

2型糖尿病におけるマグネシウムの役割

The Role of Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus

藏前 尚子

キーワード: Insulin resistance,
Magnesium deficiency,
Calcium



(くらまえ・なおこ)
ICDフェロー
大阪府開業

I. マグネシウム (Mg) の機能と存在

1. Mgの存在

地球が形成されたとき、地表は主としてケイ酸Mg (マグネシウム)、Ca (カルシウム) で覆われ、原始の海はMgが豊富であったといわれている。緑黄色植物は豊富に存在するMgを、クロロフィルの中心に配置することによって光合成を行いグルコースの生合成に成功した。光合成によって酸素が生み出され、さらにこの酸素を利用してヒトをはじめとする好気性生物が誕生した。生命の源はMgにあったとAkikawaの説¹⁾はMgの重要性を唱えている。

現在のところ人間には17種類のミネラルが必須元素であると考えられていて、人体内で7番目に多いミネラルであるMg (成人で21 ~ 28g) は、すべてのエネルギー活動の場で重要な役割をもつ。また身体内の全Mg量の60 ~ 65%までが骨と歯に存在しており、残りの35 ~ 40%は身体内の他の部位、例えば筋肉、組織細胞、体液などにある。そのうち心臓、脳細胞での濃度が最も高いようである²⁾。

2. Mgの生理作用

Mgは主に体内の組織細胞で機能し、ATP (アデノシン三リン酸) と結合して身体の活力を生むエネルギーの源を作り出している。ATPとMgが結びつくことによって、メッセンジャーRNAが活性化し、体内タンパク質産生の引き金が引かれる。またDNAの産生にも両者の結合が必要である。300種類以上もの酵素反応の補助因子として作用するので、エネルギー代謝、核酸、タンパク代謝、神経興奮、血圧コントロール、ホルモン分泌など生理機能のすべてに関与している。

Mgの吸収には胃酸が不可欠で、消化不良やストレスにさらされると胃酸分泌が低下する。関節炎、ぜんそく、鬱病、糖尿病、胆のう病、骨粗鬆症、歯周病、高齢者などは胃酸が欠乏している事が多い。また胃酸とMgの量が低下すると、Ca (カルシウム) の吸収に問題が起こる。Caは胃酸が必要で、胃中の高い酸性環境を出ると小腸のアルカリ性環境に入るが、Mgがないと溶解した状態とどめておけず、Caが体内の軟組織に沈着してしまう。その結果、大腸ではCaは蠕動運動を阻害し便秘に、腎臓ではCaが沈積し、リ

ン酸やシュウ酸と結合し腎結石、膀胱の内部にCaが沈着すると膀胱の弛緩を妨げ頻尿の症状をもたらす。

また、細胞外液のCaが体組織（臓器、筋肉）を取り囲み、細胞膜透過性を低下させる。そのためブドウ糖の細胞膜通過と、細胞内ミトコンドリアでのATPへの変換が困難になり、Ca過剰によりブドウ糖レベルが高まると糖尿病と診断されることになる³⁾。

3. Mgは生理的Ca拮抗物質

Mgは細胞内へのCaの流入を抑制し、Caの細胞内濃度を低く保つ。また標的タンパク質のCaの結合を抑制するなど、Caに対し拮抗作用を有する。Mgは、細胞膜や小胞体膜状に存在する、Caポンプを活性化させ細胞外や小胞体内へのCaの汲み出しを促進する。一方、Caチャンネルを抑制、細胞質内でのCaの流入をブロックする。またナトリウムやカリウム、ATPaseを活性化し、細胞内のカリウムの流入を防ぎ細胞内ナトリウムを低く保つ。それと引き換えにCaを細胞内に汲み出す。CaとMgは相互に作用して、血管の緊張性を調整している。血管攣縮は細胞内へのCaの過剰流入によって起き、Mg不足では血管攣縮が起こりやすく、頭痛や心筋虚血を招く⁴⁾。

