·综 述·

血清镁与糖尿病及其并发症相关性的研究进展

褚 晨[1],王从容[2*]

([1]苏州大学医学部,苏州 215006;[2]上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科,上海市糖尿病研究所,上海市糖尿病重点实验室,上海市糖尿病临床医学中心,上海 200233)

【摘 要】 镁是人体内重要的阳离子,参与体内多种代谢过程。既往研究表明低血镁与糖尿病的发生发展密切相关。近年来,血清镁水平与糖尿病并发症的相关性被广泛关注并成为研究热点。本文综述了近年来关于镁离子的分布与调节、血清镁与糖尿病及其并发症相关性及补镁临床应用的研究进展,以进一步理解血清镁在糖尿病及其并发症发病、进展机制中的作用,为临床治疗提供新思路。

【关键词】 血清镁;糖尿病;糖尿病并发症;作用机制

【中图分类号】 R587.1 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.04.070

Research progress on correlation of serum magnesium with diabetes and its complications

CHU Chen[1], WANG Cong-Rong[2*]

([1]Medical College of Soochow University, Suzhou 215006, China; [2]Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Diabetes Institute, Shanghai Key Laboratory of Diabetes Mellitus, Shanghai Clinical Center for Diabetes, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 Magnesium (Mg^{2+}) is an essential positive ion for the human body, and involved in many fundamental biological processes. Previous studies have found that Mg^{2+} deficiency is closely associated with the occurrence and development of diabetes. In recent years, the relationship between serum Mg^{2+} level and diabetes complications has been greatly concerned and become a research hotspot. In this article, we reviewed the recent research progress on distribution and regulation of Mg^{2+}, the correlation of serum Mg^{2+} level with diabetes and its complication, and clinical application of magnesium supplementation, in order to further understand how serum Mg^{2+} contributes to the occurrence of diabetes and its complications, and to provide new treatment strategies in clinical practice.

【Key words】 serum magnesium; diabetes mellitus; diabetes complications; mechanism

This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81570808), *and the Innovative Foundation of Translational Medicine From School of Medicine in Shanghai Jiaotong University — Project of Precision Medicine* (15ZH4006).

Corresponding author: *WANG Cong-Rong*, *E-mail*: *crwang@sjtu.edu.cn*

镁离子(Mg^{2+})是维持人体生命活动必需的宏量元素,是细胞内含量仅次于钾离子的第二大常见阳离子。Mg^{2+}作为多种酶系的辅助因子或激活剂,参与人体内600余种酶促反应。Mg^{2+}还参与蛋白质和核酸合成、细胞周期和细胞增殖的调控及细胞结构完整性的维持[1]。大量流行病学研究表明低血镁与糖尿病及其并发症密切相关,低血镁可能通过影响胰岛素抵抗、胰岛素分泌、炎症反应、氧化应激、内皮功能、肌醇代谢等参与糖尿病及其并发症的发生发展。现就血清镁与糖尿病及其并发症相关性的研究进展综述如下。

1 镁的分布与调节

正常人体内Mg^{2+}总量约24 g,其中99%储存于骨骼、肌肉及其他软组织中,仅1%存在细胞外。健康人体内血清Mg^{2+}浓度稳定在0.7~1.05 mmol/L,Mg^{2+}浓度的恒定有赖于多种因素的精密调节。机体内Mg^{2+}平衡通过肠道吸收、骨储存及肾排泄等途径维持,当肠道吸收受损及肾排泄过多会导致低镁血症[1]。随着基因检测技术的发展,目前已有研究表明溶质载体家族41(solute carrier 41A1,SLC41A1)、镁转运蛋白1(magnesium transporter 1,MAGT1)及

收稿日期:2016-11-16;修回日期:2016-12-29

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81570808);上海交通大学医学院转化医学创新基金——精准医学研究项目(15ZH4006)

通信作者:王从容,E-mail:crwang@sjtu.edu.cn

瞬时受体电位通道7(transient receptor potential channel,TRPC7)等多种表达在细胞膜上的镁转运蛋白参与Mg^{2+}的跨膜运输[2]。深入研究机体内Mg^{2+}平衡的调节机制对临床治疗具有重要意义。

