

HIPOMAGNEZIJE MIJA I DIJABETES MELITUS TIPA 2

Marijana Jandrić-Kočić¹, Nevena Todorović^{2,3}, Snežana Knežević⁴

¹Dom zdravlja, Krupa na Uni, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Dom zdravlja, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

³Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

⁴Dom zdravlja, Kraljevo, Srbija

HYPOMAGNESEMIA AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

Marijana Jandric-Kocic¹, Nevena Todorovic^{2,3}, Snezana Knezevic⁴

¹Health Center, Krupa na Uni, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²Health Center, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

³University of Banja Luka, Faculty of Medicine, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

⁴Health Center, Kraljevo, Serbia

SAŽETAK

Hipomagnezijemija je relativno čest i nerijetko neprepoznat poremećaj elektrolita kod dijabetesa melitusa tip 2. U okviru ovog preglednog rada prikazana je patofiziologija nedostatka magnezijuma kod dijabetesa melitusa tipa 2, njegova uloga u razvoju komplikacija bolesti, te učinak suplementacije magnezijumom. Pretraživanje literature sprovedeno je korišćenjem sledećih ključnih reči: magnezijum, dijabetes melitus, komplikacije, suplementacija u okviru PubMed, Emabase, Scopus, SCIndex i Hrčak za period od 2001. do 2023. godine. Dijabetes melitus tip 2 uzrokuje povećano izlučivanje magnezijuma urinom. S druge strane, snižene koncentracije magnezijuma u krvi osoba s dijabetesom melitusom tip 2 predisponiraju komplikacije bolesti. Značajan broj randomizovanih kontrolisanih istraživanja i metaanaliza ukazuje na blagotvorno dejstvo suplementacije magnezijuma u kontroli hiperglikemije, dislipidemije i hipertenzije osoba sa dijabetesom melitusom tip 2. Rutinsko praćenje i korekcija koncentracije magnezijuma u krvi osoba sa dijabetesom melitusom tip 2 mogu pomoći u kontroli i odlaganju komplikacija bolesti. Potrebna su dalja istraživanja da bi se utvrdile čvrste smjernice za kliničku praksu.

Ključne riječi: magnezijum; komplikacije dijabetesa; dijetetski suplement.

UVOD

Cilj ovog preglednog rada bio je da prikaže patofiziologiju nedostatka magnezijuma u dijabetesu melitusu tip 2, njegovu ulogu u razvoju komplikacija bolesti, te učinak suplementacije magnezijumom. Literatura je pretražena korišćenjem ključnih reči: magnezijum, dijabetes melitus, komplikacije, suplementacija. Pretraživanje je sprovedeno za period od 2001. godine do 2023. godine u okviru sledećih baza podataka: PubMed, Emabase, Scopus, SCIndex i Hrčak. Zbog ograničenog broja dostupnih studija u pretraživanju baza nisu korišteni dostupni filteri. Nakon pročitanih sažetaka, radovi su detaljnije proučeni, te su isključeni oni koji ne odgovaraju postavljenom cilju istraživanja.

ABSTRACT

Hypomagnesemia is a relatively common and often unrecognized electrolyte disorder in type 2 diabetes mellitus. This review presents the pathophysiology of magnesium deficiency in type 2 diabetes mellitus, its role in the development of disease complications, and the effect of magnesium supplementation. The literature search was conducted using the following keywords: magnesium, diabetes mellitus, complications, supplementation, within PubMed, Emabase, Scopus, SCIndex and Hrčak for the period from 2001 to 2023. Type 2 diabetes mellitus causes increased excretion of magnesium in the urine. On the other hand, reduced concentrations of magnesium in the blood of people with type 2 diabetes mellitus predispose to complications of the disease. A significant number of randomized, controlled studies and meta-analyses indicate the beneficial effect of magnesium supplementation in the control of hyperglycemia, dyslipidemia, and hypertension in people with type 2 diabetes mellitus. Routine monitoring and correction of magnesium concentrations in the blood of people with type 2 diabetes mellitus can help control and delay complications. Further research is needed to establish firm guidelines for clinical practice.

Key words: magnesium; diabetes complications; dietary supplements.

MAGNEZIJUM

Magnezijum je drugi najčešći intracelularni divalentni katjon i četvrti najzastupljeniji katjon u tijelu (1.000 mmol, 22–26 g) (1, 2). U ljudskome organizmu je prisutan u kostima (60%, od čega je 30% izmjenljivo), skeletnim mišićima (20%) i drugim mekim tkivima (19%) (1, 2). Manje od 1% magnezijuma nalazi se ekstracelularnoj tečnosti (3). Koncentracija magnezijuma u serumu iznosi 0,70–1,10 mmol/L (1, 2). Približno 20% magnezijuma u serumu vezano je za proteine (60–70% albumini, ostatak globulini), 65% je jonizovano, a ostatak je u kompleksu s različitim anjonima (fosfat i citrat) (2, 3). Koncentracija jonizovanog magnezijuma u serumu iznosi 0,54–0,67 mmol/L (2).

Apsorpcija, izlučivanje i homeostaza magnezijuma

Crijevom se apsorbira oko 30–50% magnezijuma unesenog hranom, i to dvama mehanizmima – paracelularnim i transcelularnim (3). Paracelularni put apsorpcije podrazumjeva jednostavnu elektrohemijsku difuziju ovisnu o prisustvu različitih kaludina – proteina koji se nalaze u području čvrstih veza (*zonulae occludentes*) predominantno jejunuma i ileuma (3). Transcelularna apsorpcija je značajna prilikom unosa većih količina magnezijuma (3). Odvija se preko jonskih kanala dvovalentnih katjona – TRPM6 i TRPM7 (od engl. Transient receptor potential melastatin) (3). Laktoza, fruktoza i glukoza pojačavaju apsorpciju magnezijuma, oksalati, fitati, slobodne masne kiseline i cink je koče (3).

