





Tip 2 Diyabetes Mellitus, Fibromiyalji Sendromu ve Serum Magnezyum İlişkisi The Relationship of Type 2 Diabetes Mellitus, Fibromyalgia and Serum Magnesium

Özgür ALTUN , Şengül AYDIN YOLDEMİR 

T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Dahiliye Bölümü, İstanbul, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Fibromiyalji sendromu (FMS), temel olarak kronik yaygın ağrının olduğu, psikolojik ve somatik yakınmaların eşlik ettiği, nedeni bilinmeyen bir hastalıktır. Tip 2 diyabetes mellitusda ve hipomagnezemi de kronik kas ağrıları, nöromusküler sistem bulguları, yorgunluk gibi FMS benzeri semptomlar görülmektedir ve aralarındaki ilişki hakkında az sayıda bilgi mevcuttur. Amacımız, tip 2 diyabeti olan hastalarda fibromiyalji sendromu ve serum magnezyum düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Dahiliye polikliniğine başvuran, tip 2 diyabeti olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kronik ağrısı olan tüm hastalar FMS varlığı açısından değerlendirildi. FMS olan hastalar vaka grubu, FMS olmayan olgular kontrol grubu olarak tanımlandı ve her iki grubun serum magnezyum düzeyleri ölçüldü.

BULGULAR: FMS olan ve olmayan diyabetik hastalar karşılaştırıldığında, FMS olan grupta, diyabet yılı daha uzun saptandı, sırasıyla ($8,2 \pm 3,9$; $5,8 \pm 3,7$; $p = 0,04$). Hipomagnezemi, FMS olan grupta daha fazla saptandı (OR = 2,619). Serum magnezyum düzeyi, HbA1c ve diyabet yılı ile negatif korelasyona sahipti (sırasıyla; $r = -0,312$, $p = 0,030$; $r = -0,223$, $p = 0,035$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: FMS ve hipomagnezemi, daha uzun tip 2 diyabet süresi ile ilişkilidir. Hipomagnezemi, FMS de daha sık görülmektedir ve tip 2 diyabetin kötü kontrolü ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji Sendromu, Hipomagnezemi, Tip 2 Diyabetes Mellitus

Abstract

INTRODUCTION: Fibromyalgia syndrome (FMS) is an unknown disease with mainly chronic widespread pain and accompanied by psychological and somatic complaints. Type 2 diabetes mellitus and hypomagnesemia also have symptoms similar to FMS, such as chronic muscle pain, neuromuscular system findings, fatigue, and there is little information about the relationship between them.

METHODS: The patient who applied to the internal medicine outpatient clinic was included in the study on type 2 diabetes. All patients with chronic pain were evaluated in terms of relevant issues. Patients with FMS were defined as the case group, cases without FMS as the control group, and serum magnesium levels of both groups were measured.

RESULTS: Diabetic patients with and without FMS had longer years of diabetes in the group with FMS, ranks ($8,2 \pm 3,9$; $5,8 \pm 3,7$; $p = 0,04$). Hypomagnesemia was detected more in the group with FMS (OR = 2.619). Serum magnesium level had a negative correlation with HbA1c and diabetes year ($r = -0,312$, $p = 0,030$; $r = -0,223$, $p = 0,035$).

DISCUSSION and CONCLUSION: FMS and hypomagnesemia are associated with a longer duration of type 2 diabetes. Hypomagnesemia is more common in FMS and is associated with poor control of diabetes.

Keywords: Fibromyalgia Syndrome, Hypomagnesemia, Type 2 Diabetes Mellitus

GİRİŞ

Fibromiyalji sendromu (FMS), temel olarak kronik yaygın ağrı ile karakterize, genellikle yorgunluk, kognitif bozukluklar ve somatik yakınmaların eşlik ettiği, fizik muayenede palpasyon ile ağrılı hassas noktaların olduğu, bir klinik tablodur (1). FMS dünya çapında yetişkinlerin % 2-3'nü etkilemektedir (2). Kadınlarda daha sık görülmektedir. FMS'nin etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir ve diyabetes mellitusda

prevalansı daha yüksek olarak bildirilmiştir (3,4). Diyabetik nöropati ve hipomagnezemi, FMS'ye benzer klinik durumlara yol açabilir.

