

Hubungan Kadar Magnesium Serum Dan HbA1c dengan Severitas Neuropati Diabetik

Andi Fadilah Yusran Putri^{1*}, Yuliarni Syafrita¹, Hendra Permana¹

ABSTRACT

Low magnesium levels are known to be associated with increased risk of diabetes mellitus and its complications. In addition, HbA1c levels are also known to have a correlation with further diabetes complications such as diabetic neuropathy. Diabetic neuropathy is the most common microvascular complication in diabetes mellitus, whose incidence is associated with disability and mortality rates in diabetic patients. This study aimed to assess the correlation between serum magnesium levels and HbA1c with the severity of diabetic neuropathy. This was a cross-sectional study. Severity of diabetic neuropathy is classified according to the Baba's Diabetic Neuropathy Classification (BDC). All subjects were examined for serum magnesium and HbA1C levels. This study consisted of 46 diabetes mellitus subjects, with 69.6% of the subjects suffering from diabetic neuropathy. The average magnesium level in this study was $1.87 \text{ mg/dl} \pm 0.245$ and the median HbA1c level was 8.6 %. There was no significant correlation between serum magnesium levels and HbA1c with the incidence and severity of diabetic neuropathy ($p > 0.05$). However, there was a significant negative correlation between magnesium levels and HbA1c levels in diabetic neuropathy patients.

Keywords: diabetic neuropathy, serum magnesium, HbA1c, severity of diabetic neuropathy

Magnesium (Mg) adalah salah satu elektrolit tubuh, yang merupakan kation keempat terbanyak di dalam tubuh manusia. Magnesium memainkan banyak peranan fisiologis, salah satunya ialah sebagai kofaktor penting pada lebih dari 300 reaksi enzimatik tubuh, khususnya pada proses fosforilasi.¹ Konsentrasi Mg diketahui penting dalam fosforilasi tirosin-kinase pada reseptor insulin, sehingga defisiensi dari kadarnya diketahui berhubungan dengan penurunan sensitivitas reseptor insulin yang dapat meningkatkan risiko terjadinya diabetes melitus tipe 2 serta komplikasi dari diabetes melitus itu sendiri.^{2,3} Pada sistem saraf, magnesium penting dalam transmisi saraf yang optimal, dan berfungsi sebagai pelindung terhadap eksitotoksitas sel saraf.⁴

Hemoglobin A1c (HbA1c) atau yang dapat disebut sebagai *glycosylated hemoglobin* merupakan senyawa hemoglobin yang dihasilkan ketika glukosa bereaksi dengan molekul asam amino. Pemeriksaan HbA1c merupakan sebuah metode

yang dipercaya dalam pemantauan kontrol glikemik jangka panjang, yang mana menentukan kadar glukosa darah rerata selama periode berkisar 3 bulan. Pemeriksaan kontrol glikemik ini digunakan sebagai target teraupetik utama dalam pencegahan kerusakan organ serta pencegahan terjadinya komplikasi makro dan mikrovaskular dari diabetes melitus (DM).^{5,6} Selanjutnya, dengan adanya kontrol glikemik yang ketat melalui pengamatan dari kadar *glycated hemoglobin* (HbA1c), kejadian akan neuropati diabetik sebagai salah satu komplikasi mikrovaskular tersering dapat berkurang ataupun dicegah.⁷

Neuropati diabetik merupakan sebuah kelainan sistem saraf perifer yang terbukti secara klinis maupun subklinis pada pasien diabetes melitus dengan penyebab neuropati perifer selain dari diabetes melitus sudah disingkirkan.^{8,9} Meskipun terdapat kemajuan serta perbaikan dalam pengelolaan diabetes, neuropati diabetik menjadi komplikasi diabetes kronis yang paling sering dilaporkan dan berhubungan dengan kualitas hidup, serta mempengaruhi tingkat kecacatan dan kematian penderitanya.^{10,11} Tingkat keparahan ataupun severitas dari neuropati diabetik dapat dinilai melalui

* Penulis Korespondensi: firandila@yahoo.com

¹ Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

pemeriksaan kecepatan hantar saraf (KHS) yang pada studi sebelumnya kriteria *Baba's Diabetic Neuropathy Classification* (BDC) digunakan sebagai sistem pengklasifikasian severitas neuropati diabetik berdasarkan hasil KHS.¹² Patofisiologi yang mendasari terjadinya neuropati diabetik sangatlah kompleks dan masih belum dapat dijelaskan sepenuhnya. Hal ini membuat penentuan dari biomarker yang dapat dipakai dalam penegakkan diagnosis serta menilai progresifitasnya masih sulit untuk ditemukan.¹³