4. Mgの吸収と排泄

Mgは小腸で、高濃度では単純拡散で、低濃度では担体を介す促進拡散で吸収される。血漿中のMgの80%（摂取量の3～10倍）が腎糸球体でろ過されるが、ろ過されたMgの95%程度が尿細管で再吸収され、3～6%が尿から排泄される。血中Mgの濃度の維持に対しては、甲状腺ホルモンやカルシトニンによる調節が行われており、Caに近いホメオスタシス機構が作用しているようである。Mg血中濃度で生体の過不足を判断することは危険なことであるともいわれている。また腎機能障害や腎不全が認められる場合は、過剰なMgを排泄する能力が低下または失われているため、Mg中毒のリスクになる⁵⁾。

5. Mg欠乏症の原因と症状

食事由来のMg摂取量が少ないことを除いて健康な人では、腎臓がMgの尿中排泄を制限するため、症候性Mg欠乏症はほとんど認められない⁶⁾。しかし健康上の理由から日常的にMg摂取量が少ない場合やMgの喪失量が過剰な場合、あるいは慢性アルコール依存

症やある種の薬物を服用している場合は、Mg欠乏症になる可能性がある。Mg欠乏症の初期徴候は、食欲不振、悪心、嘔吐、疲労、脱力感などが挙げられる。Mg欠乏症が悪化すると、しびれ、刺激、筋収縮筋痙攣、てんかん発作、人格変化、不整脈、冠状動脈攣縮を発症する可能性がある⁷⁾。重篤なMg欠乏症では、ミネラルの恒常性が崩れているため、低カルシウム血症または低カリウム血症になることがある⁸⁾。

Mg欠乏のリスク群に、消化器疾患を有する人、2型糖尿病の人、アルコール依存症の人、高齢者にMg不足のリスクが高いと考えられる。

II. 糖尿病とMgの関係

1. 体重との関係

MgとビタミンB群はエネルギー栄養素である。両者は消化、吸収、あるいはタンパク質、脂肪、炭水化物の利用を制御する酵素を活性化させる。必要なエネルギー栄養素が不足すると、食品の体内利用に異常をきたし、低血糖症、不安神経症、肥満にわたる広範な症状を襲来させる。さらにインスリンがブドウ糖を細胞内に招き入れるのに必要な化学反応にもMgが必要で、細胞内ではブドウ糖が身体のためのエネルギー生成に関与しているのである。もしこの任務を遂行するためのMgが不足すると、インスリンとブドウ糖の量がともに増大し、過剰なブドウ糖が脂肪として蓄えられ、肥満の原因となる。またインスリンが過剰になると糖尿病に移行する。

2. インスリン抵抗性

インスリンの仕事は細胞膜上の所定の部位を開いて、細胞の燃料の元となるブドウ糖を流入させることにある。細胞のうちでインスリンの誘いにも乗らず、ブドウ糖が入るのを拒むのがインスリン抵抗性の細胞である。その結果、血糖値が上がるので身体はますますインスリンを作り出すが、すべて無駄になる。それによりMgが過剰に使用されMgの無駄遣いが起こり、2型糖尿病を発症する。細胞がインスリンに応答しなくなる最大の理由の1つがMg不足にある。

3. Mg不足によるインスリン抵抗性の発現

インスリン抵抗性の話で血中のブドウ糖を細胞にうまく取り込めないと解説したが、ブドウ糖をインスリ

ンの働きの助けを借りて細胞内に取り込む必要があるのは、骨格筋細胞、脂肪細胞、肝細胞なのである。他の細胞はインスリンがなくてもブドウ糖を取り込むことができる。

ここでインスリンの作用機序を解説するが、細胞にはインスリン受容体と呼ばれるレセプターがあり、いったんインスリンが結合すると一気に活動開始する。インスリンの結合により、レセプターのβユニットが自己リン酸化反応を起こしインスリンのシグナルが発せられ、GLUT4と呼ばれるブドウ糖の輸送担体に信号を送る。信号を受け取ったGLUT4は細胞膜面に移動し、ブドウ糖をキャッチして取り込み細胞内へ再び戻る。取り込まれたブドウ糖は解糖系で分解されATP産生を行う。ここでMgは大事な働きをしている。最初のインスリンがインスリン受容体に結合する親和性を高め、インスリン受容体にあるチロシナーゼという酵素をMgが活性化し、インスリン受容体の自己リン酸化反応が起こり受容体が活性化し、インスリンシグナルがGLUT4に伝達されGLUT4が膜面に移動する。また細胞内にあるMgがGLUT4の細胞膜面への移動を助ける作用がある。Mg不足はこれらの働きが正常に行われなため、ブドウ糖を細胞内に取り込めず