Diyabetes mellitus' ta kronik kas-iskelet sistemi şikayetlerinde artış saptanmıştır (5). Diyabetes mellitus 'lu hastalarda, yüksek HbA1c seviyeleri ile hassas noktalar arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (3).

Magnezyum, kas kasılması, enerji metabolizması, sinir sisteminde sinyal iletimi gibi çeşitli

sistemlerin enzimatik reaksiyonlarının düzenlenmesinde rol alan vücudun en önemli katyonudur. Magnezyum eksikliği de kas ağrısı baş ağrısı, migren, yorgunluk, irritable bağırsak hastalığı gibi FMS ye benzer durumlarla ilişkilidir (6).

Diyabetes mellitus ve hipomagnezemi, FMS ile benzer şikayetlere yol açmasına rağmen, aralarındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma vardır (7).

Bu çalışmanın amacı, Tip 2 diyabeti olan hastalarda FMS ve serum magnezyum düzeylerini incelemek ve aralarındaki ilişkiyi tespit etmektir. Bu bize hem diyabetes mellitus ve FMS' nin etyopatogenezi hakkında bilgi verecek ve hem de tedavi yönetiminde yeni yaklaşımlara fırsat verecektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza, iç hastalıkları polikliniğinde ve fizik tedavi polikliniklerinde rutin tetkikleri yapılmış, tip 2 diyabetes mellitusu olan, 30-65 yaş aralığında erkek ve kadınlardan oluşan, toplam 90 hasta dahil edildi. FMS tanısı almış 46 hasta vaka grubu olarak ve FMS tanısı olmayan 44 hasta ise kontrol grubu olarak tanımlandı. Çalışmaya başlamadan önce Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (14-07-2020 /48670771-514.10). Çalışmaya alınan katılımcıların yazılı onamları alındı ve yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), diyabet süresi gibi demografik verileri kayıt edildi. Katılımcıların açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c, kreatinin, alanin amino transferaz (ALT), serum magnezyum, kalsiyum (Ca) ve vitamin D3 düzeyleri kayıt edildi. 18 yaşından küçük, bilinen romatolojik hastalığı, aktif enfeksiyonu, malignitesi ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

En az en az 3 aydır devam eden yaygın vücut ağrısı ve palpasyon ile 9 çift hassas noktanın en az 11' inde ağrı olan hastalar FMS olarak kabul edildi.

Hassas noktalar şu şekildedir: 1- Oksiput bölge 2- Alt servikal bölge 3- Trapezius kası 4- Supraspinatus kası 5- 2. kosta 6- Lateral epikondil 7- Gluteal bölge 8- Büyük trokanter 9- Diz bölgesi (1).

Diyabet tanısı, ADA 2020 kılavuzunda yer alan kriterlere göre konuldu (8).

Hipomagnezemi, serum magnezyum konsantrasyonu <0.75 mmol / L (1.8 mg /dL) olarak tanımlandı (9).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 21.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Student t-testi ve ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi Spearman's testi kullanılarak yapıldı. Regresyon testi, multivariate lojistik regresyon analizi kullanılarak yapıldı. Veriler için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

FMS olan grupta diyabet süresi, FMS olmayan gruba göre anlamlı olarak daha uzun saptandı (Sırasıyla $8,2 \pm 3,9$; $5,8 \pm 3,7$; $p=0,04$). FMS olan grupta kadın sayısı erkek sayısına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,027$). FMS olan grupta hipomagnezemi görülme sıklığı, anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,05$). FMS olan grup ile FMS olmayan grup arasında yaş, VKİ, magnezyum, kreatinin, ALT, HbA1c, D vitamini değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo I).

Magnezyum düzeyi ile HbA1c ve diyabet süresi arasında negatif korelasyon saptandı (sırası ile $r = -0,223$ $p = 0,035$; $r = -0,312$ $p = 0,030$) (Tablo II).

