

膳食镁摄入与 2 型糖尿病关系的 meta 分析

李惟怡^{1,2}, 焦莹莹¹, 张思婷¹, 洪溪¹, 王志如¹, 王柳森^{1,2}, 姜红如^{1,2}, 王邵顺子¹,
王志宏^{1,2}, 张兵¹, 丁钢强^{1,2}

1. 中国疾病预防控制中心营养与健康所, 北京 100050

2. 中国营养学会 DRIs 修订专家委员会常量元素组, 北京 100053

摘要:

[背景] 糖尿病是全球性的疾病负担, 镁在糖尿病预防中的作用引起关注, 但国内外关于膳食镁对糖尿病发病风险影响的研究结果并不一致。

[目的] 系统评价膳食镁摄入量与糖尿病发病风险的关联。

[方法] 通过计算机系统地对 PubMed、Web of Science、中国知网和万方数据库进行检索, 查找发表时间于 2000 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日涉及膳食镁摄入和 2 型糖尿病的前瞻性队列研究。由两名研究者参照纳入、排除标准分别独立对文献进行筛选, 根据统一的数据提取表进行资料提取, 并利用 Newcastle-Ottawa 量表(NOS)进行质量评价。应用 R 4.0.3 软件和 Stata/SE 16.0 软件进行 meta 分析以及亚组 meta 分析, 利用 Higgins I^2 统计量对纳入研究进行异质性检验。通过单变量 meta 回归分析异质来源。

[结果] 共纳入 14 篇文献, 涉及 17 项前瞻性队列研究(1065267 参与者和 40506 例患者), NOS 评分在 8~9 之间, 平均得分 8.6, 均属于高质量队列研究。与膳食镁摄入量最低五分位组相比, 最高五分位组可降低 2 型糖尿病发病风险 22% ($RR=0.78$, 95% CI : 0.73~0.82), 并且这一关联并未因研究开展的地理区域、性别、随访时间不同而发生实质性改变。亚组分析显示, 与摄入量最低组比较, 膳食镁摄入量最高五分位组的以下各人群 2 型糖尿病发病风险均有所下降, 包括: 美洲和亚洲分别降低 22%和 26%(美洲 $RR=0.78$, 95% CI : 0.73~0.83; 亚洲 $RR=0.74$, 95% CI : 0.63~0.88); 女性、男性及未分性别的研究对象分别下降 22%、19%和 46%, RR 及其 95% CI 分别为 0.78(0.73~0.84)、0.81(0.74~0.89)、0.54(0.42~0.68); 随访时间不超过 10 年和 10 年以上者的 2 型糖尿病发病风险分别降低 26%和 20%, RR 及其 95% CI 为 0.74(0.65~0.83)、0.80(0.75~0.85)。调整高血压后膳食镁摄入量最高五分位组与最低五分位组相比, 2 型糖尿病发病风险降低了 20%($RR=0.80$, 95% CI : 0.74~0.85)。通过 meta 回归检验发现, 发表年份($P<0.05$)与研究对象的性别($P<0.05$)可能是异质性的来源。meta 分析结果的稳定性较好, 但漏斗图对称性的 Egger 检验结果显示存在发表偏倚。

[结论] 较高的膳食镁摄入可以降低 2 型糖尿病发病风险。由于很难将镁摄入量对 2 型糖尿病风险的影响与其他因素分开, 今后仍需要开展大规模、临床随机对照试验来直接评估镁对 2 型糖尿病发病率的影响。

关键词: meta 分析; 膳食镁摄入; 2 型糖尿病; 前瞻性队列研究

Relationship between dietary magnesium intake and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis

LI Weiyi^{1,2}, JIAO Yingying¹, ZHANG Siting¹, HONG Xi¹, WANG Zhiru¹, WANG Liusen^{1,2}, JIANG Hongru^{1,2}, WANG Shaoshunzi¹, WANG Zhihong^{1,2}, ZHANG Bing¹, DING Gangqiang^{1,2} (1. National Institute for Nutrition and Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China; 2. DRIs Expert Committee on Macroelement, Chinese Nutrition Society, Beijing 100053, China)

Abstract:

[Background] Diabetes is a major contributor to global burden of disease. The role of magnesium in the prevention of diabetes has aroused concern. However, the research results on the impact of dietary magnesium on the risk of diabetes are hitherto inconsistent.

