

Niedobór magnezu w cukrzycy typu 2

Magnesium deficiency in type 2 diabetes mellitus

Mikołaj Kopeć, Daniel Głąbowski, Krystian Awgul, Andrzej Pawlik

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

Streszczenie

Cukrzyca typu 2 często towarzyszą wahania poziomu magnezu (Mg). Nie istnieją łatwo dostępne testy laboratoryjne o wysokiej czułości i swoistości, które pozwoliłyby na dokładną ocenę kliniczną jego poziomu. Niedobory Mg mogą również przebiegać bez obniżenia osoczkowego stężenia tego pierwiastka. Stwierdzono, że starsze osoby obciążone cukrzycą są bardziej narażone na hipomagnezemię. Stan ten jest ściśle związany z wyrównaniem cukrzycy wyrażanym poprzez stężenie hemoglobiny glikowanej. Doustna suplementacja Mg wydaje się być użyteczna do regulacji niedoborów wśród osób z cukrzycą typu 2 i może wywierać pozytywny wpływ na insulinooporność, stres oksydacyjny i ogólnoustrojowe reakcje zapalne. Brak dużych prób klinicznych na pacjentach obciążonych cukrzycą typu 2, które skupiałyby się na gospodarce magnezu tłumaczy brak zgodności pomiędzy badaniami epidemiologicznymi a klinicznymi. Większość badań skupia się na stężeniu Mg w osoczu, ignorując zjonizowany magnez, przez co trudno jest połączyć jego niedobory z konkretnymi chorobami. (*Farm Współ 2017; 10: 111-114*)

Słowa kluczowe: Mg, Magnez, DM2, cukrzyca, niedobór

Summary

Type 2 diabetes mellitus is often accompanied by magnesium concentration fluctuations. Easily accessible tests of high sensitivity and specificity that would allow accurate clinical measurement of its levels don't exist. Magnesium deficits can be hard to detect as they may course without serum magnesium deficits. Diabetes mellitus type 2 predisposes to hypomagnesemia and this condition is closely related to the long term glycemic profiles expressed by the concentration of glycated hemoglobin. Oral magnesium supplementation may be useful for regulation of magnesium deficits among diabetic patients and may exert influence on insulin sensitivity and inflammatory responses. However, lack of large clinical trials on patients with diabetes mellitus type 2 focusing especially on magnesium levels explains the lack of compatibility between epidemiologic and clinical studies. Moreover, most of studies focuses on serum magnesium levels ignoring ionized magnesium, therefore it is a challenge to associate its deficits with specific diseases. (*Farm Współ 2017; 10: 111-114*)

Keywords: Mg, magnesium, DM2, diabetes, deficit

Wprowadzenie

Magnez (Mg) jest najczęściej występującym, dwuwartościowym kationem w komórkach naszego organizmu i drugim, obok potasu, najczęstszym jodem komórkowym. Biorąc pod uwagę częstość występowania wszystkich pierwiastków w naszym organizmie, plasuje się na czwartym miejscu [1].

Nie istnieją łatwo dostępne testy laboratoryjne o wysokiej czułości i swoistości, które pozwoliłyby na dokładną ocenę kliniczną poziomu Mg [2]. Hipomagnezemię rozpoznajemy u pacjentów z osoczkowym stężeniem Mg $\leq 0,61$ mmol/L lub $\leq 1,5$ mg/dL, z kolei stężenia $\leq 0,75$ mmol/L lub $\leq 1,8$ mg/dL stanowią kryterium rozpoznania hipomagnezemi przedklinicznej [3,4].

Niedobory Mg mogą również przebiegać bez obniżenia osocznego stężenia tego pierwiastka, jednak gdy hipomagnezemia już wystąpi oznacza ona zazwyczaj znaczący ogólnoustrojowy niedobór magnezu. Niestety większość badań skupia się na pomiarach całkowitego, osocznego stężenia Mg, pomijając Mg zjonizowany (wolny) lub wewnątrzkomórkowy, co sprawia, że bardzo trudno jest odnieść deficyty magnezu do konkretnych chorób [5].