Hipomagnezemiye etki eden diğer parametrelere bakıldığında hipomagnezemi ile diyabet yılı arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır ($p = 0,021$) (Tablo III).

Lojistik regresyonu analizinde Hipomagnezemi olanlarda, olmayanlara göre FMS görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca diyabet süresi arttıkça hipomagnezemi görülme sıklığının arttığı saptanmıştır (Tablo III).

TARTIŞMA

FMS, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı ve hassasiyeti, duyu durum bozuklukları ve çeşitli komorbiditeler ile birlikte olan kronik bir hastalıktır (2).

FMS ile diyabet birlikteliğine bakıldığında, tip 2 diyabette, FMS prevalansı artmış saptanmıştır (3,4). Çalışmamızda FMS olan hasta grubunda, FMS olmayan gruba göre tip2 diyabet süresi, daha uzundu (Tablo I). Bizim çalışmamızla uyumlu olarak, Fatıma ve arkadaşları da FMS hastalarında tip 2 diyabet süresini daha uzun bulmuşlardır (7). FMS' de temel bulgu kas eklem ağrısıdır ve hastalarda ağırlı uyarana artmış yanıt (hiperaljezi) ve normal ağırlı uyarana artmış yanıt (allodini) söz konusudur. Nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak otonom nöropati patofizyolojik bir mekanizma olarak önerilmiştir (10). Diyabetes mellitusta otonom nöropati daha sık görülmektedir ve kardiyovasküler sistem, gastro intestinal sistem ve nöromuskuler sistemlerde, fibromyaljiye benzer şikayetler ortaya çıkmaktadır (5,11). FMS'si olan tip 2 diyabetik hastalarda, periferik nöropati daha fazla saptanmıştır. Periferik nöropati gelişmiş hastalar daha hiperaljeziktir (12). Diyabet süresi arttıkça nöropati prevalansı (13) ve kronik hastalıktan kaynaklanan anksiyete ve depresyon sıklığı artmaktadır (14). Tüm bu nedenlerden dolayı diyabet süresi arttıkça FMS daha sık görülüyor olabilir.

FMS hastalarında kontrol grubuna göre hipomagnezemi görülme oranını daha yüksek saptadık (Tablo I). Literatürde FMS ve magnezyum ile ilgili çalışmalara bakıldığında aralarındaki ilişki net değildir. Özellikle tip 2 diyabeti olan fibromiyaljili hastalar ile magnezyum düzeyi ilişkisini araştıran az sayıda

çalışma vardır (7). Fatıma ve arkadaşları (7), bizim çalışmamız ile uyumlu olarak diyabeti olan FMS hastalarında, hipomagnezemi görülme sıklığını daha fazla saptamışlardır. Ayrıca magnezyum düzeyi ile ağırlı noktalar arasında ters korelasyon bulmuşlardır (7). Fibromiyaljinin patofizyolojisinde nöral, muskuler, ağrı yolları gibi çok çeşitli faktörler yer almaktadır (2). Bunlar içinde ağrı mekanizması ve kastaki değişiklikleri önemlidir. Magnezyum, FMS' de ağrı ile ilişkili olan N-metil-D-aspartat (NMDA) gibi birkaç sinir reseptörünü inhibe ederek etki eder (15). Magnezyum eksikliği, NMDA reseptörünün aktivitesinde artışa yol açarak ve P maddesini artırarak hiperaljeziye yol açabilir (16). Hipomagnezemi en çok nöromuskuler sistemi etkilemektedir. Hastalarda kas güçsüzlüğü ve kramplar ortaya çıkar. Ayrıca D vitamini sentezi azalması ve hipokalsemiye neden olup, kas ağrılarına neden olabilir (17). Magnezyum eksikliğin erken belirtileri arasında FMS benzeri, uyuşukluk, yorgunluk ve halsizlik görülür (9). Kronik yorgunluğu olan bireylerde magnezyum eksikliği görülmüştür (18). Bu mekanizmalar üzerinden FMS'de hipomagnezemi daha sık görülüyor olabilir. Bu nedenle FMS tanısı konulduğunda hipomagnezemi akla gelmelidir.