[Objective] To evaluate the association between dietary magnesium intake and the risk of diabetes through a systematic review.

[Methods] PubMed, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang databases were searched for prospective studies that contained risk estimates for magnesium intake-associated diabetes and were published from January 1, 2000 to December 31, 2021.



DOI 10.11836/JEOM22072

组稿专家

丁钢强(中国疾病预防控制中心营养与健康所), E-mail: dinggq@chinacdc.cn

基金项目

科技部国家重点研发计划(2020YFC2006300); 国家财政项目(131031107000210002)

作者简介

李惟怡(1990—), 女, 硕士生, 研究实习生; E-mail: liwy@ninh.chinacdc.cn

通信作者

丁钢强, E-mail: dinggq@chinacdc.cn

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2022-03-04

录用日期 2022-08-04

文章编号 2095-9982(2022)09-0988-08

中图分类号 R15

文献标志码 A

补充材料

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22072

►引用

李惟怡, 焦莹莹, 张思婷, 等. 膳食镁摄入与 2 型糖尿病关系的 meta 分析 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(9): 988-995.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22072

Funding

This study was funded.

Correspondence to

DING Gangqiang, E-mail: dinggq@chinacdc.cn

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2022-03-04

Accepted 2022-08-04

Supplemental material

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22072

► To cite

LI Weiyi, JIAO Yingying, ZHANG Siting, et al. Relationship between dietary magnesium intake and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(9): 988-995.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22072

Two researchers independently screened the literature according to a set of pre-prepared inclusion and exclusion criteria, extracted the data according to an unified data extraction table, and evaluated the quality of included articles with Newcastle-Ottawa Scale (NOS). R 4.0.3 software and Stata SE16.0 software were used for meta-analysis and subgroup meta-analysis, and Higgins I^2 statistics were used to test the heterogeneity of the included studies. The sources of heterogeneity were analyzed by univariate meta regression.

[Results] A total of 14 articles involving 17 prospective cohort studies (1 065 267 participants and 40 506 patients with diabetes) were included in the study. The NOS scores ranged from 8 to 9, with an average of 8.6, indicating that the included studies were classified as being high quality. The highest quintile of magnesium intake group reduced the risk of diabetes by 22% ($RR=0.78$, 95%CI: 0.73-0.82) compared with the lowest quintile group. This association was not substantially modified by geographic region, sex, or follow-up length. The highest quintile of dietary magnesium intake in the Americas and Asia were associated with 22% and 26% reductions in the risk of type 2 diabetes respectively compared with the lowest quintile group (the Americas, $RR=0.78$, 95%CI: 0.73-0.84; Asia, $RR=0.74$, 95%CI: 0.63-0.88); The highest quintile of dietary magnesium intake in female, male and without gender stratified were associated with 22%, 19% and 46% reductions in the risk of type 2 diabetes respectively compared with the lowest quintile group (Female $RR=0.78$, 95%CI: 0.73-0.84; Male $RR=0.81$, 95%CI: 0.74-0.89; Both $RR=0.54$, 95%CI: 0.42-0.68); Compared with the lowest quintile groups, the groups with the highest quintile of dietary magnesium intake with a follow-up time of less than 10 years and more than 10 years reduced the risk of type 2 diabetes by 26% and 20% respectively (≤ 10 years, $RR=0.74$, 95%CI: 0.65-0.83; > 10 years, $RR=0.80$, 95%CI: 0.75-0.85). After adjusting for hypertension, the highest quintile of dietary magnesium intake group reduced the risk of type 2 diabetes by 20% compared with the lowest quintile group ($RR=0.80$, 95%CI: 0.74-0.85). The year of publication ($P < 0.05$) or the sex of the subjects ($P < 0.05$) may be the source of heterogeneity by meta regression test. The results of Egger's test for funnel plot asymmetry suggested publication bias.