Tokom jednog dana u bubrezima se filtrira 84 mmol magnezijuma (2). Približno 95% se reapsorbuje (20% u proksimalni tubul, 60% uzlazni krak Henleove petlje, 5–10% u distalnom tubulu), a 5% (3–5 mmol) izlučuje urinom (2, 3). U proksimalnom tubulu bubrega odvija se jednosmjerna pasivna reapsorpcija ovisna o reapsorpciji natrijuma i vode (2). U uzlaznom kraku Henleove petlje ostvaruje se paracelularna difuzija ovisna o električnom gradijentu $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ kotransportera (engl. $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ cotransporter – NKCC), u distalnom kraku transcelularna difuzija u TRPM6 jonskim kanalima (u prisustvu negativnog membranskog potencijala ćelije tubula) (3). Prilikom intenzivne fizičke aktivnosti moguć je značajan gubitak magnezijuma znojenjem (3). Paratiroidni hormon, kalcitonin i glukagon potiču reapsorpciju magnezijuma u Henleovoj petlji i distalnom tubulu bubrega (3). Metabolička acidoza, hipokalijemija i deplecija fosfata potiču ekskreciju magnezijuma (3).

Preporučeni dnevni unos magnezijuma

U dojenačkoj dobi preporučuje se unos 400 mg magnezijuma dnevno (4). U uzrastu 1–3 godine 170 mg/dan, u uzrastu 3–10 godina 230 mg/dan (4). U adolescenciji (uzrast 10–18 godina) preporučuje se unos 250–300 mg (4). U uzrastu 18–65 godina preporučuje se unos 300 mg magnezijuma dnevno za žene i 350 mg za muškarce (4). Ne postoji potreba za povećanim unosom magnezijuma tokom trudnoće i dojenja (4).

Izvori magnezijuma

Integralne žitarice, proizvodi od žitarica, sjemenke, orašasti plodovi, zeleno povrće (špinat) i gorka čokolada predstavljaju značajan izvor magnezijuma (tabela 1) (4–6). Nešto niži sadržaj magnezijuma imaju mahunarke (leća, grašak), bobičasto voće, voće (banana), meso i riba (4–6). Mlijeko i jaja imaju nizak sadržaj magnezijuma (5). Suplementi magnezijuma dostupni su u različitim oblicima, uključujući magnezijum-oksidi, hlorid i citrat (4).

Tabela 1. Sadržaj magnezijuma u odabranim namirnicama (5–9)

Namirnica		Magnezijum (mg/100 g)
Pšenično brašno	Čisto	120
	Rafinisanirano	20
Riža	Čista	107,8 ± 6,6
	Rafinirana	7,7 ± 15
Kukuruz		127
Kukuruzno brašno	Čisto	93
	Rafinirano	18
Sjemenke suncokreta		358
Sjemenke tikve		262
Badem		258
Lješnjak		163
Orah		158
Špinat		93
Gorka čokolada		266,6
Višnja		26
Kupina		22
Crna ribizla		31
Banana		28
Leća		36
Grašak		33
Sirova piletina		19,6–21
Sirova svinjetina		19,5–29
Sirova govedina		24,4
Sirova ovčetina		18,8
Riba		28,2
Mlijeko		9,8–11,2
Sir		13–42,5
Permezan		38
Jaja		12

Uloga magnezijuma u tijelu čovjeka

Magnezijum predstavlja kofaktor preko 600 enzima i aktivator dodatnih 200 enzima (10). Učestvuje u svim reakcijama koje uključuju korištenje i prijenos adenozin trifosfata (engl. Adenosine triphosphate – ATP) (10). Ima značajnu ulogu u metabolizmu ugljenih hidrata (10). Održava anatomske i funkcionalne integritet mitohondrija i ribozoma (11). Obezbeđuje strukturu i aktivnost polimeraze dezoksiribonukleinske i ribonukleinske kiseline te aktivnost topoiomeraze, helikaze, egzonukleaze i velike grupe adenozin trifosfataza (10). Magnezijum omogućava replikaciju dezoksiribonukleinske kiseline, transkripciju ribonukleinske kiseline, proizvodnju proteina i stabilizaciju prirodne konformacije dezoksiribonukleinske kiseline (10). Učestvuje u kontroli aktivnosti određenih jonskih kanala direktnom interakcijom ili indirektno,

preko drugih proteina, fosfolipida ili površinskog naboja membrane (10). Nadalje, predstavlja fiziološki antagonist kalcijuma unutar ćelije putem kompeticije za mjesto vezivanja u proteinima i transporterima kalcijuma (10). Magnezijum modulira ekscitabilnost miokarda, intrakardijalnu provodljivost, angiogenezu, endotelnu proliferaciju te aktivnost sintaze azotnog oksida (12). Inhibira ekspresiju molekula adhezije 1, solubilnog vaskularnog ćelijskog molekula-1, E-selektina te oslobađanje interleukina-1, interleukina-1a i interleukina-6 (12). Povećava oslobađanja prostaciklina te inhibira proizvodnju tromboksana A₂ i interakciju fibrinogen-glikoprotein IIB-IIIa (12). Uklanja slobodne radikale kiseonika i modulira oslobađanje nuklearnog faktora-Kb (12). Modulira aktivnost 25-hidroksilaze, 1 α -hidroksilaze i predstavlja fiziološki antagonist vitamina D putem kompeticije za mjesto vezivanja u transporterima vitamina D (13). Modulira glutamatnu signalizaciju putem inhibicije N-metil-D-aspartat receptora (14).