2 低血镁与糖尿病及其并发症相关性的流行病学研究

2.1 低血镁与糖尿病

Xu等[3]在中国东北地区人群中进行的一项横断面研究结果表明,1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus,T1DM)、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)、空腹血糖受损及糖耐量异常组血镁水平均较正常对照组降低。此外,补镁对糖尿病高危发病人群可能具有潜在保护作用。一项在中国南方人群中进行的巢式病例对照研究表明,高镁组患者出现糖尿病前期和糖尿病风险均较低镁组显著降低,且随访3年后糖尿病组血镁值明显低于入组时水平[4]。Hruby等[5]对2582例糖尿病高危人群进行的一项长达7年的随访研究表明,高镁摄入组发生糖尿病的比例较低镁摄入组显著下降。

2.2 低血镁与糖尿病大血管病变

糖尿病大血管病变是目前糖尿病患者最主要的死亡原因,寻求有效的治疗策略具有重要的临床价值。Wang等[6]对上海地区50例糖尿病合并大血管病变和243例单纯糖尿病受试者进行的横断面研究结果表明,校正年龄、性别及体质量指数(body mass index, BMI)等混杂因素后,糖尿病合并大血管病变组的血镁水平明显低于单纯糖尿病组。Zhang等[7]对34个研究进行Meta分析评价口服镁的降压效果,发现相较于对照组,口服镁(平均368 mg/d)3个月可显著降低收缩压及舒张压。然而另外一些研究表明糖尿病合并大血管病变组患者血镁水平与无并发症组间无明显差异。研究结果的不一致性可能是由人种及糖尿病病程所致[3]。以上临床研究表明,血镁水平与糖尿病大血管并发症存在一定联系,补镁对糖尿病患者合并大血管并发症的保护及治疗作用还有待进一步研究。

2.3 低血镁与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变是最常见的糖尿病微血管并发症,亦是成年人主要的致盲原因。Hamdan等[8]的研究纳入非洲地区50例T2DM并发视网膜病变患者及50例年龄、BMI与之匹配的单纯糖尿病患者,发现T2DM并发视网膜病变患者血镁水平较对照组显著下降。有印度学者对34例伴视网膜病变的糖尿病患者、30例不伴有视网膜病变的糖尿病患者及30例健康对照进行横断面分析,发现糖尿病合并视网膜病变患者血镁水平显著低于其余两组[9]。Lu等[10]对来自上海地区的3100例血镁正常的糖尿病受试者进行横断面研究,发现伴有视网膜病变患者血镁水平较不伴视网膜病变组明显降低,且多元回归分析结果显示血镁浓度每增加0.1 mmol/L,视网膜病变发生风险下降约20%。综上,对于不同地区、不同种族人群的研究均表明低血镁与糖尿病视网膜病变相关,进一步研究其作用机制对未来糖尿病视网膜病变的预防和治疗具有一定的指导意义。

2.4 低血镁与糖尿病肾病

糖尿病肾病是终末期肾病(end-stage renal diseases, ESRD)的主要成因之一,T2DM患者中约20%的患者最终发生ESRD。Bherwani等[11]对50例合并糖尿病肾病和50例不伴糖尿病肾病的糖尿病患者进行临床检测,发现糖尿病肾病组患者低镁血症发生率显著高于不伴糖尿病肾病组。一项回顾性研究结果表明,在糖尿病肾病患者中,低镁组患者发生ESRD的风险是高镁组的2.12倍,提示低血镁可作为早期预测糖尿病肾病患者进展为ESRD的临床标志物[12]。一项针对T2DM合并慢性肾脏病变2~4期患者的横断面研究结果表明,高尿白蛋白/肌酐比值(urine albumin-creatinine ratio, UACR)组患者血镁水平较低UACR组患者显著下降;进一步多元线性回归分析结果表明血镁水平与UACR显著负相关[13]。以上临床研究结果证实,维持人体内镁平衡可延缓糖尿病肾病的进展。

2.5 低血镁与糖尿病神经病变

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neurophathy, DPN)虽较为常见,但因缺乏统一的诊断标准和检测方法[14],目前关于血镁水平与DPN相关性的研究相对较少。De Leeuw等[15]对110例慢性镁缺乏的T1DM患者随访5年发现,补充镁可以延缓DPN进展。我们前期对978例上海T2DM患者研究发现,异常神经传导组血镁水平较正常神经传导组显著下降,且血清镁水平与神经传导振幅的z score显著相关,提示低镁可能通过引起轴索变性影响周围神经功能[16]。低血镁与糖尿病神经病变的相关性还有待大样本、多中心研究进一步验证。