[Conclusion] The combined data supports a role for high magnesium intake in reducing the risk of type 2 diabetes. Because it is difficult to separate the effect of magnesium intake on diabetes risk from other factors, large-scale and clinical randomized controlled trials are needed to directly assess the impact of magnesium on the incidence rate of diabetes.

Keywords: meta-analysis; dietary magnesium intake; type 2 diabetes; prospective cohort study

糖尿病是一种全球性的疾病负担,患者数在全世界范围内以惊人的速度不断增长。2017年,全球约有4.62亿人受2型糖尿病影响,相当于世界人口的6.28%,每10万人中有6059人患2型糖尿病。世界上所有地区的患病率都在持续上升,预计到2030年,全球2型糖尿病患病率将增至每10万人中7079人。慢性病监测数据显示,2018年我国成年人的糖尿病患病率高于全球的平均水平,高达12.8%,而糖尿病的知晓率仅为36.7%^[1]。发现新的糖尿病危险因素对全人群预防具有深远的意义。

人们普遍认为肥胖和饮食对2型糖尿病的发病起重要作用^[2]。镁作为数百种酶的关键辅助因子参与葡萄糖代谢、蛋白质生产和核酸合成^[3],低水平的镁与许多慢性和炎症性疾病相关,例如阿尔茨海默病、哮喘和呼吸功能不全、精神疾病(如注意缺陷多动障碍)、胰岛素抵抗、2型糖尿病、高血压、心血管疾病(例如中风)、偏头痛、骨质疏松症和癌症^[4]。糖尿病通常伴随镁状态的改变。2型糖尿病患者的镁缺乏症患病率增加,尤其是血糖控制不佳、病程较长以及存在微血管和大血管慢性并发症的患者^[5-7]。国内外进行了大量关于镁摄入量和2型糖尿病发病风险关联的研究,但是结果仍然喜忧参半。大多数研究表明,镁摄入量与2型糖尿病发病率呈负相关^[8-10]。然而,其他一些研究者发现没有显著关联性^[11],这可能是由于样本量小以及干预持续时间、研究设计

和参与者特征的差异的限制。之前的荟萃分析报告了镁摄入量与糖尿病风险之间存在统计学意义的负相关性^[12-14],但荟萃分析的异质性较高($I^2 > 30\%$)。本研究在既往的meta分析的基础上,以严格的文献纳入标准,综合最新发表的研究系统全面的分析膳食镁摄入对2型糖尿病风险的影响,分析异质性来源,并讨论不同亚组间的差异,更新流行病学证据。

1 材料与方法

1.1 文献来源与检索策略

通过计算机系统地对PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)、Web of Science(<http://webofscience.com/>)、中国知网(<http://www.cnki.net/>)和万方数据库(<http://www.wanfangdata.com.cn/>)进行检索,查找发表时间在2000年1月1日至2021年12月31日涉及镁摄入和糖尿病的前瞻性队列研究。使用以下关键词进行文献检索:中文检索词为“镁”“镁摄入”“糖尿病”“2型糖尿病”和“糖尿病并发症”,英文检索词为“Magnesium”“Mg”“Magnesium intake”“Diabetes”“Type 2 Diabetes”和“Diabetes mellitus”。通过镁与2型糖尿病描述词的组合来检索中文及英文文献。

1.2 文献纳入标准

纳入所有研究需满足:(1)前瞻性的以人群为基础的队列研究设计;(2)提供膳食镁摄入量剂量;(3)关注的结局终点是2型糖尿病的发病;(4)研究随

访时间至少在一年以上; (5) 有提供风险比值, 例如相对风险(relative risk, *RR*)、比值比(odds ratio, *OR*)或风险比(hazard ratio, *HR*), 以及 95%置信区间(*CI*)或其他用于估计方差或准确性(标准偏差或标准误差)的数据; (6) 风险评估效应值即 *RR* 值需要根据潜在的混杂因素或其他形式的标准化(如适用)进行模型调整。