せっかく分泌したインスリンの作用が減弱、結果としてインスリン抵抗性を発現してしまう。(図1)

4. Mg不足によるインスリン分泌能力の低下

インスリンは膵臓のβ細胞で作られるが、このβ細胞もブドウ糖を細胞内に取り込みATPを作り出す。β細胞にはインスリン受容体が存在しないのでインスリンがなくてもブドウ糖を取り込むことができる。この場合、GLUT2という糖輸送担体が直接ブドウ糖を取り込む。取り込まれたブドウ糖は解糖系でピルビン酸にまで分解されATPを産生する。さらにTCA回路に入りATPを産生する。膵臓β細胞では産生されたATPの濃度が高くなると、そのATPを利用し細胞膜にあるカリウムATPチャンネルが閉じられる。カリウムATPチャンネルが閉じると、今度は細胞膜の電位が脱分極しCaチャンネルが開きCaが流入する。細胞内のCa濃度が上がることにより刺激となって、インスリン分泌顆粒からインスリン前駆物質であるプロインスリンが分泌されインスリンとなり細胞外放出される。こちらでもATPを産生する過程でMgが重要な働きをする。ブドウ糖の分解にはグルコキナーゼをはじめさまざまな酵素が必要であるが、Mg不足で分解ができなくなる。結果ATP産生がうまくいかずATPの濃

