

镁补充改善糖尿病患者血清胰岛素水平的 Meta 分析

王春晓¹, 刘金宝², 孟妮佳¹, 李 丽¹

(1. 哈尔滨体育学院运动人体科学学院, 哈尔滨 150008; 2. 吉林水利电力职业学院, 长春 130117)

摘要: 系统评价口服镁补充改善糖尿病患者血清胰岛素水平的效果。采用计算机检索 PubMed、EBSCO、The Cochrane Library、CNKI、Web of Science 数据库, 搜集口服镁补充改善糖尿病患者血清胰岛素水平的相关研究, 独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后采用 R studio 软件进行 Meta 分析。亚组分析结果显示, 口服镁补充在镁缺乏糖尿病患者中 [SMD = -0.29, 95% CI (-1.07, 0.48), $P > 0.01$]、4~6 周补充周期 [SMD = -0.74 (-1.69, 0.20), $P > 0.01$]、250~300 mg/d 剂量 [SMD = -0.63 (-1.25, 0), $P < 0.01$] 改善血清胰岛素水平效果更佳, 说明口服镁补充对于改善糖尿病患者血清胰岛素水平具有良好的效果。

关键词: 口服镁补充; 糖尿病; 血清胰岛素水平; 微量元素; Meta 分析; 系统评价

中图分类号: R587 文献标志码: A 文章编号: 1674-8646(2024)14-0120-04

Meta-analysis of the Efficacy of Magnesium Supplement for Serum Insulin Levels in Diabetes Patients

Wang Chunxiao¹, Liu Jinbao², Meng Nijia¹, Li Li¹

(1. Institute of Sport Human Science, Harbin Sport University, Harbin 150008, China; 2. Jilin Polytechnic of Water Resources and Electric Engineering, Changchun 130117, China)

Abstract: The effect of oral magnesium supplementation on serum insulin level in diabetic patients was systematically evaluated. Databases, including PubMed, EBSCO, The Cochrane Library, CNKI and Web of Science, were searched to investigate the effect of oral magnesium supplementation on serum insulin level in diabetic patients. Papers were independently screened, data were extracted, and the risk of bias of included studies were assessed. Then Meta-analysis was performed with R studio software. The results of subgroups presented that, the effect of oral magnesium supplement is more obvious in magnesium-deficient patients [SMD = -0.29, 95% CI (-1.07, 0.48), $P > 0.01$], 4~6 week duration time [SMD = -0.74 (-1.69, 0.20), $P > 0.01$], 250~300 mg dosage [SMD = -0.63 (-1.25, 0), $P < 0.01$]. The current evidence shows that, compared with control group, the oral magnesium supplement for diabetes patients can reduce serum insulin levels.

Key words: Oral magnesium supplement; Diabetes; Serum insulin level; Microelement; Meta-analysis; Systematic review

糖尿病是当今全球发病率最高的疾病之一, 预计到 2030 年, 全球糖尿病患者将达到 4.39 亿^[1-3]。预防和延迟糖尿病的发生发展刻不容缓。

1940 年首次报道了糖尿病与低镁血症的相关性研究。Phuong-Chi T Pham 等报道, 糖尿病患者低镁血症的发生率占 14%~48%, 而健康人群低镁血症的发

生率占 2.5%~15%^[4-5]。镁是一种重要的细胞内阳离子, 对于碳水化合物代谢及胰岛素释放具有重要作用^[6-7]。细胞内 Mg^{2+} 能够调控胰岛 β 细胞中葡萄糖激酶活性、 K_{ATP} 通道、 $L-Ca^{2+}$ 通道, 促进胰岛素分泌。胰岛素受体磷酸化水平与细胞内 Mg^{2+} 浓度相关, Mg^{2+} 直接调控胰岛素抵抗^[8-10]。临床上将血清镁浓度低于 1.8 mg/dL 或 0.70 mmol/L 人群定义为低镁血症人群, 低镁血症能够加剧糖尿病及其并发症的发展^[8]。长期镁缺乏患者出现胰岛素抵抗现象, 使 2 型糖尿病患者胰岛素敏感性下降, 恶化其病情。

β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗为糖尿病的病理生理学特征, 高胰岛素抵抗及低 β 细胞功能与糖尿病的患病风险呈正相关。胰岛素抵抗会增加糖尿病的患病风险, 而糖尿病又会进一步加剧胰岛素抵抗, 形成恶性

收稿日期: 2024-04-25

基金项目: 黑龙江省自然基金项目 (LH2023G005); 黑龙江省省属本科高校基本科研业务费项目 (2023KYYWF-PY03; 2023KYYWF-TD06)

