

۱- علی فرزانهگان؛ دانش آموخته تحصیلات تکمیلی بیوشیمی بالینی از دانشگاه علوم پزشکی یاسوج  
دانش آموخته تحصیلات تکمیلی قارچ شناسی پزشکی از دانشگاه علوم پزشکی ایران  
۲- میترا سلطانی؛ کارشناس ارشد آزمایشگاه مرکزی بهداشت بندر انزلی  
مدرس دانشکده پردیس بین الملل دانشگاه علوم پزشکی گیلان،  
کارشناس مسئول آزمایشگاه مرکزی بهداشت بندر انزلی



## اهمیت اندازه گیری منیزیم سرم و اثرات پیشگیرانه آن در کنترل دیابت و بیماری های متابولیک

منیزیم یک ماده معدنی مهمی است که در تنظیم فرآیندهای سلولی دخیل است و برای طیف گسترده ای از واکنش های متابولیک ضروری است (۱). در بدن انسان، Mg چهارمین ماده معدنی فراوان پس از کلسیم، سدیم و پتاسیم و بعد از پتاسیم دومین کاتیون درون سلولی است؛ با این حال، رایج ترین کاتیون سلولی است. Mg یک کوفاکتور مهم برای صدها واکنش آنزیمی و فرآیندهای بیولوژیکی است (در حال حاضر بیش از ۶۰۰ واکنش تخمین زده می شود!) و بر روی آنزیم ها به عنوان یک جزو ساختاری یا کاتالیزوری و بر روی سوبسترات ها، عمل می کند؛ برای تمام فرآیندهای فسفوریلاسیون اکسیداتیو، واکنش های تولید انرژی، سنتز پروتئین، گلیکولیز و سنتز و ثبات اسید نوکلئیک مورد نیاز است. به طور ویژه Mg سلولی، یک عامل ضروری برای فرآیندهای متعدد موثر در متابولیسم کربوهیدرات ها است. همچنین به دلیل حضور کلیدی آن در مجموعه Mg-ATP، که یک عامل ضروری برای تمام آنزیم های محدود کننده سرعت گلیکولیز است. Mg فعالیت تمام آنزیم های درگیر در واکنش های فسفوریلاسیون را تنظیم می کند. منیزیم یک ماده مغذی ضروری برای حفظ عملکردهای فیزیولوژیکی حیاتی است. از سوی دیگر، شواهد رو به رشد نشان داده است که هیپو منیزیمی مزمن ممکن است در پاتوژنز اختلالات متابولیکی مختلف مانند اضافه وزن و چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲، فشار خون بالا، تغییرات متابولیسم لیپید و التهاب نقش داشته باشد. مصرف زیاد منیزیم با رژیم غذایی و یا مکمل به نظر می رسد از عوارض متابولیکی مزمن جلوگیری کند. عمل محافظتی Mg ممکن است شامل محدود کردن انباشت بافت چربی، بهبود متابولیسم گلوکز و انسولین، افزایش گشاد شدن عروق و وابسته به اندوتلیوم، تعادل در متابولیسم لیپید و کاهش فرآیندهای التهابی باشد. بنابراین، در حال حاضر به نظر می رسد که Mg نقش مهمی در ایجاد اختلالات متابولیکی مرتبط با چاقی دارد، اگرچه هنوز نیاز به آزمایش های کنترل شده تصادفی بیشتری است برای بهینه سازی مقدار Mg مورد نیاز در مکمل ها (۲).

### هیپومنیزیمی و دیابت

دیابت نوع ۲ چالش سلامت رو به رشد در سطح ملی و جهانی است. براساس مطالعات اخیر، بین سال های ۱۹۸۰ و ۲۰۱۴، تعداد افراد مبتلا به دیابت از ۱۰۸ میلیون نفر به ۴۲۲ میلیون نفر افزایش یافته است (۳).

دیابت شیرین یک بیماری مزمن جدی است که در سطوح بالای قند خون ناشتارخ می دهد. دیابت یک مشکل مهم بهداشت عمومی است. کمبود منیزیم در بیماران مبتلا به دیابت (هر دو نوع) بسیار شایع است و بروز آنها با ۱۳،۷-۴۷،۷٪ متفاوت است. شواهد قوی وجود دارند که ارتباط بین نقص های متابولیکی در دیابت شیرین و غلظت غیرطبیعی Mg را نمایان می کنند (۴). هیپو منیزیمی با هیپرلیپیدمی و فشار خون بالا در بیماران مبتلا به سندرم