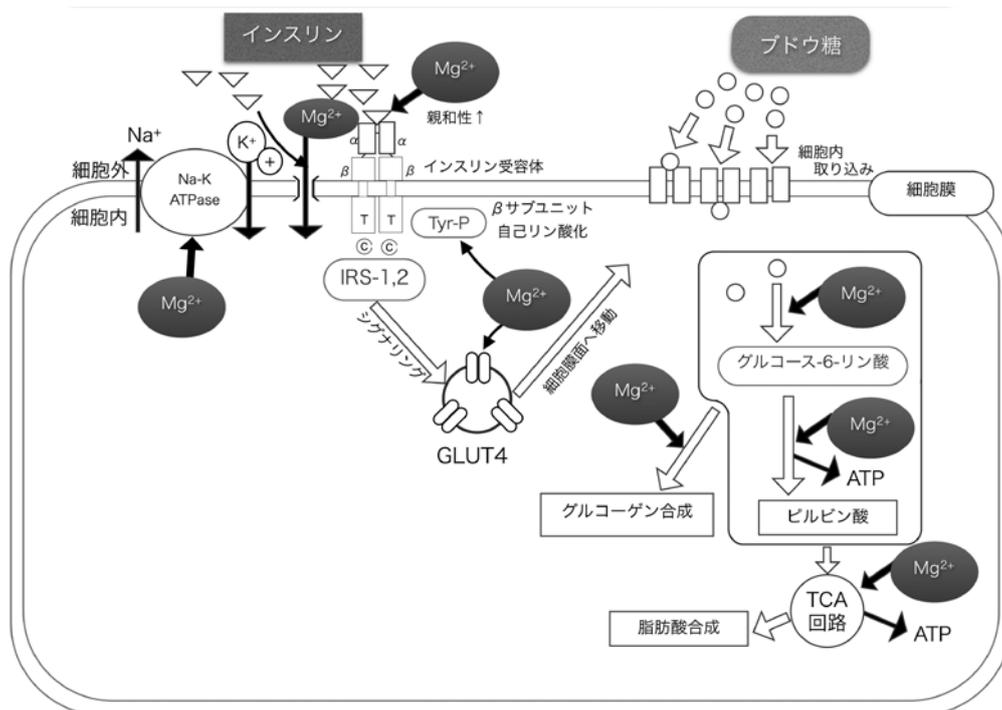


図1 インスリン感受性細胞におけるマグネシウム (mg²⁺) の作用点

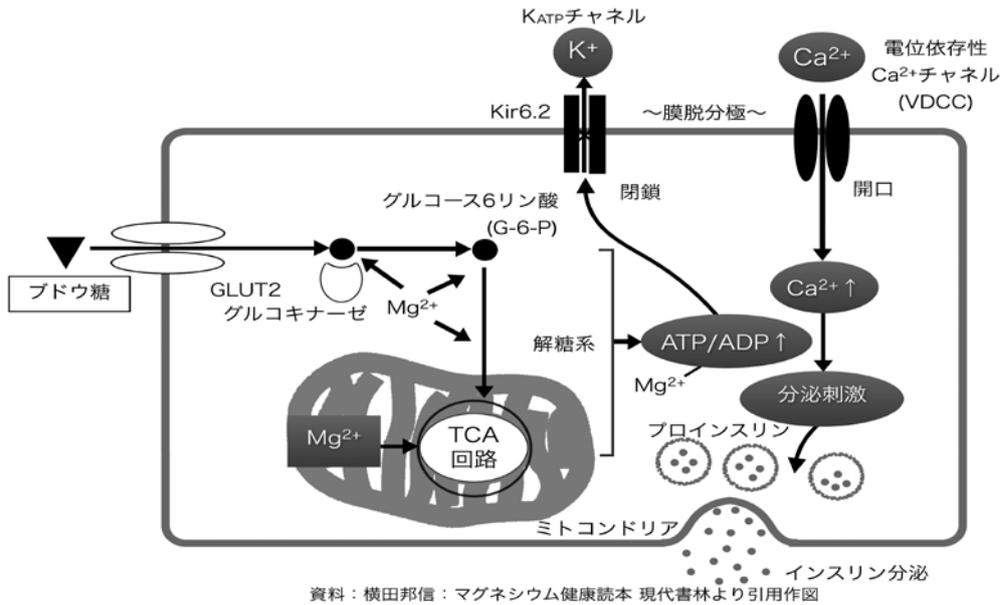


図2 β細胞におけるブドウ糖刺激によるインスリン分泌機構とマグネシウム (mg²⁺) の作用点

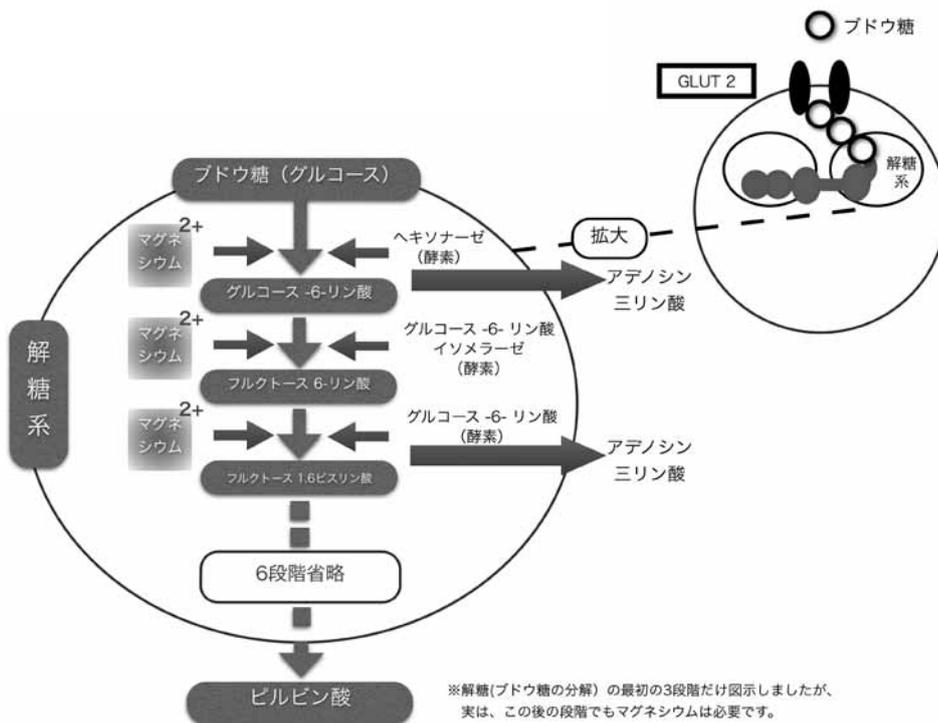


図3 解糖系で果たすマグネシウムの役目

度が上がらないためカリウムATPチャンネルが閉じず、Caチャンネルも開かない、最終的にインスリン分泌が行われないうことになる。(図2、図3)