作者简介: 王春晓 (1985-), 女, 博士在读, 讲师。研究方向为运动健康促进。E-mail: wangchunxiao@hrbipe.edu.cn。

通讯作者: 李 丽 (1972-), 女, 教授, 博士研究生导师。研究方向为慢性病的运动疗法与运动健康促进。

循环^[11-12]。增加镁的摄入能降低空腹血糖水平、改善胰岛素抵抗现象、延缓糖尿病前期的发展速度。但非标准化的干预方案及受试者自身血清镁浓度的差异均会导致结果的差异,因此本研究采用 Meta 分析对所发表的相关论文进行评价,以期为制定镁补充干预糖尿病的治疗方案提供理论依据。

1 文献与方法

1.1 研究文献

初检出相关文献 786 篇,经逐层筛选后,最终纳入 6 个随机对照研究^[13-18],其中,试验组 185 例,对照组 183 例。试验组采用口服镁补充干预,如补充氯化镁、氧化镁、硫酸镁等。对照组采用碳酸氢钠或安慰剂干预。排除标准:非中英文文献,非全文评论、综述及会议摘要,除口服镁补充外包含其他干预因素的文献,无相关结局指标文献,非随机、对照试验文献,缺乏重要数据的文献,非人体试验。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、CNKI、Web of Science 数据库,搜集口服镁补充对糖尿病患者血清胰岛素水平的随机对照研究,检索时限从建库至 2020 年 7 月。中文检索词包括镁、血清胰岛素水平、胰岛素等,英文检索词包括 magnesium supplement、insulin、insulin secretion 等。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对,排除不相关文献后,最终决定是否纳入。资料提取内容包括:①纳入研究的基本信息,包括文章第一作者、发表时间、研究对象特征、样本量等。②具体干预方案、干预剂量、干预时间等。③结局指标及相对应的测量数据。④偏倚风险评价的关键要素。

1.4 统计学方法

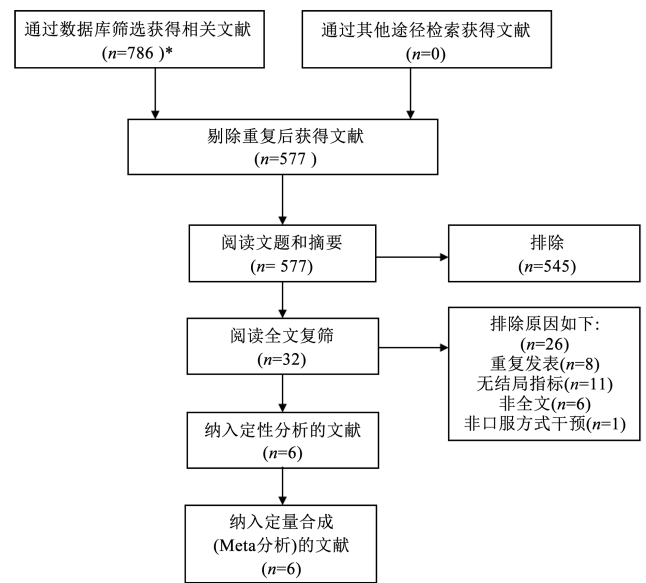
采用 R studio 软件进行 Meta 分析,计数资料采用比值比(odds ratio, OR)为效应指标,剂量资料采用标准化均属差(standard mean difference, SMD)为效应指

标,各效应量均给出其点估计值和 95% CI。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验(检验水准为 $\alpha = 0.1$),同时结合 I^2 定量判断异质性的。若各研究结果间无统计学异质性,则采用固定效应模型进行 Meta 分析,若各研究结果间存在统计学异质性,则进一步分析异质性来源。在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行 Meta 分析。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理或只行描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

文献筛选流程及结果见图 1。



注: * 检索的数据库及检出文献数: CNKI (n = 21)、Web of Science (n = 74)、EBSCO (n = 417)、The Cochrane Library (n = 172)、PubMed (n = 102)。

图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Literature screening process and results

2.2 基本信息与偏倚风险评价

纳入研究的基本信息见表 1、偏倚风险评价结果见表 2。

表 1 纳入研究的基本信息

Tab. 1 Basic information of respondents

研究者/时间	研究对象	样本量	国家	年龄
Asemi /2015	妊娠糖尿病患者	70	伊朗	18 ~ 40 岁妊娠 24 ~ 28 周
Guerrero-Romero /2015	糖尿病前期患者	116	墨西哥	30 ~ 65 岁
Solati /2013	2 型糖尿病患者	47	伊朗	20 ~ 60 岁
Rodríguez-Morán/2003	2 型糖尿病患者	63	墨西哥	44 ~ 68 岁
Navarrete-Cortes/2014	2 型糖尿病患者	56	墨西哥	30 ~ 65 岁
Paolisso/1989	非胰岛素依赖糖尿病患者	8	意大利	65 ~ 81 岁