متابولیک در ارتباط است (۵). Mg نقش مهمی در متابولیسم گلوکز و انسولین از طریق مکانیسم های متعدد، از جمله اثر بر تیروزین کیناز و گلوکز و فعالیت پروتئین انتقال دهنده دارد (۷و۶). Mg درون سلولی ترشح انسولین را تنظیم می کند و هیپو منیزیمی منجر به مقاومت به انسولین می شود (۸). هیپو منیزیمی از شایع ترین اختلالات شایع الکترولیت گزارش شده در بیماران مبتلا به دیابت محسوب می شود (۹). Mg<sup>2+</sup> برای بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی در بدن انسان مانند سنتز DNA، تولید انرژی و هموستاز عروقی ضروری است (۱۰). بدن انسان غلظت mg<sup>2+</sup> سرم را بین ۰،۷۰ و ۱،۰۵ mmol/L حفظ می کند (۱۱). اگرچه اندازه گیری غلظت mg<sup>2+</sup> درون سلولی به عنوان یک جایگزین پیشنهاد شده است، اما غلظت mg<sup>2+</sup> کل سرم/پلاسما در

# Magnesium & Diabetes

ARE YOU DEFICIENT

می شود (۲۳-۲۵). در یک مطالعه که شامل ۹۲۹ فرد مبتلا به T2D بود، mg2+ سرم به طور معکوس با سن، مدت زمان دیابت، شاخص توده بدنی، کنترل قند خون (توسط انجام تست HbA1c) و استفاده از دارو (متفورمین، مشتقات سولفونیل اوره و مهارکننده های DPP4) مرتبط بود (۲۳).

## هیپو منیزیمی و بیماری های متابولیک

این امکان وجود دارد که هیپو منیزیمی در اثر عوامل پاتولوژیک قلبی پدید آمده باشد. به عنوان مثال، کاهش mg2+ در افراد مبتلا به اختلال در جذب دستگاه گوارش ناشی از بیماری سلیاک (۲۶) و همچنین در بیماری های التهابی روده (۲۷-۲۹)، سرطان روده بزرگ، بای پس معده و سایر بیماری های جزئی اختلالات گوارشی روده بزرگ مکررا مشاهده می شود (۳۰). علاوه بر این، یکی از عوامل اصلی کمبود منیزیم در دیابت نوع ۱، اختلالات کلیوی و عدم تعادل هیدرولیتی می تواند باشد (۳۱). هیپو منیزیمی همچنین از طریق مکانیسم های مولکولی مختلف در اثر استفاده مکرر از چندین دارو مانند دیورتیک ها (فوروسمید، تیازید)، مهارکننده های گیرنده عامل رشد اپیدرم (سیتوکسیماب)، مهارکننده های کلسینورین (سیکلوسپورین A)، سیسپلاتین) و برخی از داروهای ضد میکروبی (راپامایسین، آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزیدها، پنتامیدین، فوسکارت، آمفوتریسین ب) پدید می آید. همچنین جالب است که تاکید کنیم که استفاده گسترده از مهارکننده های پمپ پروتون (esomeprazole, topirazole proton pump inhibitors) که به طور کلی بی خطر تلقی می شود، ۱۳ درصد در هیپومنیزیمی موثر است، اما مکانیسم آن هنوز ناشناخته است (۳۲). علاوه بر این، سوء مصرف اتانول منجر به کمبود mg2+ می شود (۳۳-۳۴).

افرادی که در معرض خطر نتایج بالینی نامطلوب هستند ترجیح داده می شود (۱۲). در صورت مشاهده مقاومت به انسولین، پیشنهاد می شود که به هیپومنیزیمی در افراد مبتلا به دیابت توجه شود و این موضوع نشان می دهد که چرا هیپومنیزیمی در T2D (Type 2 diabetes) بیشتر از T1D (Type 1 diabetes) شایع است (۷).

