

Hipomagnezeminin Geriatrik Sendromlar ve Mortalite ile Birlikteliği Association of Hypomagnesemia with Geriatric Syndromes and Mortality

Cihan Heybeli¹, Pınar Soysal²¹Sağlık Bakanlığı Muş Devlet Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Muş, Türkiye
²Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi, Geriatri Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

118

Amaç: Hafif hipomagnezemi sıklıkla asemptomatik olmasına rağmen vücutta önemli olan çok sayıda sistem üzerindeki kofaktör rolü nedeniyle bu sistemleri daha duyarlı yaşlı bireylerde hipomagnezemi ciddi hasta sonuçlarıyla birlikte olabilir. Ayaktan geriatri polikliniğinde değerlendirilen 65 yaş ve üzeri bireylerde hipomagnezeminin geriatrik sendromlar ve mortalite ile ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntemler: Geriatri polikliniğinde değerlendirilen tüm bireylerin (≥65 yaş) elektronik tıbbi kayıtları geriye dönük incelendi. Serum magnezyum düzeyi <1,6 mg/dl olan bireyler hipomagnezemi grubuna dahil edildi. Hipomagnezemi ile normomagnezemi olan bireylerin demografik ve klinik verileri kıyaslandı. Hipomagnezeminin her bir geriatrik sendrom ve mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi için lojistik regresyon analizi uygulandı.

Bulgular: Araştırmaya dahil edilen 888 hastanın 48'inde (%5,4) hipomagnezemi saptandı. Hipomagnezemi olan bireylerin daha yaşlı olduğu, daha sıklıkla diyabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği ile birliktelik gösterdiği, daha fazla ilaç kullandığı, ve daha düşük hemoglobin, serum B12 ve folik asit düzeylerine sahip olduğu görüldü. Çok değişkenli analizlerde hipomagnezeminin dinapeni (her 1 mg/dl için OR 2,27, %95 GA 0,97-5,29, p=0,057) ve geriatrik depresyon (OR 2,91, %95 GA 1,44-5,89, p=0,003) için bağımsız bir risk faktörü olduğu, serum magnezyum düzeyindeki her 1 mg/dl artışın dinapeni riskinde %10 (%95 GA 0,83-0,98, p=0,018), geriatrik depresyon riskinde %9 (%95 GA 0,85-0,98, p=0,009) azalma ile birlikte olduğu görüldü. Magnezyum düzeyinin arttıkça mortalite riskinin azaldığı (her 1 mg/dl için OR 0,90, %95 GA 0,83-0,98, p=0,018) belirlendi.

Sonuç: Hipomagnezeminin ayaktan başvuran geriatrik yaş grubu bireylerde dinapeni, depresyon ve mortalite ile bağımsız birlikteliği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Geriatrik değerlendirme, magnezyum, mortalite

Aim: Although mild hypomagnesemia is frequently asymptomatic, given its widespread physiological roles through the body system hypomagnesemia may be associated with crucial patient outcomes in elderly, whose body systems are more prone to disease states. In this study, we have evaluated association of hypomagnesemia with geriatric syndromes and mortality among subjects with an age of 65 years or more.

Material and Methods: Electronic medical records of subjects who were evaluated in geriatrics clinic were reviewed retrospectively. A serum magnesium level of <1.6 mg/dl was considered as hypomagnesemia. Hypomagnesemia and normomagnesemia groups were compared for demographic and clinical characteristics. Logistic regression analysis was performed for the association of hypomagnesemia with each of the geriatric syndromes and mortality.