Pada studi terkini, ditemukan beberapa studi yang menilai hubungan antara kadar magnesium serum dengan diabetes melitus tipe 2 beserta komplikasinya. Kadar magnesium yang rendah didapatkan berhubungan dengan peningkatan resiko diabetes melitus tipe 2 serta peningkatan kejadian neuropati diabetik. Studi terkini menunjukkan bahwa magnesium tidak hanya berhubungan dengan metabolisme glukosa dan sekresi insulin serta sensitivitas insulin, namun juga berhubungan dengan penurunan kerentanan jaringan terhadap stres oksidatif, serta memiliki kapasitas antioksidan dalam pencegahan neurotoksisitas.^{10,13,14} Studi yang dilakukan oleh Chu *et al* (2016) memperlihatkan bahwa kadar magnesium serum berhubungan secara signifikan dengan penurunan amplitudo pada pemeriksaan kecepatan hantar saraf (KHS) pasien DM tipe 2. Hal ini menunjukkan bahwa kadar magnesium serum yang rendah dapat mempengaruhi fungsi saraf perifer melalui degenerasi aksonal.¹⁰

Sementara itu, pada studi yang dilakukan oleh Xu *et al* (2013) tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara kadar magnesium serum maupun magnesium urin pada pasien diabetes melitus tanpa komplikasi dengan pasien diabetes melitus yang disertai komplikasi.¹⁵ Temuan tersebut juga sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Hyassat *et al*, dimana tidak ditemukan hubungan antara hipomagnesemia dengan komplikasi dari diabetes melitus, dimana tidak terdapat hubungan antara hipomagnesemia dengan neuropati diabetik saat neuropati ditegakkan berdasarkan gejala klinis neuropati dan melalui pemeriksaan konduksi saraf.¹⁶

Selain itu, pada studi terkini juga ditemukan terdapatnya hubungan antara kontrol glikemik yang buruk terhadap peningkatan kejadian komplikasi dari diabetes melitus seperti neuropati diabetik.

Pada studi yang dilakukan oleh Fasil *et al* (2019), didapatkan bahwa kontrol glikemik yang buruk berhubungan dengan peningkatan komplikasi diabetes melitus seperti neuropati diabetik (7,9%).¹⁷ Berbeda dengan studi yang dilakukan oleh Huang *et al*, dimana tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai amplitudo KHS antara subjek dengan kadar HbA1c 8,5% kebawah dengan subjek dengan kadar HbA1c 8,5% keatas.¹⁸

Melihat adanya beberapa temuan yang berbeda mengenai keterkaitan antara kadar magnesium serum dan kontrol glikemik/ HbA1c terhadap derajat keparahan neuropati perifer yang diderita pasien diabetes melitus, hal ini membuat penulis tertarik untuk menilai dan mengetahui hubungan antara kadar magnesium serum dan HbA1c dengan severitas neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUP Dr.M.Djamil, dimana sampai saat ini masih belum ada penelitian yang meneliti hal ini di RSUP Dr.M.Djamil Padang.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional*, populasi penelitian adalah semua pasien diabetes melitus (DM) yang berobat ke Poliklinik Endokrin dan Neurologi RSUP DR. M. Djamil Padang. Sampel diambil dengan metode *consecutive sampling* terhadap subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah pasien yang telah terdiagnosis menderita diabetes melitus berdasarkan data rekam medis, berusia 35-75 tahun dan bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini. Sedangkan pasien dengan penyakit penyerta yang dapat menyebabkan neuropati perifer seperti gagal ginjal kronis, infark miokard akut, gangguan hati, hipotiroid, lepra, serta pasien yang mengkonsumsi obat-obatan yang berpotensi menyebabkan neuropati perifer dieksklusikan dari penelitian ini. Berdasarkan rumus penelitian analisis tidak berpasangan dengan menggunakan proporsi kejadian neuropati pada kelompok standar berdasarkan kepustakaan (kelompok magnesium normal) sebesar 20%, maka didapatkanlah jumlah sampel minimal sebanyak 42 orang. Pada tahap awal dilakukan pencatatan data karakteristik dasar dan klinis subjek seperti umur, jenis kelamin, indeks massa tubuh, kadar magnesium serum dan kadar HbA1c. Pemeriksaan kecepatan hantar saraf menggunakan mesin EMG cadwell

dilakukan pada seluruh subjek untuk menentukan severitas dari neuropati diabetik. Severitas neuropati diabetik diklasifikasikan berdasarkan *Baba's Diabetic Neuropathy Classification* (BDC). Data diolah menggunakan uji statistik.