هیپو منیزیمی (غلظت  $Mg^{2+}$  سرم  $> 0.7$  mmol / L) در دیابت نوع ۲ شایع است. در افراد مبتلا به T2D، هیپو منیزیمی تقریباً ۱۰ برابر بیشتر از جمعیت عمومی گزارش می شود و با مقاومت به انسولین، هیپرگلیسمی و پیشرفت سریع بیماری دیابت همراه است (۱۳-۱۷). نادر بودن هیپومنیزیمی در دیابت نوع ۱ نشان می دهد که مقاومت به انسولین تا چه حد می تواند در هموستاز  $Mg^{2+}$  اثر گذار باشد. هیپومنیزیمی ممکن است خطر حوادث قلبی عروقی و مرگ و میر در T2D را افزایش دهد. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که غلظت کم  $Mg^{2+}$  سرم در اثر مصرف کم  $Mg^{2+}$  در رژیم غذایی با بروز نارسایی قلبی، فیبریلاسیون دهلیزی، بیماری عروق کرونر قلب، سکته مغزی و عوارض عروقی در T2D ارتباط معکوس دارد. با این حال، مشخص نیست که آیا مکمل  $Mg^{2+}$  در T2D مفید است یا خیر. آزمایشات بالینی با مکمل های  $Mg^{2+}$  نتایج متناقضی را نشان داده است و باطراحی ضعیفی که در تحقیقات گذشته وجود داشته و همچنین عدم وجود نتایج پایانی مرتبط با بالین و تعداد کم شرکت کنندگان در مطالعه، عملاً نتایج تحقیق ناقص و محدود بوده است. علاوه بر این، مکمل های  $Mg^{2+}$  به دلیل عوارض جانبی، کمتر مصرف می شود. در نتیجه، مکمل های  $Mg^{2+}$  هنوز به عنوان درمان در افراد مبتلا به T2D توصیه نمی شود (۱۸ و ۱۹).

## شیوع هیپو منیزیمی

شیوع هیپومنیزیمی در جمعیت سالم تقریباً ۲٪ است (۱۷) و در افرادی که از دیورتیک ها و مهارکننده های پمپ پروتون استفاده می کنند بیشتر است (۲۰). در بیماران بستری، کاهش منیزیم شایع تر است و ممکن است این کاهش در بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه به میزان ۶۰٪ افزایش یابد (۲۱ و ۲۲).

کنترل قندخون و مقاومت به انسولین به عنوان مهمترین عوامل تعیین کننده هیپو منیزیمی در T2D در نظر گرفته

AF (atrial fibrillation) در افراد مبتلا به T2D مرتبط است. وقوع سایر حوادث ماکروواسکولار مانند AMI (acute myocardial infarction)، CHD (coronary heart disease)، سکته مغزی و PAD (peripheral arterial disease) به نظر می‌رسد به طور غیرمستقیم با  $Mg^{2+}$  سرم مرتبط هستند. در مقابل، بسیاری از مطالعات، اما نه همه، ارتباط  $Mg^{2+}$  سرم/پلاسما را با حوادث میکروواسکولار (از جمله نارسایی کلیوی)، در افراد مبتلا به T2D را نشان می‌دهند. تنها چند مطالعه متقاطع و موردی وجود دارند که منجر به پیدایش نتایج متناقض شده و نیاز به طرح‌های مطالعه ای آینده‌نگر را یادآور می‌کنند.

Mg یک ماده مغذی ضروری برای حفظ عملکردهای فیزیولوژیکی حیاتی است. در بسیاری از فرآیندهای اساسی دخیل بوده و کمبود Mg اغلب با نتایج منفی سلامت در ارتباط است. هیپو منیزیمی ممکن است در پاتوژنز اختلالات متابولیکی مانند چاقی، فشار خون بالا، دیابت، دیس لیپیدمی و تا حدودی با التهاب نقش داشته باشد. اکثر مطالعات بالینی اثر مفید مصرف Mg را با رژیم غذایی و مکمل در زمینه اختلالات متابولیک تأیید کردند. اگرچه مکانیسم‌های دقیق عمل Mg هنوز مشخص نشده است، هدف قرار دادن هموستاز Mg ممکن است یک رویکرد جدید برای پیشگیری و درمان اختلالات متابولیک و عوارض آنها باشد. با این وجود، آزمایش‌های کنترل شده تصادفی بیشتری برای ارزیابی استراتژی‌های مکمل Mg مورد نیاز است.

هدف از عنوان مبحث مطرح شده اهمیت بررسی شیوع هیپومنیزیمی در میان بیماران T2D است. همچنین ارزیابی رابطه بین سطح Mg سرم و کنترل گلیسمی، نشانگرهای قلبی عروقی و عوارض مرتبط با T2D می‌تواند در کنترل بیماری‌های یاد شده بسیار با اهمیت باشد.

#### منابع:

- 1- Freedman MR, Keast DR. White potatoes, including French fries, contribute shortfall nutrients to children's and adolescents' diets. *Nutr Res* 2011; 31: 270-7.
- 2- Resnick, L.M.; Barbagallo, M.; Dominguez, L.J.; Veniero, J.M.; Nicholson, J.P.; Gupta, R.K. Relation of cellular potassium to other mineral ions in hypertension and diabetes. *Hypertension* 2001, 38 Pt 2, 709-712.
- 3- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442.
- 4- Csont T, Bereczki E, Bencsik P, et al. Hypercholesterolemia increases myocardial oxidative and nitrosative stress thereby