Results: Of the 888 patients included, 48 had hypomagnesemia (5.4%). Patients with hypomagnesemia were older, more commonly had diabetes mellitus and chronic kidney disease, exposed to higher number of drugs, and had lower median hemoglobin, serum vitamin B12 and folic acid levels. Hypomagnesemia was independently associated with dynapenia (per 1 mg/dL, OR 2.27, 95% CI 0.97-5.29, p=0.057) and geriatric depression (OR 2.91, 95% CI 1.44-5.89, p=0.003) in multivariate regression models. Between serum magnesium levels of 1.2 through 2.3 mg/dL, an increase of 0.1 mg/dL was associated with a 10% decrease in the risk of dynapenia (95% CI 0.83-0.98, p=0.018) and a 9% decrease in the risk of depression (95% CI 0.85-0.98, p=0.009). A higher serum magnesium level (per 0.1 mg/dL, OR 0.90, 95% CI 0.83-0.98, p=0.018) was associated with a lower mortality risk.

Conclusions: Hypomagnesemia is independently associated with dynapenia, depression, and mortality in elderly outpatients.

Keywords: Geriatric assessment, magnesium, mortality

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Uzm.Dr. Cihan Heybeli¹

E-posta / E-mail: heybelic@hotmail.com

Adres / Address: Sağlık Bakanlığı Muş Devlet Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Muş, Türkiye

Telefon / Phone: +90 436 212 06 70

Geliş Tarihi / Received: 04.11.2020 **Kabul Tarihi / Accepted:** 24.12.2020

GİRİŞ

Hipomagnezemi, toplumda sıklığı gittikçe artan bir elektrolit bozukluğudur. Olguların çoğunluğu hafiftir ve serum düzeyi 1,2 mg/dl altına düşmedikçe genellikle asemptomatiktir [1]. Diğer bir yandan, magnezyum vücutta 300'den fazla enzimin kofaktörü olup nöromuskuler ve kardiyak fonksiyonlar ile kan basıncı ve glisemik durum dahil çok sayıda fizyolojik göreve sahiptir [2]. Dolayısıyla hipomagnezemi asemptomatik olsa da önemli sonlanımlar ile birlikte olabilir. Magnezyum eksikliğinin ve fazlalığının mortalite ile birlikteliği özellikle yatan hastalarda gösterilmiştir [3,4].

Magnezyumun adenozin trifosfat gerektiren tüm enzimatik reaksiyonlarda rol alması, nöromuskuler uyarılabilirlik ve hücre permeabilitesini etkilemesi, mitokondriyal fonksiyonlar üzerine fizyolojik etkileri düşünüldüğünde, organ sistemleri patolojilere daha duyarlı olan geriatrik popülasyonda hipomagnezeminin hasta sonlanımları üzerine olumsuz etkisi olabilir. Araştırmamızda ayaktan polikliniğe başvuran geriatrik yaş grubu bireylerde saptanan hipomagnezeminin geriatrik sendromlar ve hasta sağkalımı üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Etik kurul onayı, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan (14/299) karar numarası ile alındıktan sonra araştırmamıza 2016 ile 2019 yılları arasında geriatri polikliniğine ayaktan başvuran 65 yaş ve üzeri ardışık hastalar bilgilendirilmiş gönüllü olur formları tamamlanarak dahil edildi. Veriler geriye dönük olarak incelendi. Çalışma, Helsinki Deklerasyonu Prensiplerine uygun şekilde yürütülmüştür. Hipomagnezemi tanısı serum magnezyum düzeyinin <1,6 mg/dl olması durumunda konuldu [5].

Dışlama kriterleri

- Serum magnezyum ölçümü olmayanlar
- Ayrıntılı geriatrik değerlendirme yapılamayanlar (deliryumda olan hastalar, ayrıntılı geriatrik değerlendirmeyi kabul etmeyenler kabul etmeyenler, genel tıbbi durumu bozan inme, pulmoner emboli, akut koroner sendrom gibi akut bir hastalık varlığı)
- Hipermağnezemi (>2,3 mg/dl) [6].