Procjena ukupnog tjelesnog sadržaja magnezijuma

Ne postoji jedinstveni laboratorijski ili klinički parametar za primjerenu procjenu ukupnog sadržaja magnezijuma (1, 3). U kliničkoj praksi najčešće se koristi koncentracija ukupnog magnezijuma u serumu (1, 3). Naime, koncentracija ukupnog magnezijuma u serumu mijenja se tek prilikom značajnog nedostatka ili preopterećenja magnezijumom (3). Donje granice referentnog raspona koncentracije magnezijuma u serumu mogu biti praćene teškim intracelularnim manjkom magnezijuma (hronični latentni manjak magnezijuma) (3). Osim toga, promjene u koncentracijama proteina u serumu mogu utjecati na koncentraciju ukupnog magnezijuma bez nužnog utjecaja na ukupni tjelesni sadržaj magnezijuma (3). Ostale mogućnosti procjene statusa magnezijuma uključuju mjerenje koncentracije jonizovanog magnezijuma u serumu, koncentracije magnezijuma u eritrocitima, procjenu unosa magnezijuma hranom, kao i mjerenje koncentracije magnezijuma u 24-satnom urinu (3).

Hipomagnezijemija

Referentni raspon koncentracije magnezijuma u serumu iznosi 0,75–0,95 mmol/L (3). Hipomagnezemija je relativno čest poremećaj elektrolita u kliničkoj praksi koji često prolazi neprimijećen (3). Nastaje kao rezultat smanjenog unosa, smanjene apsorpcije u crijevima, povećanog gubitka u gastrointestinalnom sistemu i bubrezima te preraspodjele magnezijuma (2). Hronični latentni manjak magnezijuma podrazumjeva značajno smanjenje koncentracije magnezijuma unutar ćelija, dok je koncentracija magnezijuma u serumu unutar referentnog raspona (0,75–0,85 mmol/L) (3). Prevalencija hroničnog latentnog manjka magnezijuma u opštoj populaciji iznosi 10–30% (3). Povezuje se s razvojem

hroničnih bolesti, predominantno dijabetesa melitusa tipa II i kardiovaskularnih bolesti (3). Manifestna hipomagnezijemija podrazumjeva koncentraciju magnezijuma u serumu manju od 0,5 mmol/L (3). Simptomi uključuju mišićnu slabost, tetaniju, tremor, konvulzije, nistagmus, depresiju, delirijum, psihozu, sinus tahikardiju, produžen PR i QT interval, inverziju T talasa, fibrilaciju atrijske te ventrikularnu aritmiju (3).

Terapija hipomagnezijemije

Blaga asimptomatska hipomagnezijemija može se liječiti ishranom bogatom magnezijumom (2). Hronični gubitak magnezijuma zahtjeva peroralnu suplementaciju magnezijum glukonatom (2). Izražena hipomagnezijemija liječi se intravenskom primjenom magnezijum-hlorida (3). Intravenska primjena magnezijum-sulfata MgSO₄ za ovu indikaciju nije preporučena (3).

MAGNEZIJUM I METABOLIZAM UGLJENIH HIDRATA

Uloga magnezijuma u sekreciji insulina

Lučenje insulina u β ćelijama pankreasa nalazi se pod uticajem koncentracije glukoze u krvi, direktno ili indirektno, preko sekundarnih glasnika (15). Povećana koncentracija glukoze u krvi te metabolizam glukoze u β ćelijama pankreasa rezultuju povećanjem koncentracije ATP (15). Nadalje, ATP uzrokuje zatvaranje ATP zavisnih kalijumskih kanala, depolarizaciju membrane β ćelija pankreasa, otvaranje kalcijumskih kanala L tipa (ulazak kalcijuma u ćeliju) i stimulaciju lučenja insulina egzocitozom (15). Inicijalna reakcija metabolizma glukoze u β ćelijama pankreasa uslovljena je dostupnošću magnezijum adenzin trifosfata (16–18). Iako je aktivnost glukokinaze moguća pri subfiziološkim koncentracijama magnezijum ATP, njegov nedostatak može smanjiti vezivanje glukoze za glukokinazu (19). ATP zavisni kalijumski kanali u β -ćelijama pankreasa sadrže četiri Kir6.2 podjedinice i četiri regulatorne sulfonilurea receptorske 1 (engl. Sulfonylurea receptor 1 – SUR1) podjedinice (19). Njihova aktivnost uslovljena je intracelularnim odnosom ATP/ADP (19). U prisustvu magnezijuma, vezivanje i magnezijum ATP i magnezijum ADP za SUR1 podjedinice rezultira otvaranjem ATP zavisnih kalijumskih kanala (19). S druge strane, u odsustvu magnezijuma, direktnim vezivanjem za Kir6.2 podjedinice ATP indukuje njihovo zatvaranje te depolarizaciju membrane β ćelija pankreasa (19). Smatra se da intracelularni i ekstracelularni magnezijum inhibiraju kalcijumove kanale L-tipa u β ćelijama pankreasa (19, 20). Vezivanje kalcijuma za vezikule insulina u β ćelijama pankreasa indukuje egzocitozu (19, 20). Magnezijum ima esencijalnu ulogu u antagonizaciji kalcijuma i oslobađanju insulina u β ćelijama pankreasa (19).