1.3 文献排除标准

若文章存在以下问题则排除: (1) 研究对象是矿物质平衡紊乱的人群(如心力衰竭或肾病患者); (2) 叙述性评论、社论、方法论论文、实验研究或横断面研究; (3) 仅评估饮用水中镁, 或没有可靠的膳食镁摄入量估算值; (4) 仅以 1 型糖尿病或妊娠期糖尿病为结局指标。

1.4 文献提取与质量评价

由两名研究者参照纳入排除标准分别独立对文献进行筛选, 根据统一的数据提取表获取以下信息: 文献作者、发表时间(年份)、研究类型; 研究地点、研究起始时间、研究结束时间以及平均随访时间; 研究对象纳入和排除标准、研究对象的样本量; 研究对象的年龄、性别、种族以及基线检查时出现的疾病(高血压或高胆固醇血症等); 镁摄入量评估方法[例如食物频率问卷(food frequency questionnaire, *FFQ*), 饮食回忆等], 研究结局测定标准, 镁的摄入方式(膳食或补充剂)和剂量, 数据是否经过能量调整; 以及在多变量分析中调整的协变量等相关信息。对于每项研究, 将镁摄入量的每个分位数(三分位数、四分位数或五分位数)分组并以该组中位数为代表剂量。当未提供每个分位组的中位数或平均摄入量时, 将每个分位组上下边界的中点指定为摄入量中位数。

使用 Newcastle-Ottawa 量表(Newcastle-Ottawa Scale, *NOS*)对入选的队列研究进行质量评价^[15], 包括: (1) 队列研究中的队列与研究对象的选择(暴露队列的代表性, 非暴露队列的选择, 暴露的定义与标准, 研究起始时研究对象是否发生所研究的疾病结局); (2) 研究对象(暴露队列与非暴露队列)的可比性; (3) 研究结局(研究终点结局的测定方法、随访时间、随访完整性); 三个方面, 总计 9 分。如果在队列与研究对象的选择中获得 3 或 4 分, 可比性中获得 1 或 2 分, 研究结局中获得 2 或 3 分, 则认为研究质量良好。

1.5 统计学分析

应用 R 4.0.3 软件和 Stata/SE 16.0 软件进行数据的整理和分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。相对风险是研究关联的常用度量, 将 *HR* 和 *OR* 直接视为 *RR*。采用 *Q* 统计量进行同质性检验, $P < 0.10$ 为结果具

有统计学意义。利用 Higgins I^2 统计量对不一致性的定量测量, 评估研究之间的统计异质性^[16-18], $I^2 > 30\%$ 表示中度以上的异质性。鉴于检测到各研究之间存在中度异质性, 因此采用随机效应模型来计算总体效应风险估计^[19-21], 该模型考虑了研究内和研究间的差异。

根据研究的地理区域、性别、随访时间进行亚组分析, 以检查这些因素对相关性的影响, 并通过单变量的 meta 回归分析异质性来源。为了检测此研究相关性的稳健性, 进行敏感性分析, 通过在每轮中排除一项研究, 分析单一研究对风险评估的影响。潜在发表偏倚通过 Egger 线性回归^[22]进行评估。

2 结果

PubMed 检索到文献 2 127 篇, Web of Science 检索到 1 018 篇, 万方数据库检索到 1 001 篇, 中国知网检索到 312 篇, 共计 4 458 篇文献, 经排除重复文献 1 257 篇, 不符合纳入标准的文献 3 184 篇, 对 17 篇文献进行全文阅读和质量评价, 最终共纳入 14 篇文献, 涉及 17 项前瞻性队列研究。所有纳入的队列研究的 *NOS* 评分在 8~9 之间, 平均得分 8.6, 均属于高质量队列研究。

