,001
	HbA1c≥6,5	107	1,9	
D Vitamini	HbA1c<6,5	45	19,5	0,200
	HbA1c≥6,5	107	17,0	
LDL	HbA1c<6,5	45	122,9	0,209
	HbA1c≥6,5	107	114,9	
HDL	HbA1c<6,5	45	47,4	0,078
	HbA1c≥6,5	107	44,2	
Trigliserit	HbA1c<6,5	45	147,6	0,222
	HbA1c≥6,5	107	178,0	
Kolesterol	HbA1c<6,5	45	199,9	0,577
	HbA1c≥6,5	107	195,5	
Açlık insülini	HbA1c<6,5	45	13,3	0,322
	HbA1c≥6,5	107	16,4	
Açlık glikozu	HbA1c<6,5	45	114,4	<0,001
	HbA1c≥6,5	107	197,5	
HOMA-IR	HbA1c<6,5	45	3,9	0,039
	HbA1c≥6,5	107	8,4	
Kalsiyum	HbA1c<6,5	45	9,5	0,674
	HbA1c≥6,5	107	9,5	
Fosfor	HbA1c<6,5	45	3,4	0,525
	HbA1c≥6,5	107	5,8	

değerlerine göre sayı ve ortalama HbA1 c değerleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tartışma

T2DM'de hipomagnezemi prevalansını %14–48 arasında değişen oranlarda, sağlıklı kontrol denekleri arasında ise %2,5–15 arasında gösteren çalışmaların yanı sıra, T2DM'nin 55 yaşın üstündeki kişilerde Mg düşüklüğü bakımından diğer faktörlerden bağımsız şekilde risk oluşturduğu ileri sürülmüştür^{4,12}.

Hasta grubunun Mg düzeyi ortalama 1,9 mg/dL, kontrol grubunun Mg düzeyi ortalama 2,1 mg/dL ve HbA1 c <%6,5 olan hasta grubunun Mg düzeyinin ortalama 2,0 mg/dL, HbA1 c ≥%6,5 olan hasta grubunun Mg düzeyi ortalama 1,9 mg/dL olması, T2DM hastalarının takip ve tedavilerinin sürdürülmesinde Mg düzeyinin önemini göstermektedir (Tablo 3, Şekil 1, 2).



Şekil 2. Kontrol grubunda HbA1 c düzeyine göre Mg seviyelerinin saçılma grafiği.

Tablo 5. Oral antidiyabetik, oral antidiyabetik+insülin kombinasyonu ve tek başına insülin kullanan hastalar ile herhangi bir ilaç kullanmayan kontrol grubunun sayı ve yüzdeleri

		Mg (mg/dL)		Toplam
		<1,6	≥1,6	
İlaç kullanmayan	Sayı	0	57	57
	%	0,0	100,0	100,0
OAD	Sayı	3	113	116
	%	2,6	97,4	100,0
OAD+İnsülin	Sayı	2	19	21
	%	9,5	90,5	100,0
İnsülin	Sayı	3	12	15
	%	20,0	80,0	100,0
Toplam	Sayı	8	201	209
	%	3,8	96,2	100,0

OAD, oral antidiyabetik.

Tablo 6. Oral antidiyabetik, oral antidiyabetik+insülin kombinasyonu ve yalnızca insülin kullanan T2DM hastalarının HbA1c değerlerine göre sayı ve ortalama HbA1c değerleri

Anti-diyabetik	T2DM		Toplam
	HbA1c<6,5	HbA1c≥6,5	
OAD	44 kişi (ort. HbA1c %5,7)	72 kişi (ort. HbA1c %8,1)	116 (ort. HbA1c %7,2)
OAD+İnsülin	0 kişi	21 kişi (ort. HbA1c %9,8)	21 (ort. HbA1c %9,8)
İnsülin	1 kişi (ort. HbA1c %5,3)	14 kişi (ort. HbA1c %9,7)	15 (ort. HbA1c %9,4)
Toplam	45	107	220

OAD, oral antidiyabetik; ort., ortalama.

Çalışmada hipomagnezemi saptananların tamamının kadın cinsiyet grubunda yer alması, kadınlarda erkeklerle oranla hipomagnezeminin daha sık görüldüğüne dair çalışmaları da destekler niteliktedir¹³. Diyetle yetersiz alım, hormonal düzensizlikler, fiziksel aktivite azlığı, vücut kitle indeksi farklılıkları buna neden olabilir¹⁴⁻¹⁶.

Tek başına insülin kullanan grupta hipomagnezemi oranı %20, kombine OAD+insülin kullananlarda %9,5, sadece OAD kullanan hastalarda ise %2,6 oranında hipomagnezemi saptanması, kullanılan antidiyabetiğe bağlı olarak Mg düzeylerinin etkilenebileceğini düşündürmekle beraber beslenme alışkanlığı gibi başka faktörlerin de etkisi olabilir (Tablo 5). Çalışmada sadece insülin kullanan 15 hastanın 14'ünde HbA1 c %6,5 ve üzeri olup ortalama HbA1 c ise %9,4 gibi yüksek bir seviyede iken; yine OAD+insülin kullananlarda da ortalama HbA1 c %9,8 ile oldukça yüksektir (Tablo 6).