#### هیپو منیزیمی و چاقی

چاقی و بیماری‌های همراه آن، نظیر سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲، یک مشکل پزشکی مرتبط در سراسر جهان است. یکی از دلایل چاقی مصرف رژیم‌های غذایی ناسالم است در نتیجه، افراد چاق اغلب دچار کمبود  $Mg^{2+}$  هستند (۳۵). در یک مطالعه ۳۰ ساله که بر روی بیش از ۵۰۰۰ نفر انجام شده است، نشان داده شد که مصرف  $Mg^{2+}$  به طور معکوس با بروز چاقی در ارتباط است (۳۶). علاوه بر این، مکمل  $Mg^{2+}$  در چاقی ناشی از رژیم غذایی در مدل‌های حیوانی، از تجمع بافت چربی جلوگیری می‌کند و گزارش مطالعات انسانی ارتباط معکوس بین مصرف  $Mg^{2+}$  و نشانگرهای چربی مانند BMI و دور کمر را نشان می‌دهد (۳۷-۳۹).

#### نتیجه‌گیری

شیوع بالای هیپومنیزیمی در افراد مبتلا به T2D را می‌توان به از دست دادن  $Mg^{2+}$  ادرار، دیس لیپیدمی، مصرف کم  $Mg^{2+}$ ، تنوع در استفاده از ترکیب میکروبیوم و عوامل ژنتیکی، نسبت داد. از سوی دیگر به نظر می‌رسد برخی از داروها مانند دیورتیک‌ها و متفورمین می‌توانند بر غلظت  $Mg^{2+}$  موثر بوده و >۱۰٪ واریانس غلظت  $Mg^{2+}$  را تحت تاثیر قرار دهند. با توجه به داده‌های بدست آمده می‌توان نتیجه گرفت که مقاومت به انسولین و ژنتیک (پلیمورفیسم‌های تک نوکلئوتید در ژنوم)، روی غلظت  $Mg^{2+}$  موثرتر است، زیرا از طریق اثر بخشی روی فعالیت انتقال  $Mg^{2+}$  (trpm6) نقش تنظیمی خود را ایفا می‌کنند.

بر اساس مطالعات انجام شده، می‌توانیم نتیجه بگیریم که  $Mg^{2+}$  سرم به طور معکوس با حوادث HF (heart failure) و

24- Pokharel DR, Khadka D, Sigdel M, et al. Association of serum magnesium level with poor glycemic control and renal functions in Nepalese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2017;11(Suppl 1): S417-S423.

25- Ilkay HO, Sahin H, Tanriverdi F, Samur G. Association between magnesium status, dietary magnesium intake, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr.* 2019;38(1):31-39.

26- Rondanelli, M.; Faliva, M.A.; Gasparri, C.; Peroni, G.; Naso, M.; Picciotto, G.; Riva, A.; Nichetti, M.; Infantino, V.; Alalwan, T.A.; et al. Micronutrients dietary supplementation advices for celiac patients on long-term gluten-free diet with good compliance: A review. *Medicine* 2019, 55, 337.

27- Galland, L. Magnesium and inflammatory bowel disease. *Magnesium* 1988, 7, 78–83.

28- Kruis, W.; Phuong Nguyen, G. Iron Deficiency, Zinc, Magnesium, Vitamin Deficiencies in Crohn's Disease: Substitute or Not? *Dig. Dis.* 2016, 34, 105–111.

29- Owczarek, D.; Rodacki, T.; Domagała-Rodacka, R.; Cibor, D.; Mach, T. Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol.* 2016, 22, 895–905.

30- Dinicolantonio, J.J.; O'keefe, J.H.; Wilson, W. Subclinical magnesium deficiency: A principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis Coronary artery disease. *Open Hear.* 2018, 5, 668.

31- Bateman, S.W. A Quick Reference on Magnesium. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* 2017, 47, 235–239.

32- Chrysant, S.G. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia complicated with serious cardiac arrhythmias. *Expert Rev. Cardiovasc.* 2019, 17, 345–351.

33- Grochowski, C.; Blicharska, E.; Baj, J.; Mierzwińska, A.; Brzozowska, K.; Forma, A.; Maciejewski, R. Serum iron, magnesium, copper, and manganese levels in alcoholism: A systematic review. *Molecules* 2019, 24, 1361.

34- Maguire, D.; Ross, D.P.; Talwar, D.; Forrest, E.; Naz Ab-basi, H.; Leach, J.P.; Woods, M.; Zhu, L.Y.; Dickson, S.; Kwok, T.; et al. Low serum magnesium and 1-year mortality in alcohol withdrawal syndrome. *Eur. J. Clin. Investig.* 2019, 49, e13152.