3 低血镁在糖尿病及其并发症中的作用机制

3.1 低血镁与胰岛素抵抗及胰岛素分泌

低血镁可通过促进胰岛素抵抗及减少胰岛素分泌影响糖代谢水平。一方面,大量临床研究证实低

血镁与T2DM患者胰岛素抵抗相关。镁缺乏通过抑制胰岛素受体磷酸化影响下游信号通路,导致胰岛素抵抗[17]。另一方面,胰岛素分泌水平也受血镁水平影响。Rodriguez等[18]发现,在非糖尿病受试者中,低血镁与胰岛素分泌下降相关。两者相关性可能与细胞内Mg^{2+}水平影响葡萄糖激酶活性[19]、糖酵解过程、细胞膜ATP依赖的钾离子通道状态及钙镁离子比例等有关[2,18]。值得注意的是,有学者在肥胖患者中发现胰岛素抵抗及慢性高血糖会引起低镁血症[20,21]。因此,低血镁与胰岛素抵抗两者之间形成恶性循环,进一步推动糖尿病及其并发症的发生发展。

3.2 低血镁与炎症反应

炎症反应在糖尿病及其并发症的发病机制中具有重要作用[22],近年来,多项研究证实低血镁与炎症反应增加相关[23],炎症反应可能作为联系低血镁与糖尿病并发症的关键因素。Dibaba等[24]通过Meta分析发现镁摄入量与血清C反应蛋白水平显著负相关。一项双盲安慰剂对照研究纳入62例低血镁的糖尿病前期患者,发现镁剂治疗组超敏C反应蛋白水平较对照组显著降低[25]。还有学者对192例非糖尿病、非高血压受试者进行研究发现,肥胖患者的低血镁水平与肿瘤坏死因子-α增加存在相关性[26]。动物试验也证实镁缺乏会导致促炎性细胞因子增加,在此基础上,研究者提出神经源性炎症机制假说,即镁缺乏导致神经元N-甲基-D-天冬氨酸受体通道激活,促进神经肽类物质(如炎性介质P物质)释放[27]。

3.3 低血镁与氧化应激

Mg^{2+}具有一定的抗氧化应激功能[28],低血镁可通过氧化应激途径参与糖尿病及其并发症的发生发展。Parvizi等[29]发现补充镁盐可降低糖尿病肾病大鼠的血尿素氮及组织丙二醛水平,提示镁可以改善肾损伤及氧化应激。此外,低镁血症可以使抗氧化酶(如谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等)的表达减少、活力下降[30]。Mg^{2+}参与氧化应激反应的深层机制仍需进一步研究。

3.4 低血镁与内皮功能

血管内皮功能受损可直接参与糖尿病及其并发症的发生发展[31],而低镁通过促进血小板聚集和血管钙化[28]引起内皮功能受损,从而促进糖尿病及其糖尿病并发症的进展。Maier等[32]发现,低镁通过抑制内皮细胞增殖、上调纤溶酶原激活物抑制剂-1和血管细胞黏附分子-1营造促炎症、促血栓生成及促动脉粥样硬化的环境,导致内皮损伤。Ferre等[33]采用低镁培养的内皮细胞进行离体实验发现,低镁通过激活核转录因子(nuclear factor-kappa B, NF-kB)调控细胞因子网络,继而在促炎症和促动脉粥样硬化的环境下引起内皮受损。Shechter等[34]将50例冠状动脉病变患者分成补镁组与安慰剂组,发现镁治疗6个月后,患者肱动脉内皮舒张功能及运动耐力均明显改善。

3.5 低血镁与肌醇代谢

细胞内肌醇浓度下降参与糖尿病并发症尤其是神经病变的发生发展,而镁可使肌醇转运系统活力增加,因而补镁可能通过增加细胞内肌醇浓度来减轻神经系统损伤[35],其具体机制有待进一步的研究。

4 补镁的临床应用

镁摄入充足对人体至关重要,美国推荐的每日膳食中镁供给量为男性410~420 mg,女性310~320 mg[23]。临床上,可建议镁缺乏患者摄入含镁高的食物(如谷类、豆类、坚果等),均衡饮食后低镁仍未改善者可考虑补镁治疗[36]。不同研究中镁剂的种类不同且剂量不一,包括氧化镁(250 mg/d)、氯化镁(384 mg/d)、硫酸镁(300 mg/d)等[37]。补镁尚未被纳入糖尿病治疗标准中,其治疗方案还有待进一步规范和优化。

5 展 望

既往研究表明,低血镁通过影响胰岛素抵抗、胰岛素分泌、炎症反应、氧化应激、内皮功能、肌醇代谢等参与糖尿病及其并发症的发生发展。相信随着对Mg^{2+}的了解深入,其在糖尿病并发症的预防和治疗研究中必将发挥更重要的作用。

【参考文献】

[1] de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease[J]. Physiol Rev, 2015, 95(1): 1-46. DOI: 10.1152/physrev.00012.2014.