Uloga magnezijuma u perifernoj osjetljivosti na insulin

Insulinski receptor ćelijske membrane ciljnih ćelija pripada porodici receptora tirozin kinaze (16). Predstavlja integralni membranski glikoprotein, izgrađen od dvije alfa i dvije beta podjedinice (16). Vezivanje insulina za alfa podjedinicu receptora indukuje autofosforilaciju ostataka tirozina u beta podjedinici (16). Autofosforilirane ostatke prepoznaju proteini iz porodice supstrata insulinskih receptora odgovorni za aktivaciju intracelularnih signalnih puteva (16). Put protein kinaze aktiviran Ras/mitogenom modulira ekspresiju gena i mitogene efekte insulina, dok put fosfatidilinozitol-3-kinaza/Akt (protein kinaza B) put indukuje transport glukoze (translokaciju prenosnika glukoze 4 na ćelijsku membranu), glukoneogenezu, sintezu glikogena i lipida (16, 21). Magnezijum ima veoma značajnu ulogu u kontroli periferne osjetljivosti na insulin (19). Naime, magnezijum ATP omogućava fosforilaciju glutation peroksidaze, superoksid dizmutaze i katalaze, odnosno autofosforilaciju beta podjedinica insulinskog receptora (19). Afinitet insulinskog receptora prema magnezijum ATP uslovljen je koncentracijom slobodnog magnezijuma (19). Osim toga, magnezijum posjeduje sposobnost vezivanja za regulatorno mjesto insulinskog receptora, čime ostvaruje regulatornu ulogu (19). Nakon vezivanja za insulinske receptore magnezijum obezbjeđuje transdukcije signala putem nishodne kaskadne fosforilaciju signalnih kinaza (19).

Uloga magnezijuma u transportu i metabolizmu glukoze

Magnezijum modulira unos glukoze preko translokacije transporter glukoze 4 u ćelijsku membranu (18, 19). Ima značajnu ulogu u regulaciji glukoneogeneze u jetri (16). Obezbuđuje aktivnost tri od četiri regulatorna enzima u glukoneogenezi (piruvat karboksilaza, fosfoenolpiruvat karboksi kinaza, fruktoza 1,6 bifosfataza) (16). Modulira aktivnost glikogen sintaze kinaze 3, ključnog enzima u regulaciji glikogen sintaze (16). Preko fosfatidilinozitol-3-kinaza/Akt (protein kinaza B) puta insulin indukuje inhibitornu fosforilaciju serina glikogen sintaze kinaze 3 (20). S druge strane, magnezijum neutralizuje negativni naboj bočnih lanaca asparaginske kiseline glikogen sintaze kinaze 3 (20). Magnezijum je značajan kontrolor glikolize i Krepsovog ciklusa (16). Naime, magnezijum ATP je kofaktor značajnih glikolitičkih enzima, heksokinaze, fosfofruktokinaze, fosfoglicerat kinaze i piruvat kinaze (16).

HIPOMAGNEZIJEVIJA I DIJABETES MELITUS TIP 2

Hipomagnezijemija u dijabetesu melitusu tip 2

Prevalencija hipomagnezijemije u dijabetesu melitusu tip 2 iznosi od 9,1 do 47,7% (21). Trajanje dijabetesa,

količina izlučenog albumina, vrijednost glikoziliranog hemoglobina i glukoze u krvi natašte predstavljaju nezavisne prediktore hipomagnezijemije (2).

Hipomagnezijemija u dijabetesu melitusu tip 2 posljedica je povećanog izlučivanja magnezijuma urinom (19). Naime, preko fosfatidilinozitol-3-kinaza/Akt (protein kinaza B) puta insulin indukuje ekspresiju prolaznih receptorskih potencijala melastatina 6 (engl. transient receptor potential melastatine 6, TRPM6) jonskih kanala u distalnom kraku Henleove petlje (19). Nadalje, dva polimorfizma pojedinačnih nukleotida u TRPM6 (Ile1393Val i Lys1584Glu) mogu predisponirati dijabetes melitus tip 2 kod žena sa suboptimalnim unosom magnezijuma (22). U njima ne postoji osjetljivost TRPM6 jonskih kanala na insulin (19, 22). Insulin pospješuje reapsorpciju natrijuma putem natrijum hlor kotransportera (19). U dijabetesu melitusu tip 2 postoji paradoksalna odvojenost reapsorpcije natrijuma i magnezijuma u distalnom kraku Henleove petlje (povećana reapsorpcija natrijuma i smanjena reapsorpcija magnezijuma) (19). Osim toga, insulin stimuliše SPAK, STE20/SPS1-srodne kinaze bogate prolin-alaninom i bezlizinske kinaze koje aktiviraju natrijum hlor kotransporter (19, 23, 24). Insulin može modulirati reapsorpciju natrijuma i magnezijuma putem kalijumskih kanala Kir4.1 (19). Osim što obezbjeđuju kalijum za natrijum kalijum ATPaze, oni pretvaraju gradijent koncentracije kalijuma u negativan transmembranski potencijal (19, 23).