Ⅲ. Mg摂取と2型糖尿病に関する調査

Mg摂取と2型糖尿病に関する調査のほとんどは前

向きコホート研究であった。糖尿病患者286,668人と糖尿病10,912例を6～17年間追跡した7件の前向きコホート研究のメタアナリシスでは、1日あたりの総Mg摂取量が100mg増加すると、糖尿病のリスクが統計的に有意に15%低下することが判明した⁹⁾。また、271,869人の男女を4～18年間追跡した8件の前向き

コホート研究のメタアナリシスでは、食事由来のMg摂取量と2型糖尿病のリスクとの関連は優位に逆相関であることが判明した（最大摂取量と最小摂取量を比較した場合の相対リスク減少率は23%であった）¹⁰⁾。

Mg摂取量と2型糖尿病のリスクに関する2011年の前向きコホート研究には13の研究が含まれており、総計536,318人の糖尿病患者と24,516例の糖尿病が対象になった¹¹⁾。平均追跡期間は4年から20年である。研究者はMg摂取量と2型糖尿病のリスクとの間に用量反応性の逆相関が認められることを明らかにしたが、この逆相関は体重過多の被験者（肥満度指数BMIが25以上）でのみ統計的有意差が認められ、正常体重の被験者（BMIが25未満）では有意差が認められなかった。ここでもMg摂取に関連する食事の他の構成要素やライフスタイル、または環境の変化が交絡因子となる可能性がこれらの観察研究の欠点となっている。

Mgの補充が2型糖尿病コントロールに与える影響については少数の小規模短期臨床試験のみが実施されており、結果も一致していない^{12, 13)}。たとえばブラジルの臨床試験では、コントロール不良の糖尿病患者128人がプラセボあるいは一日あたり500mgまたは1000mgの酸化マグネシウム（それぞれマグネシウム元素300mgまたは600mgを補充）を含有するサプリメントを30日間摂取した¹⁴⁾。その後、血漿マグネシウム値、細胞マグネシウム値、および尿中マグネシウム値を測定したところ、高容量群の患者では値が増加し、血漿コントロールが改善した。メキシコで実施された別の小規模臨床試験では、2型糖尿病と低マグネシウム血漿を併発している患者が塩化マグネシウムの液体サプリメント（マグネシウム元素一日あたり300mgを補充）を16週間摂取したところ、空腹時グルコース濃度と糖化ヘモグロビン濃度がプラセボ群と比較して有意に低下し、また血清マグネシウム値が正常化した¹⁵⁾。対照的に、インスリン投与を受けている2型糖尿病患者50人がアスパラギン酸マグネシウムサプリメント（マグネシウム元素一日あたり369mgを補充）またはプラセボを3ヶ月間摂取した場合には、いずれにおいても血糖コントロールに対する効果は認められなかった¹⁶⁾。

IV. 結 論

今回は歯周病に関係のある糖尿病について述べたが、Mgはカルシウムの影に隠れてその重要性の認識があまり表に出てこない主要ミネラルである。しかし現代人には慢性的に不足している現実があり、その現実が生活習慣病の大きな原因になっていることが解明されつつある。

しかしMgだけを意識して取れば良いというものではなく、3大栄養素のほかに各種ビタミン、ミネラルを摂取することも大切である。しかし糖尿病ではMgの尿中の排泄が多いため食品以外からの補充も必要になる。このMgを意識して摂取することによって、さまざまな疾患の予防と治療に結びつき、長い目で見れば健康長寿につながるのではないかと期待する。