续表 1

例数	干预方式		干预剂量 /mg/d	干预时间 /周	结局指标	研究类型	
	T/C	T					C
35/35		氯化镁补充	安慰剂	250	6	血清胰岛素分泌情况	RCT
59/57		氯化镁补充	碳酸氢钠	382	16	血清胰岛素分泌情况	RCT
25/22		硫酸镁补充	安慰剂	300	12	血清胰岛素分泌情况	RCT
32/31		氯化镁补充	安慰剂	630	16	血清胰岛素分泌情况	RCT
26/30		乳酸镁补充	安慰剂	360	12	血清胰岛素分泌情况	RCT,组内交叉
8/8		镁补充	安慰剂	300	4	血清胰岛素分泌情况	RCT,组内交叉

表 2 偏倚风险评价结果

Tab. 2 Results of biased risk assessment

研究者/时间	分组方法	盲法	分配隐藏	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
Asemi/2015	随机分组	双盲	是	完整	无	不清楚
Guerrero-Romero/2015	随机分组	双盲	不清楚	完整	无	不清楚
Solati/2013	随机分组	双盲	是	完整	无	不清楚
Rodríguez-Morón/2003	随机分组	双盲	不清楚	完整	无	不清楚
Navarrete-Cortes/2014	随机分组	双盲	是	完整	无	不清楚
Paolisso/1989	随机分组	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚

2.3 Meta 分析结果

共有 6 个研究报道了血清胰岛素改善情况。随机效应模型 Meta 分析结果显示,口服镁补充对于改善血清胰岛素有益 [SMD = -0.21, 95% CI (-0.64, 0.22), $P > 0.01$] (见表 3)。亚组分析结果显示,口服

镁补充在镁缺乏糖尿病患者中 [SMD = -0.29, 95% CI (-1.07, 0.48), $P > 0.01$]、4~6 周补充周期 [SMD = -0.74 (-1.69, 0.20), $P > 0.01$]、250~300 mg 剂量 [SMD = -0.63 (-1.25, 0), $P < 0.01$] 改善血清胰岛素水平效果更佳(见表 3)。

表 3 口服镁补充与血清胰岛素分泌水平 Meta 分析

Tab. 3 Meta-analysis of oral magnesium supplementation and serum insulin secretion levels

	纳入 研究数	异质性检验结果		Meta 分析结果		
		$I^2/\%$	P 值	SMD(95% CI)	Z 值	P 值
总体	6	74.5	0.0015	-0.21 (-0.64, 0.22)	-0.95	0.3413
人群						
低镁血症患者	3	88.6	0.0002	-0.29 (-1.07, 0.48)	-0.75	0.4558
正常镁患者	3	0	0.4267	-0.09 (-0.45, 0.27)	-0.48	0.6301
周期/周						
4~6	2	66.8	0.0825	-0.74 (-1.69, 0.20)	-1.55	0.1211
12	2	40.4	0.1950	-0.08 (-0.47, 0.31)	-0.39	0.6961
16	2	16.4	0.2741	0.07 (-0.23, 0.37)	0.44	0.6571
剂量/mg						
250~300	3	62.8	0.0682	-0.63 (-1.25, 0)	-1.97	0.0485
301~600	3	0	0.5268	0.09 (-0.17, 0.34)	0.67	0.5016
研究类型						
RCT	4	83	0.0005	-0.31 (-0.89, 0.27)	-1.04	0.2985
RCT,交叉	2	0	0.5762	0.90 (-0.38, 0.55)	0.36	0.7171

3 讨论

防治糖尿病的方式众多,其中饮食干预备受研究者关注。镁是人体中第三丰富阳离子,参与 600 多种酶反应,对于人体能量代谢、蛋白合成、糖脂代谢等生物过程具有重要调控作用。研究发现,细胞内镁离子通过调控葡萄糖激酶、K_{ATP}通道、L-钙离子通道及胰岛素受体磷酸化水平调控胰岛素抵抗的发生发展及糖尿病的防治。80%的食物中摄入的糖通过葡萄糖转运子 4 运送至肌肉组织进行吸收利用,而镁离子能够调节葡萄糖转运子 4 的活性进而调控细胞膜运输^[19]。肝脏中镁离子调控葡萄糖异生中葡萄糖激酶及磷酸烯醇丙酮酸羧激酶活性因而影响肝脏中葡萄糖水平^[20-21]。脂肪组织中镁离子作为抗炎因子能够抑制白细胞介素 1 及肿瘤坏死因子 α 分泌,抑制炎症反应^[22-23]。糖尿病患者常伴随着镁缺乏现象,口服镁补充的方式维护细胞内镁稳态对于改善糖尿病患者的健康具有重要的临床意义^[24]。

本次 Meta 分析结果发现,口服镁补充能够改善糖尿病患者血清胰岛素水平,与大量研究结果一致。亚组分析结果显示,口服镁补充对于镁缺乏糖尿病患者、250~300 mg/d 剂量、补充 4~6 周效果更佳。

参考文献:

[1] KHAN RMM, CHUA ZJY, TAN JC, et al. From pre-diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(9): 546.