HASIL

Selama periode Desember hingga Maret 2022 didapatkan sebanyak 46 orang subjek penelitian. Sebanyak 63% adalah perempuan dengan usia rerata dari 46 subjek tersebut ialah $55,37 \pm 9,002$ tahun, dengan usia 55-64 tahun merupakan rentang usia

terbanyak (50%). Dari total 46 subjek, didapatkan subjek tanpa neuropati diabetik sebanyak 14 orang (30,4%) dan dengan neuropati diabetik sebanyak 32 orang (69,6%). Pada subjek yang menderita neuropati diabetik, severitas neuropati yang terbanyak ditemui berdasarkan kriteria BDC ialah derajat sedang (11 orang). Berdasarkan indeks massa tubuh, subjek penelitian ini didominasi oleh indeks massa tubuh *obese* (21 orang, 45,7%) dengan insidensi terendah pada indeks massa tubuh *underweight* (1 orang, 2,2%). Rerata kadar magnesium serum subjek penelitian adalah $1,87 (\pm SD 0,245)$ dan kadar HbA1c, nilai mediannya adalah 8,6 dengan nilai terendah adalah 5,6 dan nilai tertinggi adalah 14,0%.

Tabel 1. Karakteristik Dasar

Karakteristik	Frekuensi (n= 46)	Persentase (%)
Usia , Mean \pm SD	55,37 \pm 9,002	
35 - 44	7	15,2
45 - 54	11	23,9
55 - 64	23	50,0
65 - 75	5	10,9
Jenis Kelamin		
Laki-laki	17	37,0
Perempuan	29	63,0
Kejadian Neuropati		
Neuropati	32	69,6
Normal	14	30,4
Kriteria BDC		
Normal	14	30,4
Ringan	4	8,7
Sedang	11	23,9
Sedang-Berat	9	19,6
Berat	8	17,4
Indeks Massa Tubuh		
<i>Underweight</i>	1	2,2
<i>Normal</i>	14	30,4
<i>Overweight</i>	10	21,7
<i>Obese</i>	21	45,7
Kadar Magnesium		
Mean \pm SD	1,87 \pm 0,245	
Kadar HbA1c		
Median (min-max)	8,6 (5,6-14,0)	

Analisa bivariat dilakukan untuk mencari hubungan antara kadar Magnesium serum dan kadar HbA1c dengan severitas neuropati diabetik. Pada analisa hubungan antara kadar magnesium serum dengan severitas neuropati, kadar magnesium serum dikelompokkan dalam kategori normal ($\geq 1,7$ mg/dL) dan rendah ($< 1,7$ mg/dL), kemudian dihubungkan dengan severitas neuropati berdasarkan kriteria BDC

yang dikelompokkan menjadi kategori ringan (BDC 1), sedang (BDC 2), sedang-berat (BDC 3), dan berat (BDC 4). Oleh karena syarat χ^2 tidak terpenuhi, maka uji analisis alternatif yang digunakan untuk melihat hubungan antar kedua variabel tersebut ialah uji Kolmogorov-Smirnov (Tabel 2).

Tabel 2. Hubungan magnesium serum dengan severitas neuropati diabetik

		BDC				<i>p value</i>
		Ringan (n)	Sedang (n)	Sedang-Berat (n)	Berat (n)	
Mg	Normal	4	6	7	5	0,977*
	Rendah	0	5	2	3	

*Uji Kolmogorov-Smirnov

Pada Tabel 2 terlihat bahwa pada kelompok subjek dengan magnesium rendah (10 orang), sebagian besar ditemukan memiliki kriteria BDC kategori sedang sebanyak 5 orang (50%). Tidak ada subjek dengan kadar magnesium rendah yang memiliki severitas neuropati diabetik derajat ringan. Sedangkan pada kelompok subjek dengan kadar magnesium normal (22 orang), severitas neuropati diabetik terbanyak ialah kategori sedang-berat, yaitu sebanyak 7 orang (31,8%). Uji Kolmogorov-Smirnov menunjukkan tidak terdapatnya hubungan yang signifikan antara kadar magnesium dengan severitas neuropati diabetik, dengan nilai $p=0,977$ ($p>0,05$).