Hiperglikemija uzrokuje povećano izlučivanje magnezijuma urinom preko natrijum glukoznog kotransportera 2 u proksimalnom tubulu bubrega (19, 25). Nadalje, uzrokuje hiperfiltraciju i povećan protok urina (19). Hiperfiltracija smanjuje transepitelni hemijski gradijent magnezijuma neophodan za njegovu reapsorpciju u proksimalnom tubulu bubrega (19). Reapsorpcija magnezijuma u uzlaznom kraku Henleove petlje, proksimalnom i distalnom tubulu bubrega obrnuto je srazmjerna protoku urina (19). Oksidativni stres u dijabetesu melitusu tip 2 inhibira TRPM6 jonske kanale (19).

Hipomagnezijemija i komplikacije dijabetesa melitusa tip 2

Snižene koncentracije magnezijuma (uključujući i donju granicu referentnog raspona) povezane su sa smrtnošću od svih uzroka kod pacijenata sa dijabetesom melitusom tip 2 (26). Hipomagnezijemija uzrokuje smanjenje perifernog unosa glukoze i hiperglikemiju (27). Djeluje protrombotično, profibrogeno, proupalno, narušava sintezu DNK i povećava oksidativni stres i endotelnu disfunkciju, čime doprinosi razvoju mikrovaskularnih komplikacija (27, 28). Naime, magnezijum inhibira agregaciju trombocita putem indukcije agregacije cikličnog AMP, inhibicije protein kinaze C, te redukovanja intracelularne mobilizacije

kalcijuma (29). Osim toga, onemogućava vezivanje fibrinogena za kompleks glikoproteina IIb/IIIa na membrani trombocita (29). Magnezijum stimuliše aktivaciju faktora IX faktorom XIa, aktivaciju faktora X faktorom IXa, te povećanje afiniteta faktora IXa za faktor VIIIa i aktivaciju faktora X faktorom VIIIa i tkivnim faktorom (30). Hipomagnezijemija usporava proliferaciju endotelnih ćelija te inhibira sintezu azotnog oksida i prostaciklina (prostaglandin I₂) (31). Značajno povećava proizvodnju proinflammatoryh molekula (interleukin 1 α , interleukin 1 β , interleukin 6, interleukin 8, faktor nekroze tumora- α , adhezioni molekul vaskularnih ćelija, faktor stimulacije kolonije granulocita-makrofaga 1 i inhibitor aktivatora plazminogena 1), koncentraciju C reaktivnog proteina te smanjuje ekspresiju i aktivnost antioksidativnih enzima (glutation peroksidaza, superoksid dismutaza i katalaza) i prisustvo značajnih antioksidanasa (glutation, vitamin C, vitamin E i selen) (16, 31). Hipomagnezijemija povećava osjetljivost endotelnih ćelija na djelovanje slobodnih radikala (31). Povećana koncentracija interleukina 8 indukuje hemotaksiju i adheziju monocita na endotelne ćelije te stimuliše proliferaciju i migraciju vaskularnih glatkih mišićnih ćelija (31). Interleukin 1 α pogoduje agregaciji, adheziji i dijapedezi monocita (aktivacijom nuklearnog faktora κ B) i prekomjernoj ekspresiji vaskularnih glatkih mišićnih ćelija na površini endotelnih ćelija (31). Hipomagnezijemija pogoduje i povećava propusnost endotela, doprinosi akumulaciji lipoproteina niske gustine u endotelu, povećava koncentraciju trigliceridima i apolipoproteina B i smanjenju koncentracije lipoproteina visoke gustine u plazmi (31). Narušava transport u ćelijskoj membrani i smanjuje intracelularnu koncentraciju mioinozitola, čime indukuje dijabetičku nefropatiju (32). Kod osoba sa blagom do umjerenom nefropatijom potencira štetne efekte povećanog tubularnog opterećenja fosfatom smanjenjem ekspresija α -Klotho proteina (33). Hipomagnezijemija povećava koncentraciju glicerinaldehid-3-fosfata te dihidroksiaceton fosfata (34). Ireverzibilnom reakcijom posredovanom metilglioksal sintazom iz dihidroksiaceton fosfata nastaje metilglioksal (34). Akumulacija metilglioksana povećava priliv kalcijuma u senzorne neurone, usporava brzinu provodljivosti u nemijeliniziranim perifernim nervnim vlaknima te indukuje oslobađanje proinflammatoryh neuropeptida i stvaranje akcionog potencijala u kožnim nociceptorima (35).

Hipomagnezijemija pogoduje razvoju mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa (26). Magnezijum reguliše promet kolagena i elastina i strukturu ekstracelularnog matriksa (31). Hipomagnezijemija indukuje kašnjenje u sintezi svih strukturnih molekula (kolagen, elastin, proteoglikani i glikozaminoglikani) (31). Smanjuje aktivnost hijaluronske sintaze i ujedno povećava aktivnost hijaluronidaze (31).

Aktivira tkivnu transglutaminazu 2 odgovornu za formiranje poprečne veze glutamin–lizin između različitih ekstracelularnih proteina, uključujući kolagen i elastin (31). Indukuje ekspresiju lizil oksidaze udružene sa umrežavanjem lanaca elastina i/ili kolagena (31). Osim toga, uzrokuje proizvodnju defektnog kolagena, elastina i fibronektina u fibroblastima (31). Hipomagnezijemija stimuliše matriksnu metaloproteinazu 2 i matriksnu metaloproteinazu 9 (31). Aktivirane matriksne metaloproteinaze razgrađuju kolagen, elastin i druge proteine ekstracelularnog matriksa, što uzrokuje modifikovanje ekstracelularnog matriksa nerijetko povezano s proinflammatorym mikrookruženjem (31). Hipomagnezijemija pospješuje kalcifikaciju arterijske stijenke (31). Naime, magnezijum vezuje fosfat i smanjuje koncentraciju kristala kalcijum-fosfata u krvi te inhibira transdiferencijaciju vaskularnih glatkih mišića u osteogeni fenotip (31).