[2] HENNING R J. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease [J]. *Future Cardiology*, 2018, 14(6): 491-509.

[3] LEE A, JURASCHEK S, WINDHAM B, et al. Severe hypoglycemia and risk of falls in type 2 diabetes; the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [J]. 2020.

[4] MARTIN H, WERTMAN MJTOCI. Serum potassium, magnesium, and calcium levels in diabetic acidosis [J]. 1947, 26(2): 217-28.

[5] PHAM P, PHAM P, PHAM S, et al. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes [J]. 2007, 2(2): 366-73.

[6] Huang HH, Condello G, Chen CY. Towards a link between magnesium, exercise, and risk of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Chin Med Assoc*, 2019, 82(7): 527-8.

[7] SCHWALFENBERG G K, GENUIS S J. The importance of magnesium in clinical healthcare[J]. *Scientifica*, 2017, 2017:4179326.

[8] Gommers L, Hoenderop J, bindels R, et al. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: a vicious circle? [J]. *Diabetes*, 2016, 65(1): 3-13.

[9] Joy SS, George TP, Siddiqui K. Low magnesium level as an indicator of poor glycaemic control in type 2 diabetic patients with complications

[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(2): 1303-1307.

[10] Al Alawi AM, Majoni SW, Falhammar H. Magnesium and human health: perspectives and research directions[J]. *International journal of endocrinology*, 2018, 2018(9041694).

[11] Kostov Kjjijoms. Effects of magnesium deficiency on mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes: focusing on the processes of insulin secretion and signaling[J]. 2019, 20(6):1351.

[12] Workinger J L, Doyle R P, Bortz J. Challenges in the diagnosis of magnesium status[J]. *Nutrients*, 2018, 10(9):1202.

[13] Asemi Z, Karamali M, Jamilian M, et al. Magnesium supplementation affects metabolic status and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102(1): 222-9.

[14] Guerrero-romero F, Simental-mendía L, Hernández-ronquillo G, et al. Oral magnesium supplementation improves glycaemic status in subjects with prediabetes and hypomagnesaemia: a double-blind placebo-controlled randomized trial [J]. *Diabetes and Metabolism*, 2015, 41(3): 202-207.

[15] Solati M, Ouspid E, Hosseini S, et al. Oral magnesium supplementation in type II diabetic patients [J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2014, 28:67.

[16] Rodríguez-morán M, Guerrero-romero FJDC. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects; a randomized double-blind controlled trial [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(4): 1147-1152.

[17] Navarrete-cortes A, Ble-castillo J, Guerrero-Romero F, et al. No effect of magnesium supplementation on metabolic control and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients with normomagnesemia [J]. *Randomized Controlled Trial*, 2014, 27(2): 48-56.

[18] Paolisso G, Sgambato S, Pizza G, et al. Improved insulin response and action by chronic magnesium administration in aged NIDDM subjects [J]. *Diabetes Care*, 1989, 12(4): 265-269.

[19] Hamilton K, Zelig R, Parker A, et al. Insulin resistance and serum magnesium concentrations among women with polycystic ovary syndrome[J]. *Curr Dev Nutr*, 2019, 3(11): 108.

[20] Ha B, Park J, Cho H, et al. Stimulatory effects of balanced deep sea water on mitochondrial biogenesis and function[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): 129972.

[21] Takaya J, Iharada A, Okihana H, et al. Down-regulation of hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase expression in magnesium-deficient rats [J]. *Magnes Res*, 2012, 25(3): 131-139.

[22] Rodriguez-morán M, Guerrero-romero FJMR. Elevated concentrations of TNF-alpha are related to low serum magnesium levels in obese subjects [J]. *Magnes Res*, 2004, 17(3): 189-196.

[23] Weglicki W, Phillips T, Freedman A, et al. Magnesium-deficiency elevates circulating levels of inflammatory cytokines and endothelin [J]. *Mol Cell Biochem*, 1992, 110(2): 169-173.

[24] Xu H, Li X, Adams H, et al. Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention[J]. *International journal of molecular sciences*, 2018, 20(1):128.