Pada analisa hubungan antara kadar HbA1c dengan severitas neuropati diabetik, nilai HbA1c dikelompokkan kedalam kategori baik ($<6,5\%$), dan buruk ($\geq 6,5\%$), kemudian dihubungkan dengan severitas neuropati berdasarkan kriteria BDC berupa kategori ringan (BDC 1), sedang (BDC 2), sedang-berat (BDC 3), dan berat (BDC 4). Oleh karena syarat χ^2 tidak terpenuhi, maka uji analisis alternatif yang digunakan untuk melihat hubungan antar kedua variabel tersebut ialah uji Kolmogorov-Smirnov (Tabel 3).

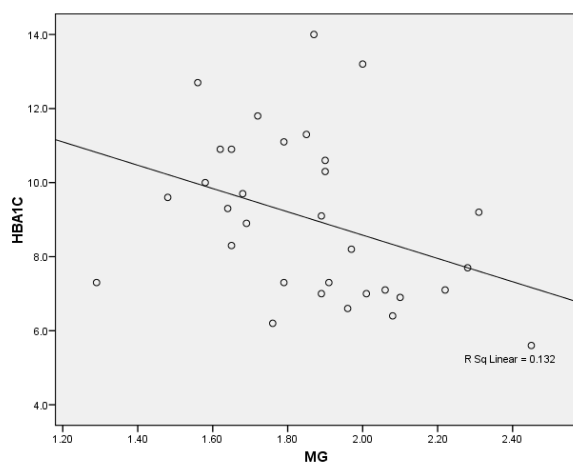
Tabel 3. Hubungan antara HbA1c dengan severitas neuropati diabetik

		BDC				<i>p value</i>
		Ringan (n)	Sedang (n)	Sedang-Berat (n)	Berat (n)	
HbA1c	Baik	0	1	2	0	0,986*
	Buruk	4	10	7	8	

*Uji Kolmogorov-Smirnov

Pada analisis bivariat mengenai hubungan antara HbA1c dengan severitas neuropati diabetik, dari kelompok subjek dengan kadar HbA1c/kontrol glikemik yang baik (3 orang), sebagian besar memiliki severitas neuropati diabetik/ kriteria BDC sedang-berat (2 orang, 66,7%). Sedangkan pada subjek dengan kadar HbA1c/kontrol glikemik yang buruk (29 orang), sebagian besar memiliki kriteria BDC sedang (10 orang, 34,5%). Berdasarkan uji Kolmogorov-Smirnov, terlihat tidak terdapatnya hubungan antara kadar HbA1c dengan severitas neuropati diabetik, dengan nilai uji $p=0,986$ ($p>0,05$).

Pada studi ini juga dinilai korelasi antar variabel independen yaitu kadar magnesium serum dan HbA1c pada subjek dengan neuropati diabetik. Oleh karena didapatkan distribusi sebaran data yang tidak normal, maka korelasi antara kadar magnesium serum dan kadar HbA1c dianalisa menggunakan korelasi *Spearman*. Pada Gambar 1 terlihat scatter diagram yang menggambarkan plot kadar magnesium serum dan HbA1c pada subjek neuropati diabetik, dimana didapatkan suatu korelasi yang bermakna diantara kedua variabel.



Gambar 1. Korelasi antara kadar Magnesium dengan kadar HbA1C pada subjek neuropati diabetik.