Istraživanje u Kini u kojem je učestvovalo 3.100 osoba sa dijabetesom melitusom tip 2 (s koncentracijama magnezijuma u serumu unutar referentnog raspona) ustanovilo je da pacijenti s najvišim terilnim koncentracijama magnezijuma u serumu imaju od 30% do 60% niži rizik od izolovane albuminurije, izolovane retinopatije i istovremene albuminurije i retinopatije u odnosu na osobe s najnižom terilom koncentracije magnezijuma u serumu (28). Vjerovatnoća izolovane albuminurije, izolovane retinopatije te istovremene albuminurije i retinopatije smanjila se za približno 20% sa svakim povećanjem magnezijuma u serumu za 0,1 mmol/L (28). Drugo istraživanje koje je obuhvatilo 2.723 osobe (1.170 osoba s normalnom regulacijom glukoze, 389 osoba s poremećenom regulacijom glukoze i 343 osobe sa dijabetesom melitusom tip 2) uočilo je statistički značajno nižu koncentraciju magnezijuma u serumu osoba sa dijabetesom melitusom tip 2 i makrovaskularnim komplikacijama u poređenju sa osobama bez makrovaskularnih komplikacija ($0,86 \pm 0,10$ mmol/L i $0,87 \pm 0,08$ mmol/L) (26). Metaanaliza autora iz Mađarske opisala je hipomagnezijemiju kao faktor rizika i akcelerator vaskularnog starenja kod osoba sa dijabetesom melitusom tip 2 (31). Sistematski pregled literature autora iz Holandije utvrdio je da hipomagnezijemija predstavlja nezavisni prediktor atrijalne fibrilacije, insuficijencije srca i mikrovaskularnih bolesti kod osoba sa dijabetesom tip 2 (36). Istraživanje 1.217 osoba (774 muškarca i 443 žene prosječne starosti $60,54 \pm 0,36$ godina) sa dijabetesom melitusom tip 2 u Kini ustanovilo je postojanje statistički značajne povezanosti hipomagnezijemije sa retinopatijom, nefropatijom, neuropatijom i makroangiopatijom (37). Istraživanje 4.348 osoba sa dijabetesom melitusom tip 2 u Holandiji utvrdilo je povezanost hipomagnezijemije s rizikom razvoja retinopatije, nefropatije, atrijalne fibrilacije, insuficijencije srca i komplikacija na stopalu (38). Retrospektivna kohortna studija u Japanu u kojoj je

učestvovalo 455 osoba sa hroničnom bubrežnom bolešću (144 sa dijabetičkom nefropatijom tip 2 i 311 sa nedijabetičkom hroničnom bubrežnom bolešću) identifikovala je hipomagnezijemiju kao nezavisni prediktor hronične insuficijencije bubrega (39).

Suplementacija magnezijuma u dijabetesu melitusu tip 2

Metaanaliza 24 randomizovana kontrolisana istraživanja grupe autora iz Kine u koju je bilo uključeno 1.325 osoba sa dijabetesom melitusom tip 2 u 11 zemalja ustanovila je da suplementacija magnezijumom značajno smanjuje koncentraciju glukoze natašte i vrijednost hemoglobina A1c (HbA1c) (optimalne doze magnezijuma iznosila su 171, 218, 476 i 250 mg/dan respektivno u optimalnom trajanju 124, 132, 111 i 95 dana respektivno) (40). Istraživanje naglašava važnu ulogu magnezijuma u poboljšanju kratkoročne i dugoročne kontrole glikemije (40). Naime magnezijum modulira stopu aktivnosti glukokinaze te korištenje glukoze (40). Osim toga, vezivanje magnezijum ATP SUR1 podjedinice kontroliše otvaranjem ATP zavisnih kalijumski kanala depolarizaciju membrane i naknadnu egzocitozu granula koje sadrže insulin (40). Odsustvo statistički značajnog uticaja na homeostatski model procjene insulinske rezistencije upućuje na potrebu individualno prilagođene oralne suplementacije magnezijum (40). Analizom podgrupa uočeno je da primjena magnezijuma u dozi 300–399 mg/dan rezultira povećanjem koncentracije lipoproteina visoke gustine kod pacijenata sa dijabetesom melitusom tip 2 iz Amerike (40). Magnezijum indukuje proizvodnju lipoproteina visoke gustine inhibicijom 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A reduktaze te stimulacijom lecitin kolesteril acil transferaze i lipoprotein lipaze (41, 42). Oralna suplementacija magnezijumom smanjila je koncentraciju lipoproteina niske gustine kod osoba sa indeksom tjelesne mase ≤ 30 kg/m² ili trajanjem dijabetesa melitusa tip 2 ≤ 10 (40). Unos dvovalentnih katjona, uključujući magnezijum, inhibira apsorpciju masti (40). Važno je napomenuti da oralna suplementacija magnezijumom kod pretilih osoba sa dijabetesom melitusom tip 2 može povećati koncentraciju lipoproteina niske gustine, što implicira da oralnu suplementaciju treba primjeniti u ranoj fazi dijabetesa melitusa tip 2 sukladno metaboličkom statusu oboljelog (40). Oralna suplementacija magnezijumom uzrokovala je značajan pad vrijednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (40). Magnezijum smanjuje periferni vaskularni otpor aktivacijom membranske natrijum/kalijum ATP-aze i posljedičnim smanjenjem unutarćelijske koncentracije natrijuma i kalcijuma (40). Redukuje vaskularnu kalcifikaciju modulacijom aktivnosti TRPM7, osteopontina, matriksnog Gla proteina (40). Osim toga, magnezijum snižava vaskularni tonus oslobađanjem azotnog oksida, kao i opstrukcijom uticajima