[2] Gommers LM, Hoenderop JG, Bindels RJ, *et al*. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: a vicious circle[J]? Diabetes, 2016, 65(1): 3-13. DOI: 10.2337/db15-1028.

[3] Xu J, Xu W, Yao H, *et al*. Associations of serum and urinary magnesium with the pre-diabetes, diabetes and diabetic complications in the Chinese northeast population[J]. PLoS One, 2013, 8(2): 56750. DOI: 10.1371/journal.pone.0056750.

[4] Fang C, Wang X, Wu W, *et al*. Association of serum magnesium level with odds of prediabetes and diabetes in a southern Chinese population: a prospective nested case-control study[J]. Biol Trace Elem Res, 2016, 172(2): 307-314. DOI: 10.1007/s12011-015-0594-y.

[5] Hruby A, Meigs JB, O'Donnell CJ, *et al*. Higher magnesium intake reduces risk of impaired glucose and insulin metabolism and progression from prediabetes to diabetes in middle-aged Americans[J]. Diabetes Care, 2014, 37(2): 419-427. DOI: 10.2337/dc13-1397.

[6] Wang S, Hou X, Liu Y, *et al*. Serum electrolyte levels in relation to macrovascular complications in Chinese patients with diabetes mellitus[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12: 146. DOI: 10.1186/1475-2840-12-146.

[7] Zhang X, Li Y, Del Gobbo LC, *et al*. Effects of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials[J]. Hypertension, 2016, 68(2): 324-333. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07664.

[8] Hamdan HZ, Nasser NM, Adam AM, *et al*. Serum magnesium, iron and ferritin levels in patients with diabetic retinopathy attending Makkah Eye Complex, Khartoum, Sudan[J]. Biol Trace Elem Res, 2015, 165(1): 30-34. DOI: 10.1007/s12011-015-0236-4.

[9] SN, NK, SA, *et al*. The association of hypomagnesaemia, high normal uricaemia and dyslipidaemia in the patients with diabetic retinopathy[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(9): 1852-1854. DOI: 10.7860/JCDR/2013/6106.3332.

[10] Lu J, Gu Y, Guo M, *et al*. Serum magnesium concentration is inversely associated with albuminuria and retinopathy among patients with diabetes[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 1260141. DOI: 10.1155/2016/1260141.

[11] Bherwani S, Jibhkate SB, Saumya AS, *et al*. Hypomagnesaemia: a modifiable risk factor of diabetic nephropathy[J]. Horm Mol Biol Clin Investig, 2017, 29(3): 79-84. DOI: 10.1515/hmbci-2016-0024.

[12] Sakaguchi Y, Shoji T, Hayashi T, *et al*. Hypomagnesemia in type 2 diabetic nephropathy: a novel predictor of end-stage renal disease[J]. Diabetes Care, 2012, 35(7): 1591-1597. DOI: 10.2337/dc12-0226.

[13] Silva AP, Mendes F, Fragoso A, *et al*. Altered serum levels of FGF-23 and magnesium are independent risk factors for an increased albumin-to-creatinine ratio in type 2 diabetics with chronic kidney disease[J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(2): 275-280. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2015.11.006.

[14] 李璐, 王从容. 糖尿病周围神经病变生物学标志物的临床研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(4): 312-316. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.04.074.
Li L, Wang CR. Research advances in biomarkers for diabetic peripheral neuropathy[J]. Chin J Mult Org Dis Elderly, 2016, 15(4): 312-316. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.04.074.

[15] De Leeuw I, Engelen W, De Block C, *et al*. Long term magnesium supplementation influences favourably the natural evolution of neuropathy in Mg-depleted type 1 diabetic patients (T1DM)[J]. Magnes Res, 2004, 17(2): 109-114.

[16] Chu C, Zhao W, Zhang Y, *et al*. Low serum magnesium levels are associated with impaired peripheral nerve function in type 2 diabetic patients[J]. Sci Rep, 2016, 6: 32623. DOI: 10.1038/srep32623.

[17] Paxton R, Ye L. Regulation of heart insulin receptor tyrosine kinase activity by magnesium and spermine[J]. Mol Cell Biochem, 2005, 277(1-2): 7-17. DOI: 10.1007/s11010-005-5755-4.