Ayrıntılı geriatrik değerlendirme bileşenleri:

- Demans (DSM V kriterlerine göre tanı konuldu [7])
- Depresyon (Geriatrik depresyon skalasında ≥ 5 skor) [8]
- Dinapeni (dinamometre testi, dominant el, 3 ölçüm ortalaması; kadınlarda <16 kg, erkeklerde <27 kg) [9]
- Üriner inkontinans [10]
- Polifarmasi, Hiperpolifarmasi (ilaç sayısı ≥ 5 , ≥ 10) [10]
- Düşme (son 1 yılda düşme sayısı) [10]
- Frailty[11]: Fried kriterlerine göre; 1-2: prefrail, ≥ 3 frail
- Malnutrisyon (Mini-Nütrisyonel Değerlendirme skoru <17) [10]

İstatistiksel analiz

Normalite testi olarak Kolmogorov-Smirnov testi uygulanmış, sayısal verilerin büyük çoğunluğunun normal dağılıma uymaması nedeniyle numerik parametreler ortanca (aralık, %25-%75) olarak sunulmuştur. Gruplar arasında ölçümsel verilerin kıyaslaması için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Ölçümsel olmayan verilerin kıyaslaması için ki-kare testleri kullanılmıştır. Hipomagnezeminin her bir geriatrik sendrom ve mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi

için lojistik regresyon modeli uygulanmış, tek değişkenli analizde anlamlı ilişki saptanan parametreler kullanılarak çok değişkenli analiz modelleri oluşturulmuştur. İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences (SPSS version 22.0) programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Verileri incelenen 1265 hastanın 150'sinde serum magnezyum ölçümü olmadığı, 134'ünde ayrıntılı geriatrik değerlendirme yapılmadığı, 93 hastada ise hipermagnezemi olduğu görüldü. Geriye kalan 888 hasta araştırmaya dahil edildi. Kırksekiz (%5,4) hastada hipomagnezemi olduğu belirlendi.

Hipomagnezemi olan bireylerin daha yaşlı olduğu, daha sıklıkla diyabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği ile birliktelik gösterdiği, daha fazla ilaç kullandığı, ve daha düşük hemoglobin, serum B12 ve folik asit düzeylerine sahip olduğu görüldü (Tablo I). Hipomagnezeminin geriatrik sendromlardan dinapeni ve depresyon ile birlikteliğinin tek değişkenli analizde anlamlı olduğu görüldü. Tüm kohortta ileri yaş, erkek cinsiyet, daha kısa eğitim süresi, daha düşük beden kitle

indeksi, daha düşük hemoglobin, daha yüksek serum kreatinin düzeylerinin magnezyum eksikliğiyle birlikte tek değişkenli analizde dynapeni ile birlikteliği anlamlı olarak saptandı. Çok değişkenli analizde ileri yaş (her yıl için OR 1,08, %95 güvenlik aralığında [GA] 1,06-1,12, p<0,001) ve hipomagnezemi (her 1 mg/dl için OR 2,27, %95 GA 0,97-5,29, p=0,057) dinapeni riskinde artışla birlikte iken, kadın cinsiyet (OR 0,26, %95 GA 0,16-0,44, p<0,001), daha uzun eğitim süresi (her yıl için OR 0,93, %95 GA 0,87-0,99, p=0,018), ve daha yüksek hemoglobin düzeyinin (her 1 g/dl için OR 0,73, %95 GA 0,64-0,82, p<0,001) dinapeni riskinde azalmayla birlikte olduğu görüldü (Tablo II). Serum magnezyum düzeyindeki her 1 mg/dl artışın dinapeni riskinde %10 azalmayla birlikte olduğu saptandı (%95 GA 0,83-0,98, p=0,018).