Çalışmamızda ayrıca magnezyum düzeyi ile diyabet süresi ve HbA1c arasında ters yönlü bir ilişki saptadık (Tablo II, Tablo III). Tip 2 diyabetli hastalarda, hipomagnezemi insidansının yüksek olduğu ve hipomagnezemi kötü kontrol ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (19,20). Magnezyum, esas olarak insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesi üzerindeki etkisi sayesinde glikoz ve insülin metabolizmasında önemli bir rol oynar, magnezyum glikoz taşıyıcı protein aktivitesini 4 (GLUT4) doğrudan etkiler ve glikozun hücre içine translokasyonunun düzenlenmesine yardımcı olmaktadır (9). Diyabet süresi arttıkça, artan renal kayıplar, otonom nöropati ile ilişkili kronik ishal ve beslenme azlığı, tip 2 diyabette hipomagnezeminin ortaya çıkışına zemin hazırlıyor olabilir. Ramadas ve arkadaşları (21), bizim çalışmamızla uyumlu olarak

hipomagnezeminin, diyabet süresi arttıkça ortaya çıktığını ve diyabetin kötü kontrolü ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Sonuç; Çalışmamız özellikle hipomagnezeminin FMS' de artışına dikkat çekmektedir. Diyabet süresi arttıkça FMS ve hipomagnezemi görülme sıklığı artmaktadır. Ayrıca serum magnezyum düzeyleri ile HbA1c arasında negatif yönlü bir ilişki vardır. Tip 2 diyabette süre arttıkça hipomagnezemi farkındalığı ve tespiti, diyabetes mellitus ve FMS'nin tedavi yaklaşımına katkısı olacaktır. Bu konu ile ilgili daha çok klinik çalışmaların yapılması, benzer klinik semptomlara sahip bozuklukların birbiriyle olan ilişkisini aydınlatacaktır.

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın onayı 14-07-2020 tarihinde, 48670771-514.10 sayılı protokol ile alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Robert M. Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1990; 33(2): 160-72.
2. Marcus DA, Deodhar A. Fibromyalgia Definition and Epidemiology Fibromyalgia A Practical Clinical Guide. 2011: 9-21.
3. Tishler M, Smorodin T, Vazina-Amit M, et al. Fibromyalgia in diabetes mellitus. Rheumatol Int. 2003; 23: 171-3.
4. Patucchi E, Fatati G, Puxeddu A, et al. Prevalence of fibromyalgia in diabetes mellitus and obesity. Recent Prog Med. 2003; 94:163-5.
5. Şerife Mehlika Kuşkonmaz. Musculoskeletal Problems in Diabetic Patients, Düzce medical journal 2016; 18(1): 30-34.
6. Andretta A, Batista ED, Madalozzo ME, et al. Relation between magnesium and calcium and parameters of pain, quality of life and depression in women with fibromyalgia. Adv Rheumatol. 2019; 59(1): 1-6.
7. Fatima J, Jain V , Priya S,et all..Fibromyalgia Linked to Uncontrolled Diabetes Mellitus and Hypomagnesemia. journal of internal medicine of india.2018; 12(3): 19-25.
8. American Diabetes Association (ADA), Standards of Medical Care in Diabetes, Diabetes Care. 2013 1; (36): 11-66.
9. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. Nutrients. 2015; 7(9): 8199-226.
10. Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia: Stress, the stress response system, and fibromyalgia. Arthritis Res Ther. 2007; 9: 216.
11. Eva L. Feldman, Brian C. Callaghan, Rodica Pop-Busui. Diabetic neuropathy Nat Rev Dis Primers. 2019; 5(1): 41.
12. Bădescu L,Bădulescu O, Ciocoiu M, et all. Modulation of neuropathic pain in experimental diabetes Mellitus J Physiol Biochem. 2014; 70(2): 355-61.
13. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R et all. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy.Clinical Therapeutics.2018 ;40 (6): 828-49.
14. Sayın S, Sayın S, Bursalı B, Bilen İpek H. Tip 2 diyabet hastalarında anksiyete ve depresyon riski ve ilişkili faktörler. Cukurova Med J 2019; 44(2): 479-485.
15. Ramalanjaona G. Magnesium in the of fibromyalgia. Altern Med Alert. 2002; 5(3): 29-32
16. Crosby V, Elin RJ, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Magnesium. J pain symtom manag. 2013; 45(1): 137-44.
17. Jameson JL. Endocrinology and metabolism. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. pp: 2372-3.
18. Moorkens G, Manuel-y-Keenoy B, Vertommen J, Meludu S, Noe M, De Leeuw Magnesium deficit in a sample of the Belgian population presenting with chronic fatigue. Magnes Res. 1997; 10: 329-37
19. Palmer BF, Clegg DJ, Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2015; 373: 548-59.
20. Mısırlıoğlu MA, Hüseyin Erdal H, Oğuzhan Özcan O, et all The Relationship Between Serum Magnesium Level and Glycemic Regulation and Proteinuria in Diabetic Patients Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2020; 7 (2): 157 -161
21. Ramadass S, Basu S, Srinivasan AR. Serum magnesium levels as an indicator of status of Diabetes Mellitus type 2. Diabetes Metab Syndr. 2015; 9(1): 42-5.