Magnez a cukrzyca

Cukrzyca typu drugiego (ang. *diabetes mellitus* 2, DM2) często towarzyszą wahania poziomu Mg. U pacjentów ze zdiagnozowaną DM2 zauważono częstsze występowanie deficytów Mg niż w populacji ogólnej. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z niewyrównaną cukrzycą, dłuższym czasem trwania choroby i obecnością przewlekłych powikłań naczyniowych dotyczących zarówno małych jak i dużych naczyń [2].

Stwierdzono, że starsze osoby, obciążone cukrzycą są bardziej narażone na hipomagnezemię. Stan ten jest ściśle związany z wyrównaniem cukrzycy wyrażanym poprzez stężenie hemoglobiny glikowanej. Uważa się, że u starszych osób, chorujących na cukrzycę wyczerpanie Mg wewnątrzkomórkowego lub zjonizowanego może wystąpić przy prawidłowym poziomie Mg we krwi, a co za tym idzie – niedobór taki będzie trudny do wykrycia przy użyciu rutynowych badań [5].

Poziomy wewnątrzkomórkowego, wolnego Mg są konsekwentnie zmniejszone u chorych na DM2, w porównaniu do osób, które nie cierpią na tę chorobę [1,6]. Mimo że mechanizm nie został do końca wyjaśniony, zmiany w wychwycie Mg przez komórki i/lub deficyt ATP w tych komórkach, mogą być pomocne w zrozumieniu niedoborów komórkowego Mg [7]. Związek pomiędzy poziomem wewnątrzkomórkowego Mg i stężeniem ATP jest dość skomplikowany. Zmniejszenie komórkowego ATP prowadzi do zmniejszenia wiązania Mg do ATP (formowania MgATP) i w konsekwencji do zmniejszenia wewnątrzkomórkowego stężenia Mg.

Celem niniejszej pracy poglądowej jest analiza najnowszych doniesień dotyczących mechanizmów niedoborów i suplementacji Mg w DM2.

Mechanizmy niedoboru Mg w DM2

Obniżone spożycie lub zwiększona utrata Mg z moczem, przy prawidłowym wchłanianiu i magazynowaniu, leżą u źródła deficytu Mg w DM2 [8]. Być

może w populacji ogólnej istnieje związek pomiędzy poziomem Mg w osoczu a rozwojem DM2. Nerkowa utrata Mg i Ca często towarzyszy DM2, jednakże mechanizm, w jakim do niej dochodzi nie jest do końca wyjaśniony [9].

Zarówno hiperglikemia jak i hiperinsulinemia mogą zwiększać wydalanie Mg z moczem. Ilość Mg wydalonego z moczem i poziom glukozy we krwi na czczo są odwrotnie proporcjonalne do osoczkowych poziomów Mg. Z tego wynika, że hiperglikemia zmniejsza cewkową reabsorpcję Mg [9]. W odpowiedzi wyrównanej cukrzycy utrata Mg z moczem jest znacznie zmniejszona [10].

Magnez a insulinooporność

Hipomagnezemia w DM2 jest obecna tylko przy ciężkich i długo trwających deficytach Mg, jednak częściej obserwowane są niedobory Mg, którym nie towarzyszą wahania osoczkowego poziomu Mg [5]. Niedobory te są istotne klinicznie, ponieważ Mg jest kofaktorem wielu reakcji enzymatycznych. Klinicznymi konsekwencjami niedoboru Mg u pacjentów z DM2 może być narastająca insulinooporność i związana z tym zmniejszona utylizacja glukozy [8].

Inną teorią opisującą związek niedoboru Mg ze zwiększoną insulinoopornością jest występowanie stresu oksydacyjnego lub zapalenia. Stężenie wolnych rodników jest często podwyższone w DM2, stresie oksydacyjnym, nadciśnieniu tętniczym i zespole metabolicznym [11]. Zaobserwowano także zależne od wieku niedobory komórkowego Mg wśród osób powyżej 65 r.ż. oraz w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub DM2 niezależnie od wieku [11].