Geriatric depresyon skalasına göre, kadın cinsiyet (OR 1,94, %95 GA 1,32-2,84, p=0,001) ve hipomagnezeminin (OR 2,91, %95 GA 1,44-5,89, p=0,003) depresyon riskinde artışla, daha uzun eğitim süresi (her yıl için OR 0,94, %95 GA 0,89-0,98, p=0,008) ve daha yüksek hemoglobin düzeylerinin (her

Tablo I. Normomagnezemi ve hipomagnezemi olan bireylerin genel özellikleri

Değişkenler	Normomagnezemi (n=840)	Hipomagnezemi (n=48)	p değeri
Yaş, yıl	73 (67-78)	77 (69-85)	0,004
Kadın cinsiyet, n	571	31	
Eğitim süresi, yıl	3 (0-5)	1 (0-5)	0,191
Hipertansiyon, n	565	37	0,170
Diyabetes mellitus, n	304	25	0,029
Kronik böbrek yetmezliği, n	161	17	0,006
Charlson komorbidite indeksi	0 (0-1)	1 (0-1)	0,140
İlaç sayısı	4 (2-6)	6 (3-9)	0,001
Beden-kitle indeksi, kg/m ²	31,4 (27,8-35,4)	30,8 (26,7-35,1)	0,358
Serum magnezyum, mg/dl	2,0 (1,9-2,1)	1,5 (1,4-1,5)	<0,001
Hemoglobin, g/dl	13,9 (12,9-14,9)	12,6 (11,7-13,9)	<0,001
Serum kreatinin, mg/dl	0,75 (0,63-0,94)	0,91 (0,72-1,01)	0,001
Glomerüler filtrasyon hızı, ml/dk/1,73m ²	85 (67-93)	72 (54-88)	0,001
Albumin, g/dl	4,2 (4,0-4,4)	4,1 (3,8-4,2)	<0,001
Folik asit, ng/ml	8,9 (6,6-11,4)	7,2 (5,2-10,7)	0,030
B12 vitamini, pg/ml	226 (167-323)	316 (232-466)	<0,001
D vitamini, ng/ml	13 (9-23)	11 (9-19)	0,241

Tablo II. Dinapeni ile ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Parametreler	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	OR	95% GA	p	OR	95% GA	p
Yaş (her yıl için)	1,10	1,08-1,13	<0,001	1,08	1,06-1,12	<0,001
Kadın cinsiyet	0,35	0,26-0,47	<0,001	0,26	0,16-0,44	<0,001
Eğitim süresi (her yıl için)	0,95	0,91-0,99	0,010	0,93	0,87-0,99	0,018
Beden kitle indeksi	0,94	0,92-0,97	<0,001	-	-	-
Hemoglobin (her 1 g/dL artış)	0,69	0,63-0,76	<0,001	0,73	0,64-0,82	<0,001
Vitamin B12 (her 100 pg/mL artış)	1,02	1,01-1,03	<0,001	-	-	-
Serum kreatinin, her 1 mg/dL artış için	2,25	1,43-3,53	<0,001	-	-	-
Serum magnezyum, her 0,1 mg/dL artış için	0,86	0,80-0,92	<0,001	0,90	0,83-0,98	0,018
Hipomagnezemi	3,19	1,70-5,99	<0,001	2,27	0,97-5,29	0,057

GA: güvenlik aralığı, OR: odds ratio.

Tablo III. Geriatrik depresyon ile ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Parametreler	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	OR	95% GA	p	OR	95% GA	p
Yaş (her yıl için)	1,01	0,99-1,03	0,448	-	-	-
Kadın cinsiyet	2,20	1,59-3,05	<0,001	1,94	1,32-2,84	0,001
Eğitim süresi (her yıl için)	0,91	0,87-0,95	<0,001	0,94	0,89-0,98	0,008
Hemoglobin (her 1 g/dL artış)	0,83	0,76-0,90	<0,001	0,86	0,78-0,95	0,004
Vitamin B12 (her 100 pg/mL artış)	1,01	1,00-1,02	0,086	-	-	-
Serum magnezyum, her 0,1 mg/dL artış için	0,90	0,84-0,96	0,002	0,91	0,85-0,98	0,009
Hipomagnezemi	2,92	1,53-5,56	0,001	2,91	1,44-5,89	0,003

GA: güvenlik aralığı, OR: odds ratio.