PEMBAHASAN

Usia rerata pasien diabetes dengan ataupun tanpa neuropati pada studi ini ialah 55,37 tahun. Temuan ini serupa dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Arpaci *et al*, dimana didapatkan usia rerata 55 tahun. Nilai HbA1c pada subjek penelitian ini didapatkan sebesar 8,6%, dengan rentan nilai minimum hingga maksimum sebesar 5,6 hingga 14%. Kadar HbA1c yang tinggi mengindikasikan kontrol glikemik yang buruk, dan merupakan salah satu faktor resiko penting dalam patogenesis terjadinya neuropati diabetik.¹⁹

Pada studi ini juga didapatkan sebanyak 45,7% subjek memiliki indeks masa tubuh obesitas. Pada beberapa studi terkini, diketahui bahwa indeks massa tubuh merupakan salah satu faktor resiko yang berhubungan dengan kejadian Diabetes pada kedua jenis kelamin. Pada studi yang dilakukan oleh Zhang *et al*, didapatkan prevalensi DM meningkat sebanyak 59,4% pada laki-laki dan 68,7% pada perempuan yang overweight, dan meningkat 125 dan 84% secara berurutan pada individu obesitas.²⁰

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar magnesium serum dengan severitas neuropati diabetik ($p > 0,05$). Temuan ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Murthy *et al*, dimana tidak terdapatnya hubungan yang bermakna antara magnesium serum yang rendah dengan kejadian neuropati diabetik. Lebih lanjutnya, pada penelitian tersebut sebaliknya dikatakan

bahwa terdapat hubungan antara magnesium serum dengan jumlah komplikasi diabetik yang terjadi, dimana pasien yang mempunyai lebih dari satu jenis komplikasi diabetes didapatkan memiliki kadar magnesium serum yang lebih rendah. Hal ini mengindikasikan bahwa semakin banyak komplikasi diabetes yang terjadi pada pasien DMT2, maka kadar magnesium akan ditemukan semakin rendah.²¹ Namun hal ini berbeda dari studi yang dilakukan oleh Khanna *et al*, dimana ditemukan sebanyak 42,8% penderita neuropati diabetik memiliki kadar magnesium yang lebih rendah bila dibandingkan dengan kadar magnesium yang normal (6,8%).²²

Pada penelitian yang dilakukan oleh Sales *et al*, didapatkan bahwa kadar magnesium didalam eritrosit berhubungan dengan kejadian neuropati diabetik. Barbagallo *et al*, juga menemukan bahwa pemberian insulin dan kondisi diabetes memiliki hubungan dengan konsentrasi magnesium didalam eritrosit. Penurunan kadar magnesium serum juga ditemukan setelah terjadinya defisiensi berat dari magnesium tubuh, hal ini menunjukkan bahwa penurunan kadar magnesium serum berhubungan erat dengan konsentrasi magnesium intraselular. Oleh karena itu, kadar magnesium serum dapat dijadikan sebagai indikator spesifik terhadap metabolisme magnesium tubuh. Namun sensitivitas dari magnesium serum ini masih rendah. Selain itu, hipomagnesemia pada pasien diabetes melitus tampaknya juga berhubungan dengan peningkatan ekskresi magnesium urin, sehingga konsentrasi magnesium didalam eritrosit dan nilai magnesium urin dapat dikombinasikan untuk menilai kondisi metabolisme magnesium secara keseluruhan. Selanjutnya, asupan magnesium yang tidak mencukupi, dan juga penurunan kadar kadar kalium serum diketahui dapat mempengaruhi kadar magnesium serum.²²⁻²⁴ Pada penelitian ini tidak dilakukan penelusuran lebih lanjut terhadap kadar magnesium urin, juga tidak dilakukan evaluasi terhadap status intake magnesium subjek penelitian sebelumnya. Beberapa faktor tersebut diduga merupakan beberapa faktor perancu dalam penelitian ini.

Selanjutnya, pada penelitian ini tidak ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara kadar HbA1C dengan kejadian serta severitas neuropati diabetik ($p > 0,05$). Pada studi yang dilakukan oleh McCarter *et al* didapatkan bahwa

kadar HbA1c merupakan salah satu faktor resiko neuropati diabetik, dimana setiap kenaikan 1% dari kadar HbA1C ini akan meningkatkan resiko neuropati diabetik sebanyak 5.30%.^{25,26} Namun, pada penelitian yang dilakukan oleh Huang *et al* (2005), tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada nilai amplitudo pemeriksaan KHS antara subjek dengan nilai HbA1c 8.5% ataupun lebih rendah dengan subjek dengan nilai HbA1c diatas 8.5%.¹⁸ Tidak ditemukannya hubungan apa pun antara neuropati perifer dengan HbA1c mungkin sebagian karena fakta bahwa 65% pasien sudah menjalani pengobatan pada saat pemeriksaan. Selain itu, hubungan yang tidak bermakna ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor perancu, salah satunya ialah durasi diabetes yang bervariasi, pengobatan yang telah didapatkan dan onset yang seringkali tidak jelas pada populasi DM tipe 2.²⁷