T2DM hastaların bulunduğu grub ile kontrol grubu kıyaslandığında HbA1 c, Mg, açlık glikozu, HOMA-IR, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol ve açlık İnsülin değerlerinin anlamlı olarak farklı bulunması metabolik sendrom ile düşük Mg düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren önceki çalışmaları destekleyici niteliktedir (Tablo 3)^{17,18}. Yine HbA1 c $\geq$ %6,5 olan hastalarda, HbA1 c $<$ %6,5 olanlara nazaran açlık glikozu, HOMA-IR değerleri ile beraber total serum Mg ölçümlerinin de istatistiksel olarak değişiklik göstermesi T2DM kontrolünün bozulmasında Mg düşüklüğüne dikkat edilmesi gerektiğini düşündürmektedir (Tablo 4). Bunun için uygun hastalarda Mg kullanımı ile diyabet riskinin azalmasına katkı sunulacağını ileri süren çalışmalar vardır¹⁵. Mg takviyesi ile diyabetin bozulmuş regülasyonunun yeniden sağlanarak, kullanılan antidiyabetik ilaç dozlarında azalma sağlanabileceğine ve Mg'nin insülin duyarlılığını artırarak, metabolik kontrolü iyileştirdiğine dair çalışmalar yapılmıştır^{19,20}.

Hasta sayısının az olması ve diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları açısından tarama ve karşılaştırma verilerinin yokluğu, ayrıca OAD, OAD+insülin ve insülin şeklinde ana hatlarıyla gruplandırılan ilaçların; metformin, sulfonilüreler, dipeptidil peptidaz-4inhibitörleri, glukagon benzeri peptid 1 analogları, glinidler, alfa-glikozidaz inhibitörleri gibi OAD alt sınıfları ve aspart insülin, NPH insülin, glarjin insülin, detemir insülin, hazır karışım insülin gibi insülin tipleri açısından sınıflandırılmamış olması,

çalışmanın kısıtlı yönlerinden biridir. Bu faktörleri içine alan, daha çok sayıda vaka içeren, geniş boyutlu çalışmalar, hipomagnezematik hastalarda diyabetin tedavisinde seçilecek rejim için karar vermeyi etkileyebilir. Mg durumun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler arasından sadece total serum Mg düzeylerinin kullanılması çalışmanın zayıf bir yönü olsa da klinik pratikte çoğunlukla iyonize Mg, eritrosit ve lökosit Mg düzeylerinin ölçümleri, kas biyopsileri ve spektrofotometrik gibi ölçümler yapılmamaktadır.

Kaynaklar

1. Bergman M. Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine* 2013;43:504-13.
2. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman medical journal* 2012;27:269-73.
3. Murff HJ, Villegas R. Dietary Calcium and Magnesium and the Risk of Type 2 Diabetes. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes: Bioactive Foods in Chronic Disease States* 2012;173-82.
4. Pham PCT, Pham PMT, Pham SV, Miller JM, Pham PTT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 2007;2:366-73.
5. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, Hernández-Ronquillo G, Rodríguez-Morán M. Oral magnesium supplementation improves glycaemic status in subjects with prediabetes and hypomagnesaemia: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes & metabolism* 2015;41:202-7.
6. Rodríguez-Morán M, Mendía LES, Galván GZ, Guerrero-Romero F. The role of magnesium in type 2 diabetes: a brief based-clinical review. *Magnesium research* 2012;24:156-62.
7. De Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological reviews* 2015;95:1-46.
8. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and the cardiometabolic syndrome. *Current Nutrition Reports* 2012;1:100-8.
9. Tosiello L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus: a review of clinical implications. *Archives of internal medicine* 1996;156:1143-8.
10. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes J. D, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NHE et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice* 2017;128:40-50.
11. Tabachnick BG, Fidell LS, Ullman, JB. Using multivariate statistics. Boston, MA. Pearson 2007;5:481-98. <https://www.pearsonhighered.com/assets/preface/0/1/3/4/0134790545.pdf>

12. Liams G, Rodenburg E. M, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ et al. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *The American journal of medicine* 2013;126:256–63.
13. Schimatschek HF, Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16, 000 individuals. *Magnesium research* 2001;14:283–90.
14. Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes care* 2004;27:134–40.
15. Rude RK, Gruber HE. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. *The Journal of nutritional biochemistry* 2004;15:710–6.
16. Nielsen FH, Milne DB, Klevay LM, Gallagher S, Johnson L. Dietary magnesium deficiency induces heart rhythm changes, impairs glucose tolerance, and decreases serum cholesterol in post menopausal women. *Journal of the American College of Nutrition* 2007;26:121–32.
17. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Acta diabetologica* 2002;39:209–13.
18. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2006;22:471–6.
19. de Lourdes Lima M, Cruz T, Pousada JC, Rodrigues LE, Barbosa K, Canguçu V. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes care* 1998;21:682–6.
20. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial. *Diabetes care* 2003;26:1147–52.