Tablo IV. Mortalite için bağımsız risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Parametreler	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	OR	95% GA	p	OR	95% GA	p
Yaş (her yıl için)	1,10	1,08-1,13	<0,001	1,08	1,06-1,12	<0,001
Kadın cinsiyet	0,35	0,26-0,47	<0,001	0,26	0,16-0,44	<0,001
Eğitim süresi (her yıl için)	0,95	0,91-0,99	0,010	0,93	0,87-0,99	0,018
Beden kitle indeksi	0,94	0,92-0,97	<0,001	-	-	-
Hemoglobin (her 1 g/dL artış)	0,69	0,63-0,76	<0,001	0,73	0,64-0,82	<0,001
Vitamin B12 (her 100 pg/mL artış)	1,02	1,01-1,03	<0,001	-	-	-
Serum kreatinin, her 1 mg/dL artış için	2,25	1,43-3,53	<0,001	-	-	-
Serum magnezyum, her 0,1 mg/dL artış için	0,86	0,80-0,92	<0,001	0,90	0,83-0,98	0,018

GA: güvenlik aralığı, OR: odds ratio.

1 g/dl için OR 0,86, %95 GA 0,78-0,95, p=0,004) bu riskte azalmayla birlikte olduğu belirlendi (Tablo III). Serum magnezyum düzeylerindeki her 1 mg/dl'lik artışın depresyon riskini %9 azalttığı (%95 GA 0,85-0,98, p=0,009) saptandı.

Geriatrik sendromlardan dinapeni ve geriatrik depresyon dışındaki sendromlar ile serum magnezyum düzeyleri arasında anlamlı birliktelik saptanmamıştır.

Yaş, cinsiyet, eğitim süresi, beden-kitle indeksi, hemoglobin düzeyi, serum kreatinin,

vitamin B12 ve magnezyum düzeylerinin tek değişkenli analizde mortalite ile anlamlı birlikteliği (eğitim süresi dışındaki tüm değerlendirmeler için $p < 0,001$) görüldükten sonra, bu parametreler çok değişkenli analize dahil edildi. Çok değişkenli analizde ileri yaş (her yıl için OR 1,08, %95 GA 1,06-1,12, $p < 0,001$) daha yüksek mortalite ile birlikte iken, kadın cinsiyet (OR 0,26, %95 GA 0,16-0,44, $p < 0,001$), daha yüksek hemoglobinin düzeyi (her 1 g/dl için OR 0,73, %95 GA 0,64-0,82, $p < 0,001$), daha uzun eğitim süresi (her yıl için OR 0,93, %95 GA 0,87-0,99, $p = 0,018$) ve daha yüksek magnezyum düzeyinin (her 1 mg/dl için OR 0,90, %95 GA 0,83-0,98, $p = 0,018$) mortalite riskinde azalmayla birlikte olduğu görüldü (Tablo IV).

TARTIŞMA

Araştırmamızda ayaktan hastaneye başvuran geriatrik olgularda hipomagnezemi sıklığının %5,4 olduğu görülmüştür. Literatür verilerine göre hipomagnezemi sıklıkla hafif düzeyde olup asemptomatik seyretmektedir [2]. Bu çalışmada ise hipomagnezeminin yaşlı bireylerde artan dinapeni, depresyon ve hatta mortalite riskiyle birlikte olduğu, bu birlikteliğin diğer tüm faktörlerden bağımsız olduğunda da istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildiği görülmüştür. Magnezyumun özellikle nöromuskuler fonksiyonlar üzerindeki fizyolojik rolü düşünüldüğünde dinapeni ile birlikteliği beklenen bir durum olabilir. Nöron hasarı ve nörolojik disfonksiyon ve duygu-durum bozuklukları ile magnezyum eksikliğinin birlikteliği gösterilmiştir [12]. Dahası, dirençli depresyonda magnezyum bir tedavi alternatifi olarak sunulmuştur [12]. Antidepresan tedavi ile beyinde magnezyum düzeyinde artış olması ve hipomagnezeminin serotonin azlığına yol açması da [12], bu durumun geriatrik depresyonla birlikteliğini açıklayabilir.