Niemniej jednak, niezależnie od mechanizmu deficytu magnezu w DM2, zespole metabolicznym, nadciśnieniu tętniczym i starszym wieku oczywistym jest, że niedobór magnezu może prowadzić do narastania insulinooporności w każdej z tych jednostek chorobowych [8,12]. Podsumowując, deficyt magnezu może poprzedzać narastanie insulinooporności i zaburzenia tolerancji glukozy.

Niedobór magnezu jako bezpośrednia przyczyna DM2

Niedobory dietetyczne Mg mogą powodować insulinooporność, co wykazano w wielu badaniach, zarówno u ludzi jak i na modelu zwierzęcym [13]. U owiec, uboga w Mg dieta powodowała znaczne zmniejszenie zależnego od insuliny wychwyty glukozy

kozy. Z kolei u szczurów, zastosowanie suplementacji Mg, pozwoliło na odroczenie ujawnienia się cukrzycy w czasie [14].

U kobiet niechorujących na cukrzycę zauważono związek pomiędzy ilością Mg suplementowanego w diecie, a niskim poziomem insuliny na czczo [15]. Z kolei u Afroamerykanów, niska zawartość Mg w diecie była związana z narastaniem insulinooporności i nieprawidłowym wynikiem doustnego testu tolerancji glukozy [16]. Suárez *et al.* [17] zasugerowali, że zaburzenie metabolizmu glukozy poprzez ograniczanie Mg w diecie było spowodowane upośledzeniem zarówno wydzielania, jak i samego działania insuliny.

Magnez jako suplement w kontroli DM2

Ustalenie i regulacja nieprawidłowego poziomu Mg u pacjentów z cukrzycą jest klinicznie istotne, mimo że wielu lekarzy wykazuje tendencje do ignorowania tego problemu. Zwiększone ryzyko wystąpienia upośledzonej tolerancji glukozy i/lub DM2 u osób z niedoborem Mg w diecie lub surowicy, może sugerować pozytywny wpływ suplementacji tego pierwiastka. Suplementacja Mg może być istotnym dodatkiem w kontroli i prewencji DM2 [18].

Niestety, ilość prób klinicznych na ten temat jest ograniczona. Dowody kliniczne bezpośredniego wpływu suplementacji Mg na parametry metaboliczne pacjentów z DM2 pozostają niejasne. Hipoteza na temat roli suplementacji Mg przy kontrolowaniu DM2 powinna być potwierdzona w dużych, randomizowanych próbach klinicznych [19]. Udowodniono, że suplementacja Mg może poprawić insulino-wrażliwość oraz jest w stanie poprawić upośledzoną funkcję śródbłonna naczyń u starszych osób z DM2. Badanie kohortowe przeprowadzone na grupie niemalże 637 tys. osób wykazało, że u osób regularnie przyjmujących 100mg Mg dziennie ryzyko zachorowania na DM2 jest zmniejszone o 8-13% [20]. Szczególnym przypadkiem, w którym powinno rozważyć się zwiększenie dawki

suplementacji Mg jest farmakoterapia metforminą. W badaniach wykazano, że stosowanie metforminy jest związane z niższymi poziomami osocznego Mg, w porównaniu do próby kontrolnej [21]. Ponadto Costello *et al.* wykazali, że wyrównywanie niedoborów Mg obniża glikemię na czczo [22]. Pojawiają się także badania, wykazujące korzystny wpływ suplementacji Mg w leczeniu depresji u starszych osób z DM2 [23].

Warto także wspomnieć, że hipermagnezemia i zatrucie Mg są niezwykle rzadkie. Mogą wystąpić praktycznie tylko w przypadku ostrej, jatrogennej niewydolności nerek. U takich pacjentów stosując suplementację Mg należy zachować szczególną ostrożność [24].