Sementara itu, pada penelitian ini didapatkan adanya korelasi yang bermakna antara kadar magnesium dengan kadar HbA1c pada penderita neuropati diabetik ($p < 0,05$). lebih lanjut, didapatkan sebuah korelasi negatif dengan kekuatan korelasi sedang. Hal ini menggambarkan bahwa semakin rendahnya kadar magnesium, maka kadar HbA1c ataupun kontrol glikemik akan semakin meningkat atau buruk. Hasil ini sesuai dengan penelitian Mudjanarko dan Nasution yang menyatakan bahwa kadar magnesium serum memiliki korelasi negatif yang signifikan terhadap HbA1c. Kadar magnesium serum yang rendah pada pasien dengan DM Tipe 2 dikaitkan dengan kontrol glikemik yang buruk.²⁸

Terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian ini dimana faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi severitas neuropati diabetik lebih lanjut tidak diteliti, seperti durasi diabetes melitus yang diderita pasien, lama durasi pengobatan diabetes melitus serta jenis pengobatan yang didapatkan pada masing-masing subjek. Selain itu pada penelitian ini juga tidak diteliti lebih lanjut faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kadar HbA1c seperti kadar hemoglobin ataupun kelainannya. Keterbatasan lainnya ialah pada penelitian ini hanya menilai kadar magnesium serum, namun sensitivitas dari magnesium serum dalam menggambarkan kadar magnesium tubuh secara keseluruhan masihlah rendah. Sehingga konsentrasi magnesium pada sel darah merah dan urin seharusnya dikombinasikan untuk menggambarkan situasi kadar magnesium

tubuh yang lebih tepat. Pada penelitian ini juga tidak dilakukan evaluasi terhadap status intake magnesium subjek penelitian sebelumnya.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, dimana penelitian ini merupakan studi dengan desain *cross sectional*, dengan jumlah sampel penelitian yang terbatas (46 sampel) yang mungkin belum menggambarkan keseluruhan populasi. Keterbatasan lain pada penelitian ini ialah tidak dilakukan penelitian terhadap faktor resiko lain seperti riwayat pengobatan dan durasi penyakit, yang mungkin dapat mempengaruhi kadar HbA1c serta kejadian dan severitas dari neuropati diabetik. Selain itu, pada penelitian ini hanya menilai kadar magnesium serum, namun sensitivitas dari magnesium serum dalam menggambarkan kadar magnesium tubuh secara keseluruhan masihlah rendah. Sehingga konsentrasi magnesium pada sel darah merah dan urin seharusnya dikombinasikan untuk menggambarkan situasi kadar magnesium tubuh yang lebih tepat. Pada penelitian ini juga tidak dilakukan evaluasi terhadap status intake magnesium subjek penelitian sebelumnya.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar magnesium serum dan HbA1c dengan severitas neuropati diabetik. Namun, ditemukan korelasi negatif yang bermakna secara signifikan antara kadar magnesium dan kadar HbA1c pada subjek neuropati diabetik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorder. Clin Biochem Rev, 2003; 24:47-66
2. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2007; 458: 40-47
3. Dasgupta A, Sarma D, Saikia UK. Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2012; 16
4. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The role of magnesium in neurological disorders. Nutrients,