Araştırmamızın en önemli bulgularından birisi de hipomagnezeminin mortaliteyi bağımsız

olarak öngörmüş olmasıdır. Magnezyumun kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve nöromuskuler sistem başta olmak üzere tüm sistemlerde rolü olması, 300'den fazla enzime kofaktör görevi görmesi düşünüldüğünde [1,2], hipomagnezeminin mortalite ile birlikteliği beklenen bir bulgu olabilir.

Araştırmamızın retrospektif olması neden-sonuç ilişkisi kurmayı imkansız hale getirmektedir. Ayrıca hipomagnezemi tanısının tek bir laboratuvar ölçümüne göre konulmuş olması da önemli bir kısıtlılıktır. Diğer bir yandan, laboratuvar ölçümleri ile ayrıntılı geriatrik değerlendirmenin aynı vizitte yapılmış olması araştırmamızın güçlü yönlerinden birisidir. Ölen hastaların ölüm tarihleri net olarak bilinmediğinden hipomagnezeminin mortalite üzerine etkisi lojistik regresyon ile analiz edilmiştir. Net tarihlerin varlığında cox-regresyon analizi daha doğru bir analiz yöntemi olabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak ayaktan polikliniğe başvuran geriatri hastalarında hipomagnezemi dinapeni, depresyon ve mortalitede artış ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, hipomagnezemi saptanan hastalar, yaşlılarda çok sayıda olumsuz klinik sonuca yol açtığı bilinen kas gücünde azalma ve depresyon açısından daha yakından takip edilmelidir. Ayrıca, bu hastalarda 3-4 yıllık mortalite normomagnezemi olan bireylere göre artmış olduğundan, hipomagnezemi için risk faktörleri gözden geçirilmelidir. Hipomagnezemi olanlarda replasmanın olumlu etkisi için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır

Çıkar Çatışması ve Fonlama

Çalışma için finansal destek alınmamıştır.

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan (14/299) karar numarası ile alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Pham PC, Pham PA, Pham SV, et al. Hypomagnesemia: a clinical perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014; 7:219-30.
2. Al Alawi AM, Majoni SW, Falhammar H. Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions. *Int J Endocrinol.* 2018; 2018:9041694.
3. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Chewcharat A, et al. Hospital-Acquired Dymagnesemia and In-Hospital Mortality. *Med Sci (Basel).* 2020 Sep 1; 8(3).
4. Malinowska J, Malecka M, Ciepiela O. Variations in Magnesium Concentration Are Associated with Increased Mortality: Study in an Unselected Population of Hospitalized Patients. *Nutrients.* 2020 Jun 19; 12(6).
5. Pham PC, Pham PM, Pham SV, et al. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 Mar; 2(2):366-73.
6. Earl H, Rudolph DO, Joyce MG. Disorders of Magnesium Metabolism Ed: Edgar L, Nissenson A. *Nephrology Secrets* 3rd ed, Philadelphia, Mosby; 2012, 560-570.
7. Association AP. 5th ed. Washington, DC2013. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).
8. Durmaz B, Soysal P, Ellidokuz H, et al. Validity and reliability of geriatric depression scale-15 (short form) in Turkish older adults. *North Clin Istanbul.* 2018 Sep; 5(3):216-220.
9. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 Jul 1; 48(4):601.
10. Unutmaz GD, Soysal P, Tuven B, et al. Costs of medication in older patients: before and after comprehensive geriatric assessment. *Clin Interv Aging.* 2018; 13:607-613.
11. Dutoglu E, Soysal P, Smith L, et al. Nocturia and its clinical implications in older women. *Arch Gerontol Geriatr.* 2019 Nov - Dec; 85:103917.
12. Eby GA, Eby KL. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis. *Med Hypotheses.* 2010 Apr; 74(4):649-60.