参 考 文 献

- 1) Akikawa JK : Magnesium : Its biological significance, CRC Press, Boca Raton, Fla, 1981.
- 2) Kaneko M : Orthomolecular Nutrition, 分子栄養学研究所, 東京 : 540-542, 2001.
- 3) Dean C : The Magnesium Miracle, Ballantine Books, 31-37, update, 2006.
- 4) Iseri LT : Am. Heart J, 108 : 188-193, 1989.
- 5) Kaneko. M : Orthomolecular Nutrition, 分子栄養学研究所, 東京 : 543, 2001.
- 6) Rude RK : Magnesium. In : Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds : Modern Nutrition in Health and Disease, 11th ed, 159-175, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore : 2012.
- 7) Institute of Medicine Food and Nutrition Board : Dietary Reference intakes ; Calcium, Phosphorus, Vitamin D and Fluoride, National Academy Press, Washington, DC, 1997.
- 8) Rude RK : Magnesium. In : Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Levine M, Moss J, White JD, eds : Encyclopedia of Dietary Supplements, 2nd ed, 527-537, Informer Healthcare, New York, 2012.
- 9) Larsson SC, Wolk A : Magnesium intake and risk of type 2 diabetes : a meta-analysis, J Intern Med, 262 : 208-214, 2007 (PubMed abstract).
- 10) Schulze MB, Schulz M, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffmann K, Boeing H : Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes : a prospective study and meta-analysis, Arch Intern Med, 167 : 956-965, 2007 (PubMed abstract).
- 11) Dong J-Y, Xun P, He K, Qin L-Q : Magnesium intake and risk of type 2 diabetes : meta analysis of prospective cohort studies, Diabetes Care, 34 : 2116-2122, 2011 (PubMed abstract).

- 12) Rodriguez-Moran M, Simental Mendia LE, Zambrano Galvan G, Guerrero-Romero F : The role of magnesium in type 2 diabetes : a brief based-clinical review, *Magnesian Res*, 24 : 156-162, 2011 (PubMed abstract).
- 13) Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunber SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS : Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes, *Diabetes Care*, 36 : 3821-3842, 2013 (PubMed abstract).
- 14) Lima MDL, Cruz T, Pousada JC, Rodrigues LE, Barbosa K, Canguco V : The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 21 : 683-686, 1998 (PubMed abstract).
- 15) Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F : Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects : a randomized double-blind controlled trial, *Diabetes Care*, 26 : 1147-1152, 2003 (PubMed abstract).
- 16) de Valk HW, Verkaaik R, van Rijn HJ, Geerdink RA, Struyvenberg A: Oral magnesium supplementation in insulin-requiring Type2 diabetic patients, *Diabet Med*, 15 : 503-507, 1998 (PubMed abstract).

●抄録● 2型糖尿病におけるマグネシウムの役割
／藏前 尚子

歯を喪失する大きな原因の一つに歯周病が挙げられるが、日々診療に向き合っているなかで、歯周病と糖尿病の関係は切っても切れないものになっているのを感じ、世の中の情報として人々の知識にも定着しつつある。そんななかで、糖尿病予防に力を入れている患者も少なくない。2013年12月現在、2型糖尿病有病者数は世界で3億8,200万人ともいわれ、日本人は約950万人、予備軍を含めると2,000万人強と言われている。糖尿病予防法には諸説いろいろ挙げられるが、今回は歯周病を含めさまざまな症状を引き起こす糖尿病の背景にある、ミネラル、マグネシウム (Mg) 摂取不足の関係について解説する。

キーワード : Insulin resistance, Magnesium deficiency, Calcium

The Role of Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus

Naoko KURAMAE, D.D.S., F.I.C.D.

Periodontal disease is one of the leading causes of tooth loss. Through performing dental treatment day after day, the author considers that the link between periodontal disease and diabetes mellitus is inseparable. This conjecture has become common public understanding, and so many patients are focusing on preventing diabetes mellitus. It has been reported that, as of December 2013, the number of patients worldwide affected by type 2 diabetes mellitus is 382 million, of which Japanese patients account for approximately 9.5 million, or over 20 million including potential patients. Various approaches for diabetes mellitus prophylaxis have been reported, among which the present paper explains the involvement of inadequate intake of a mineral, dietary magnesium (Mg), which is a background factor of diabetes mellitus that causes diverse symptoms including periodontal disease.

Key words : Insulin resistance, Magnesium deficiency, Calcium