Table 1. FMS Olan ve Olmayan Tip 2 Diyabetik Grubun Laboratuvar ve Demografik Verileri

	FMS OLMAYAN HASTA GRUBU n=44	FMS OLAN HASTA GRUBU n=46	p
Cinsiyet (Kadın /Erkek)*	23 (%52) / 21(%48)	35 (%76)/11 (%24)	0,027*
Yaş (yıl)	56,3 ± 10,1	60,5 ± 10,2	0,058
VKİ (kg /m ²)	30,6 ± 5,4	32,7 ± 5,8	0,106
Diyabet süresi (yıl)	5,8 ± 3,7	8,2 ± 3,9	0,040**
HbA1c (%)	7,2 ± 1,8	7,4 ± 1,3	0,513
Kreatinin (mg/dL)	0,6 ± 0,1	1,01 ± 1,4	0,151
ALT (U/L)	21,05 ± 10,2	21,29 ± 9,0	0,911
Kalsiyum (mg/dL)	9,4 ± 0,7	9,3 ± 1,0	0,787
D vitamini (µg/L)	17,6 ± 7,6	19,2 ± 6,5	0,328
Magnezyum (mg/dL)	1,81 ± 0,22	1,75 ± 0,25	0,320
Hipomagnezemi olan/Hipomagnezemi olmayan*	12(%27) 32(%73)	26(%57) 20(%43)	0,005**

Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. VKİ: Vücut kitle indeksi, ALT: Alanin Amino transferaz *ki kare testi ile yapılmıştır. ** p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Table 2. Magnezyum Düzeyinin Diğer Parametreler İle Korelasyon Tablosu

Magnezyum	VKİ	Yaş	DM süresi	D vitamini	HbA1c
r	0,162	-0,159	-0,312	-0,187	-0,223
p	0,154	0,137	0,003*	0,99	0,035*

* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır. VKİ: vücut kitle indeksi DM: Diyabetes Mellitus Magnezyum düzeyi ile HbA1c ve diyabet süresi arasında negatif korelasyon tespit ettik. (r=-0,223, p=0,03 ve r=-0,312, p=0,030).

Table 3. Hipomagnezemiye Etki Eden Parametrelerin Belirlenmesinde Multivarite Lojistik Regresyon Analizi

	B	S.E.	p	95% CI		Exp(B)
FMS *	0,963	0,538	0,074	0,912	7,521	2,619
Diyabet süresi	0,222	0,097	0,021	1,033	1,508	1,249
HbA1c	0,131	0,158	0,407	0,836	1,556	1,140
Yaş	0,16	0,035	0,649	0,948	1,089	1,016
Cinsiyet **	0,673	0,550	0,230	0,953	5,878	1,959

*FMS olanların, olmayana göre lojistik regresyon testi verileri ve ** kadınların, erkeklere göre lojistik regresyon testi verileri