vazokonstriktornih molekula poput kalcijuma, bradikina ili serotonina (40). Metaanaliza devet randomizovanih kontrolisanih istraživanja autora iz Meksika, Irana i Australije otkrila je povoljan učinak oralne suplementacije magnezijumom na homeostatski model procjene insulinske rezistencije (43). U podskupini studija s trajanjem suplementacije jednakim ili dužim od četiri mjeseca, oralna suplementacija magnezijumom značajno je poboljšala i koncentraciju glukoze natašte (43). Metaanaliza devet randomizovanih kontrolisanih istraživanja autora iz Sjedinjenih Američkih Država ustanovila je da oralna suplementacija magnezijumom (u srednjoj dozi od 360 mg/dan) tokom 4–16 nedjelja kod osoba sa dijabetesom melitusom tip 2 smanjuje koncentraciju glukoze u plazmi natašte i povećava koncentraciju lipoproteina visoke gustine (44). Metaanaliza devet randomizovanih kontrolisanih istraživanja autora iz Italije uočila je da oralna suplementacija magnezijumom (prosječno trajanje 14 nedjelja) snižava vrijednosti glukoze natašte, oralnog testa tolerancije na glukozu kao i homeostatskog modela procjene insulinske rezistencije (45).

ZAKLJUČAK

Dijabetes melitus tip 2 uzrokuje povećano izlučivanje magnezijuma urinom. S druge strane, hipomagnezijemija narušava translokaciju transportera glukoze 4 u ćelijsku membranu, tirozin kinaznu aktivnost insulinskih receptora, postreceptorsku nishodnu kaskadnu fosforilaciju signalnih kinaza te lučenje insulina. Na taj način indukuje se začarani krug koji indukuje progresiju bolesti. Snižene koncentracije magnezijuma u krvi osoba sa dijabetesom melitusom tip dva predisponiraju komplikacije bolesti. Značajan broj randomizovanih, kontrolisanih istraživanja i metaanaliza ukazuju na blagotvorno dejstvo suplementacije magnezijuma u kontroli hiperglikemije, dislipidemije i hipertenzije osoba sa dijabetesom melitusom tip 2. Rutinsko praćenje i korekcija koncentracije magnezijuma u krvi osoba sa dijabetesom melitusom tip 2 mogu pomoći u kontroli i odlaganju komplikacija bolesti. Potrebna su dalja istraživanja da bi se utvrdile čvrste smjernice za kliničku praksu.

LITERATURA

1. Seo JW, Park TJ. Magnesium metabolism. *Electrolyte Blood Press* 2008; 6: 86–95.
2. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 2003; 24: 47–66.
3. Ricov M, Sala G, Sigur V, Šerić A, Bašić-Jukić N. Poremećaj regulacije magnezija u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. *Acta Med Croatica* 2021; 75: 41–51.

4. EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for magnesium. *EFSA Journal* 2015; 13 : 4186.
5. Cazzola R, Della Porta M, Manoni M, Iotti S, Pinotti L, Maier JA. Going to the roots of reduced magnesium dietary intake: A tradeoff between climate changes and sources. *Heliyon* 2020; 6: e05390.
6. Robbin Laird PA, Stallard N, Momenian Y, Oshirak K, Lucia Volpe S. Magnesium intake in the mediterranean diet. In: Shabir Ahmad R, ed. *Food safety – new insights*. London. IntechOpen Limited, 2022. (<https://www.intechopen.com/chapters/83139>)
7. Hadžić A. *O mineralima u ishrani*. Zagreb, Sarajevo: Buybook, 2013.
8. Ahmad RS, Imran A, Hussain MB. Nutritional composition of meat. In: Sajid Arshad M. *Meat science and nutrition*. London. IntechOpen Limited, 2018. (<https://www.intechopen.com/chapters/61245>).
9. Réhault-Godbert S, Guyot N, Nys Y. The golden egg: nutritional value, bioactivities, and emerging benefits for human health. *Nutrients* 2019; 11: 684.
10. Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, Prata C. Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. *Nutrients* 2021; 13: 1136.
11. Ciosek Ž, Kot K, Kosik-Bogacka D, Łanocha-Arendarczyk N, Rotter I. The effects of calcium, magnesium, phosphorus, fluoride, and lead on bone tissue. *Biomolecules* 2021; 11: 506.
12. Severino P, Netti L, Mariani MV, et al. Prevention of cardiovascular disease: screening for magnesium deficiency. *Cardiol Res Pract*. 2019; 2019: 4874921.
13. Uwitonze AM, Mohammed RS. Role of magnesium in vitamin D activation and function. *J Osteopath Med* 2018; 18: 181–9.
14. Pochwat B, Szewczyk B, Sowa-Kucma M, et al. Antidepressant-like activity of magnesium in the chronic mild stress model in rats: alterations in the NMDA receptor subunits. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 393–405.
15. Radosavljević T, Todorović VN, Šikić B. Mehanizmi regulacije sekrecije insulina. *Med Pregl* 2004; 57: 249–53.
16. Kostov K. Effects of magnesium deficiency on mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes: focusing on the processes of insulin secretion and signaling. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 1351.
17. 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. *FEBS J* 2011; 278: 2372–86.
18. Voma C, Romani AMP. Role of magnesium in the regulation of hepatic glucose homeostasis. In: Szablewski L, ed. *Glucose homeostasis*. London. IntechOpen Limited, 2014. (<https://www.intechopen.com/chapters/46454>).
19. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, de Baaij JHF. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: a vicious circle?. *Diabetes* 2016; 65: 3–13.
20. Hosseini Dastgerdi A, Ghanbari Rad M, Soltani N. The therapeutic effects of magnesium in insulin secretion and insulin resistance. *Adv Biomed Res* 2022; 11: 54.
21. Oost LJ, Kurstjens S, Ma C, Hoenderop JGJ, Tack CJ, de Baaij JHF. Magnesium increases insulin-dependent glucose uptake in adipocytes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 986616.
22. Song Y, Hsu YH, Niu T, Manson JE, Buring JE, Liu S. Common genetic variants of the ion channel transient receptor potential membrane melastatin 6 and 7 (TRPM6 and TRPM7), magnesium intake, and risk of type 2 diabetes in women. *BMC Med Genet* 2009; 10: 4.
23. Bockenbauer D, Feather S, Stanescu HC, et al. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and KCNJ10 mutations. *N Engl J Med* 2009; 360: 1960–70.
24. Soleimani M. Insulin resistance and hypertension: new insights. *Kidney Int* 2015; 87: 497–9.
25. Ly JP, Onay T, Sison K, et al. The Sweet Pee model for Sglt2 mutation. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 113–23.
26. Wang S, Hou X, Liu Y, et al. Serum electrolyte levels in relation to macrovascular complications in Chinese patients with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 146.
27. Shivakumar K, Rajalakshmi AR, Jha KN, Nagarajan S, Srinivasan AR, Lokesh Maran A. Serum magnesium in diabetic retinopathy: the association needs investigation. *Ther Adv Ophthalmol* 2021; 13: 251584142111056385.
28. Lu J, Gu Y, Guo M, Chen P, Wang H, Yu X. Serum magnesium concentration is inversely associated with albuminuria and retinopathy among patients with diabetes. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 1260141.
29. Na HS, Shin HJ, Kang SB, Hwang JW, Do SH. Effects of magnesium sulphate on coagulation after laparoscopic colorectal cancer surgery, measured by rotational thromboelastometry (ROTEM®). *Anaesthesia* 2014; 69: 13141321.
30. Sekiya F, Yoshida M, Yamashita T, Morita T. Magnesium(II) is a crucial constituent of the blood coagulation cascade. Potentiation of coagulant activities of factor IX by Mg²⁺ ions. *J Biol Chem* 1996; 271: 8541–4.

31. Kostov K, Halacheva L. Role of magnesium deficiency in promoting atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffening as risk factors for hypertension. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1724.
32. Menaria A, Jain S, Sharma R. Serum magnesium: a novel predictor of diabetic nephropathy. *Sch J App Med Sci* 2016; 4: 1008–12.
33. Pethő ÁG, Tapolyai M, Browne M, Fülöp T. Hypomagnesemia as a risk factor and accelerator for vascular aging in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Metabolites* 2023; 13: 306.
34. Strom A, Strassburger K, Schmuck M, et al. GDS Group. Interaction between magnesium and methylglyoxal in diabetic polyneuropathy and neuronal models. *Mol Metab* 2021; 43: 101114.
35. Eberhardt MJ, Filipovic MR, Leffler A, et al. Methylglyoxal activates nociceptors through transient receptor potential channel A1 (TRPA1): a possible mechanism of metabolic neuropathies. *J Biol Chem* 2012; 287: 28291–306.
36. Oost LJ, Tack CJ, de Baaij JHF. Hypomagnesemia and cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2023; 44: 357–78.
37. Zhang Y, Li Q, Xin Y, Lv W, Ge C. Association between serum magnesium and common complications of diabetes mellitus. *Technol Health Care* 2018; 26: 379–87.
38. Oost LJ, van der Heijden AAWA, Vermeulen EA, et al. Serum magnesium is inversely associated with heart failure, atrial fibrillation, and microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44: 1757–65.
39. Sakaguchi Y, Shoji T, Hayashi T, et al. Hypomagnesemia in type 2 diabetic nephropathy: a novel predictor of end-stage renal disease. *Diabetes Care* 2012; 35: 1591–7.
40. Xu L, Li X, Wang X, Xu M. Effects of magnesium supplementation on improving hyperglycemia, hypercholesterolemia, and hypertension in type 2 diabetes: a pooled analysis of 24 randomized controlled trials. *Front Nutr* 2023; 9: 1020327.
41. Verma H, Garg R. Effect of magnesium supplementation on type 2 diabetes associated cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* 2017; 30: 621–33.
42. He K, Liu K, MartDaviglius ML, et al. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation* 2006; 113: 1675–82.
43. Simental-Mendía LE, Sahebkar A, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacol Res* 2016; 111: 272–82.
44. Song Y, He K, Levitan EB, Manson JE, Liu S. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabetic Medicine* 2006; 23: 1050–6.
45. Veronese N, Dominguez LJ, Pizzol D, Demurtas J, Smith L, Barbagallo M. Oral magnesium supplementation for treating glucose metabolism parameters in people with or at risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Nutrients* 2021; 13: 4074.