- 2018;10: 730
5. Buxo JAD, Bonadio TLC. Choice of insulin administration route in diabetic peritoneal dialysis patients in Handbook of Dialysis Therapy, 4 ed. Elsevier, 2008; 1076-1085
 6. Yosef T, Nureye D, Tekalign E. Poor glycemic control and its contributing factors among type 2 diabetes patients at Adama Hospital Medical College in East Ethiopia. Diabetes Metab Syndr Obes. 2021, 14; 3273-3280
 7. Su J, Zhao L, Zhang X, Cai H, Huang H, Xu F, et al. HbA1c variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. Cardiovasc Diabetol, 2018;17: 47
 8. Ardeleanu V, Toma A, Pafili K, Papanas N, Motodei I, Diaconu CC, et al. Current pharmacological treatment of painful diabetic neuropathy: a narrative review. Medicina (Kaunas). 2020;56(1);25
 9. Hurley RW, Henriques OH, Wu CL. Neuropathic pain syndrome in Practical management of pain, fifth ed. Ed: Benzon HT, Rathmell JP, Wu CL, Turk DC, Argoff CE, Hurley RW. Philadelphia: Elsevier; 2014; 354-357
 10. Chu C, Zhao W, Zhang Y, Li L, Lu J, Jiang L, et al. Low serum magnesium levels are associated with impaired peripheral nerve function in type 2 diabetic patients. Scientific reports, 2016;6
 11. Perkeni. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa Indonesia. PB Perkeni 2019
 12. Baba M, Suzuki C, Ogawa Y. Severity grading of diabetic neuropathy in type-2 diabetes by nerve conduction study: five-year prospective study in occurrence of diabetic foot, macroangiopathic events, and eventual death. Japanese journal of clinical neurophysiology, 2018;46(2): 71-77
 13. Zhang Q, Ji L, Zheng H, Li Q, Xiong Q, Sun W, et al. Low serum phosphate and magnesium levels are associated with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice, 2018; 146: 1-7
 14. Gommers LM, Hoenderop JG, Bindels RJ, de Baaij JH. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: a vicious circle?. Diabetes, 2016; 65: 3-12
 15. Hyassat D, Sitri E, Batieha A, Elkhateeb M, Ajlouni K. Prevalence of hypomagnesemia among type 2 diabetic patients attending the National Center for Diabetes, Endocrinology and Genetics. International journal of endocrinology and metabolism. 2014; 12(3): e17796
 16. Xu J, Xu W, Yao H, Sun W, Zhou Q, Cai L. Associations of serum and urinary magnesium with the pre-diabetes, diabetes and diabetic complications in the Chinese northeast population. PLoS ONE, 2013;8(2): e56750
 17. Fasil A, Biadgo B, Abebe M. Glycemic control and diabetes complications among diabetes mellitus patients attending at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. Diabetic, Metabolic syndrome and obesity: targets and therapy, 2019;1275-83
 18. Huang CC, Chen TW, Weng MC, Lee CL. Effect of glycemic control on electrophysiologic changes of diabetic neuropathy in type 2 diabetic patient. Kaohsiung J Med 2005;21: 15-21
 19. Arpacı D, Tocioglu AG, Ergenc H, Korkmaz S, Ucar A, Tamer A, et al. Associations of serum magnesium levels with diabetes mellitus and diabetic complications. Hippokratia 2015; 19(2): 153-157
 20. Zhang H, Ni J, Yu C, Wu Y, Li J, Liu J, et al. Sex-based differences in diabetes prevalence and risk factors: A population-based cross-sectional study among low-income adults in China. Front Endocrinol 2019; 10: 658
 21. Murthy PS, Palvai K. A study of serum magnesium levels in type 2 diabetes mellitus. International Journal of Scientific Study, 2019; 6(10): 92-98
 22. Khanna D, Bhatnagar M, Tayal S. Study of magnesium levels in type 2 diabetes mellitus. J Evolution Med Dent Sci, 2020; 9(4): 206-210
 23. Jamali AA, Jamali GM, Tanwani BM, Jamali AA, Tanwani Y, Jamali NM. Association of Hypomagnesemia in Type 2 Diabetic Patients with and without Peripheral Neuropathy. Journal of Diabetes Mellitus, 2018; 8: 27-42

24. Kurstjens S, Baaij JHF, Bouras H, Bindels RJM, Tack CJJ, Hoenderop JGJ. . Determinants of hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology*, 2017;176: 11-19
25. Li Z, Lei X, Xu B, Wang S, Gao T, Lv H. Analysis of risk factor of diabetes peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and nursing intervention. *Exp Ther Med* 2020;20(6): 127
26. Syed IA. Glycated hemoglobin: past, present, and future are we ready for the change. *J Pak Med Assoc* 2011;61(4): 383-388
27. Gill HK, Yadav SB, Ramesh V, Bhatia E. A prospective study of prevalence and association of peripheral neuropathy in Indian patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Postgrad Med*, 2014; 60: 270-275
28. Mudjanarko SW & Nasution HN. Association of serum magnesium levels with glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Current Research*, 2020; 12(1): 9531-9533