Wnioski

Podsumowując, doustna suplementacja Mg wydaje się być użyteczna do regulacji niedoborów wśród osób z DM2 i może wywierać pozytywny wpływ na insulinooporność, stres oksydacyjny i ogólnoustrojowe reakcje zapalne. Brak dużych prób klinicznych na pacjentach obciążonych cukrzycą typu 2, które skupiałyby się na gospodarce magnezu tłumaczy brak zgodności pomiędzy badaniami epidemiologicznymi a klinicznymi. Większość badań skupia się na stężeniu Mg w osoczu, ignorując zjonizowany magnez, przez co trudno jest połączyć jego niedobory z konkretnymi chorobami.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Mikołaj Kopeć

Katedra i Zakład Fizjologii PUM

Al. Powstańców Wielkopolskich 72; 70-111 Szczecin

☎ (+48 91) 466 16 11

pawand@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

1. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch Biochem Biophys.* 2007;458:407.
2. Mather HM, Levin GE. Magnesium status in diabetes. *Lancet.* 1979;1:924.
3. Hashizume N, Mori M. An analysis of hypermagnesemia and hypomagnesemia. *Jpn J Med.* 1990;29:36872.
4. Chernow B, Bamberger S, Stoiko M i wsp. Hypomagnesemia in patients in postoperative intensive care. *Chest.* 1989;95:3917.
5. Barbagallo M, Di Bella G, Brucato V i wsp. Serum ionized magnesium in diabetic older persons. *Metabolism.* 2014;63:5029.
6. Resnick LM, Altura BT, Gupta RK i wsp. Intracellular and extracellular magnesium depletion in type 2 (noninsulindependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1993;36:76770.
7. Barbagallo M, Dominguez LJ, Resnick LM. Magnesium metabolism in hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Am J Ther.* 2007;14:37585.
8. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A i wsp. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardiometabolic syndrome X. *Mol Aspects Med.* 2003;24:3952.
9. McNair P, Christensen MS, Christiansen C i wsp. Renal hypomagnesaemia in human diabetes mellitus: its relation to glucose homeostasis. *Eur J Clin Invest.* 1982;12:815.
10. Schnack C, Bauer I, Pregant P i wsp. Hypomagnesaemia in type 2 (noninsulindependent) diabetes mellitus is not corrected by improvement of longterm metabolic control. *Diabetologia.* 1992;35:779.
11. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and aging. *Curr Pharm Des.* 2010;16:8329.
12. Günther T. Magnesium in bone and the magnesium load test. *Magnes Res.* 2011;24:2234.
13. He K, Liu K, Daviglus ML, Morris SJ, i wsp. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation.* 2006;113:167582.
14. Balon TW, Gu JL, Tokuyama Yi wsp. Magnesium supplementation reduces development of diabetes in a rat model of spontaneous NIDDM. *Am J Physiol.* 1995;269:E745E752.
15. Fung TT, Manson JE, Solomon CG i wsp. The association between magnesium intake and fasting insulin concentration in healthy middleaged women. *J Am Coll Nutr.* 2003;22:5338
16. Humphries S, Kushner H, Falkner B. Low dietary magnesium is associated with insulin resistance in a sample of young, nondiabetic Black Americans. *Am J Hypertens.* 1999;12:74756.
17. Suárez A, Pulido N, Casla A i wsp. Impaired tyrosinekinase activity of muscle insulin receptors from hypomagnesaemic rats. *Diabetologia.* 1995;38:126270.
18. Guerrero-Romero F, RodríguezMorán M. Complementary therapies for diabetes: the case for chromium, magnesium, and antioxidants. *Arch Med Res.* 2005;36:2507.
19. McCarty MF. Nutraceutical resources for diabetes prevention an update. *Med Hypotheses.* 2005;64:1518.
20. Fang X, Han H, Li M i wsp. Dose-Response Relationship between Dietary Magnesium Intake and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Meta-Regression Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients.* 2016;11:E739.
21. Wählén A, Haenni A, Johansson HE. Do we need to measure vitamin B12 and magnesium in morbidly obese patients with type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017;10:151-4.
22. Costello R, Wallace TC, Rosanoff A. Magnesium. 2016;1:199-201.
23. Barragán-Rodríguez L, RodríguezMorán M, GuerreroRomero F. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. *Magnes Res.* 2008;21:21823.
24. Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs. routine. *JAMA.* 1990;263:3063-4.