35- Morais, J.B.S.; Severo, J.S.; Dos Santos, L.R.; De Sousa Melo, S.R.; De Oliveira Santos, R.; De Oliveira, A.R.S.; Cruz, K.J.C.; Do Nascimento Marreiro, D. Role of Magnesium in Oxidative Stress in Individuals with Obesity. *Biol. Trace Elem. Res.* 2017, 176, 20–26

36- Lu, L.; Chen, C.; Yang, K.; Zhu, J.; Xun, P.; Shikany, J.M.; He, K. Magnesium intake is inversely associated with risk of obesity in a 30-year prospective follow-up study among American young adults. *Eur. J. Nutr.* 2020, 59, 3745–3753.

37- Castellanos-Gutiérrez, A.; Sánchez-Pimienta, T.G.; Carriquiry, A.; Da Costa, T.H.M.; Ariza, A.C. Higher dietary magnesium intake is associated with lower body mass index, waist circumference and serum glucose in Mexican adults. *Nutr. J.* 2018, 17, 114.

38- He, K.; Liu, K.; Daviglius, M.L.; Morris, S.J.; Loria, C.M.; Van Horn, L.; Jacobs, D.R.; Savage, P.J. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation* 2006, 113, 1675–1682.

39- Shamnani, G.; Rukadikar, C.; Gupta, V.; Singh, S.; Tiwari, S.; Bharti, S.; Sharma, P. Serum magnesium in relation with obesity. *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharm.* 2018, 8, 1074–1077.

leading to cardiac dysfunction in apoB-100 transgenic mice. *Cardiovasc Res.* 2007;76(1):100-109.

5- Guerrero-Romero F, Rodríguez-Moran M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Acta Diabetol* 2002; 39: 209-13.

6- Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnesium Research* 2004; 17: 126-36.

7- Chen HY, Cheng FC, Pan HC, Hsu JC, Wang MF. Magnesium enhances exercise performance via increasing glucose availability in the blood, muscle, and brain during exercise. *PLoS One* 2014; 9: e85486.

8- Gommers LM, Hoenderop JG, Bindels RJ, de Baaij JH. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: a vicious circle? *Diabetes* 2016; 65: 3-13.

9- Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases* 2014; 2: 488-96.

10- de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2015;95(1):1-46.

11- Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *CKJ Clin Kidney J.* 2012;5(Suppl 1): i3-i4.

12- Huijgen HJ, Soesan M, Sanders R, Mairuhu WM, Kesecioglu J, Sanders GT. Magnesium levels in critically ill patients what should we measure? *Clin Chem.* 2000;114(5):688-695.

13- Arpacı D, Tocoglu AG, Ergenc H, Korkmaz S, Ucar A, Tamer A. Associations of serum magnesium levels with diabetes mellitus and diabetic complications. *Hippokratia.* 2015;19(2):153-157.

14- Chen S, Jin X, Liu J, et al. Association of plasma magnesium with prediabetes and type 2 diabetes mellitus in adults. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-8.

15- Elderawi WA, Naser IA, Taleb MH, Abutair AS. The effects of oral magnesium supplementation on glycemic response among type 2 diabetes patients. *Nutrients.* 2019;11(1):12-14.

16- Kurstjens S, de Baaij JHF, Bouras H, Bindels RJM, Tack CJ, Hoenderop JGJ. Determinants of hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(1): 11-19.

17- Simmons D, Joshi S, Shaw J. Hypomagnesaemia is associated with diabetes: not pre-diabetes, obesity or the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(2):261-266.

18- van Dijk PR, Waanders F, Qiu J, de Boer HHR, van Goor H, Bilo HJG. Hypomagnesemia in persons with type 1 diabetes: associations with clinical parameters and oxidative stress. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020; 11:2042018820980240.

19- Oost LJ, Van Heck JIP, Tack CJ, De Baaij JHF. The association between hypomagnesemia and poor glycaemic control in type 1 diabetes is limited to insulin resistant individuals. *Sci Rep.* 2022;12(1): 6433.

20- Markovits N, Loebstein R, Halkin H, et al. The association of proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the community setting. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(8):889-895.

21- Wong ET, Rude RK, Singer FR, Shaw ST. A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol.* 1983;79(3):348-352.

22- Chernow B, Bamberger S, Stoiko M, et al. Hypomagnesemia in patients in postoperative intensive care. *Chest.* 1989;95(2): 391-397.

23- Waanders F, Dullaart RPF, Vos MJ, et al. Hypomagnesaemia and its determinants in a contemporary primary care cohort of persons with type 2 diabetes. *Endocrine.* 2020;67(1):80-86.