[18] Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Insulin secretion is decreased in non-diabetic individuals with hypomagnesaemia[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27(6): 590-596. DOI: 10.1002/dmrr.1206.

[19] Molnes J, Teigen K, Aukrust I, *et al*. Binding of ATP at the active site of human pancreatic glucokinase — nucleotide-induced conformational changes with possible implications for its kinetic cooperativity[J]. Febs J, 2011, 278(13): 2372-2386. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08160.x.

[20] Lecube A, Baena-Fustegueras JA, Fort JM, *et al*. Diabetes is the main factor accounting for hypomagnesemia in obese subjects[J]. PLoS One, 2012, 7(1): e30599. DOI: 10.1371/journal.pone.0030599.

[21] Pham PC, Pham PM, Pham SV, *et al*. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2(2): 366-373. DOI: 10.2215/CJN.02960906.

[22] Fujita T, Hemmi S, Kajiwara M, *et al*. Complement-mediated chronic inflammation is associated with diabetic microvascular complication[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2013, 29(3): 220-226. DOI: 10.1002/dmrr.2380.

[23] Nielsen FH. Effects of magnesium depletion on inflammation in chronic disease[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2014, 17(6): 525-530. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000093.

[24] Dibaba DT, Xun P, He K. Dietary magnesium intake is inversely associated with serum C-reactive protein levels: meta-analysis and systematic review[J]. Eur J Clin Nutr, 2014, 68(4): 510-516. DOI: 10.1038/ejcn.2014.273.

[25] Simental-Mendia LE, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation decreases C-reactive protein levels in subjects with prediabetes and hypomagnesemia: a clinical randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. Arch Med Res, 2014, 45(4): 325-330. DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.04.006.

[26] Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Elevated concentrations of TNF-alpha are related to low serum magnesium levels in obese subjects[J]. Magnes Res, 2004, 17(3): 189-196.

[27] Tejero-Taldo MI, Kramer JH, Mak Iu T, *et al*. The nerve-heart connection in the pro-oxidant response to Mg-deficiency[J]. Heart Fail Rev, 2006, 11(1): 35-44. DOI:10.1007/s10741-006-9191-7.

[28] Arpaci D, Tocoglu AG, Ergenc H, *et al*. Associations of serum magnesium levels with diabetes mellitus and diabetic complications[J]. Hippokratia, 2015, 19(2): 153-157.

[29] Parvizi MR, Parviz M, Tavangar SM, *et al*. Protective effect of magnesium on renal function in STZ-induced diabetic rats[J]. J Diabetes Metab Disord, 2014, 13(1): 84. DOI: 10.1186/s40200-014-0084-3.

[30] Morais JB, Severo JS, Santos LR, *et al*. Role of magnesium in oxidative stress in individuals with obesity[J]. Biol Trace Elem Res, 2017, 176(1): 20-26. DOI: 10.1007/s12011-016-0793-1.

[31] Berezin AE. Endothelial progenitor cells dysfunction and impaired tissue reparation: the missed link in diabetes mellitus development[J]. Diabetes Metab Syndr, 2016, pli: S1871-4021(16)30145-x. DOI:10.1016/j.dsx.2016.08.007.

[32] Maier JA, Malpuech-Brugere C, Zimowska W, *et al*. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis[J]. Biochim Biophys Acta, 2004, 1689(1): 13-21. DOI: 10.1016/j.bbadis.2004.01.002.

[33] Ferre S, Baldoli E, Leidi M, *et al*. Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells *via* activation of NFkB[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1802(11): 952-958. DOI:10.1016/j.bbadis.2010.06.016.

[34] Shechter M, Sharir M, Labrador MJ, *et al*. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease[J]. Circulation, 2000, 102(19): 2353-2358. DOI: 10.1161/01.CIR.102.19.2353.

[35] Hasanein P, Parviz M, Keshavarz M, *et al*. Oral magnesium administration prevents thermal hyperalgesia induced by diabetes in rats[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2006, 73(1): 17-22. DOI: 10.1016/j.diabres.2005.12.004.

[36] Mooren FC. Magnesium and disturbances in carbohydrate metabolism[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(9): 813-823. DOI: 10.1111/dom.12492.

[37] Veronese N, Watutantrige SF, Luchini C, *et al*. Effect of magnesium supplementation on glucose metabolism in people with or at risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials[J]. Eur J Clin Nutr, 2016, 70(12): 1463. DOI: 10.1038/ejcn.2016.209.

(编辑: 王雪萍)