2.1 纳入文献特征

本研究共纳入 14 篇文献, 涉及 17 项关于膳食镁摄入量与 2 型糖尿病发病风险的前瞻性队列研究(1065 267 参与者和 40 506 例患者)^[11, 23-35], 其中 1 篇文献包括 2 项独立的队列研究^[25], 1 篇文献包括 3 项独立的队列研究^[35]。所有研究均将 2 型糖尿病列为主要结局。所选研究的特征见补充材料表 S1。这 17 项前瞻性队列研究发表于 2000—2017 年间。其中 11 项研究在美国进行, 6 项在亚洲各国进行。初步研究中确诊的病例数量从 141 例到 8 587 例不等, 参与者数量从 1 604 人到 420 196 人不等。男性和女性都被纳入的有 8 项研究, 2 项研究只包括男性, 7 项研究只包括女性。这些研究的平均随访时间为 4.6~30 年。大多数研究在饮食评估中使用经过验证的食物频率问卷。2 型糖尿病的确立主要基于自我报告的医生诊断。主要调整后的混杂因素包括年龄、体重指数(body mass index, *BMI*)、体力活动、总能量摄入、酒精消耗、吸烟、教育和糖尿病家族史, 有 10 项研究还额外调整了高血压病史。各个研究中对饮食混杂因素的调整有所不同, 谷物纤维摄入量在 6 项研究中进行了调整, 4 项队列研究中调整了咖啡的消费量。

2.2 膳食镁摄入量与 2 型糖尿病发病风险的 meta 分析
17 项队列研究中, 有 13 项研究显示膳食镁摄入

与 2 型糖尿病发病风险之间呈负相关, 各研究间存在中度异质性 ($I^2=43.88\%$, $P=0.005$), 采用随机效应模型。meta 分析结果显示, 与最低五分位组相比, 膳食镁摄入量最高五分位组 2 型糖尿病的发病风险合并效应量降低 ($RR=0.78$, $95\%CI$: $0.73\sim0.82$) (图 1)。

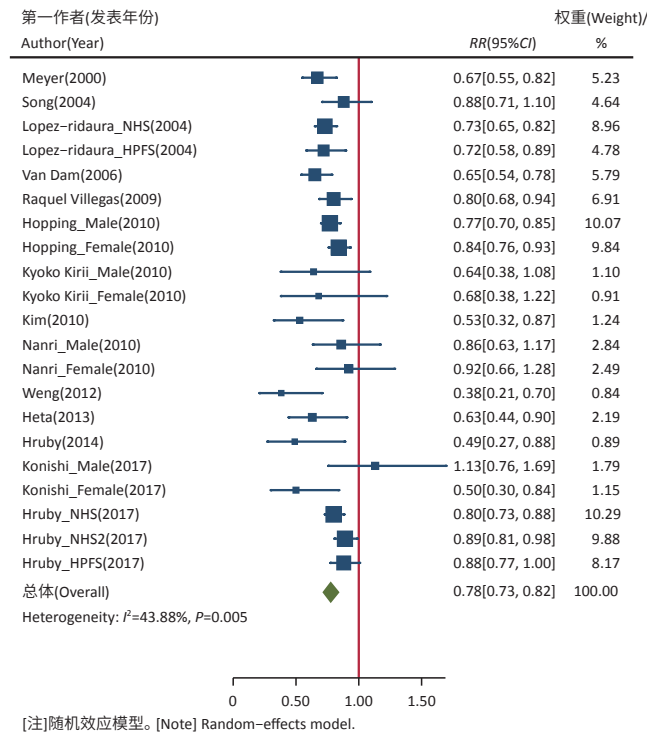


图 1 膳食镁摄入量最高五分位组与最低五分位组 2 型糖尿病发病风险比较

Figure 1 Forest plot of prospective cohort studies examining magnesium intake (highest quintile vs lowest quintile) and risk of type 2 diabetes

以地理区域为亚组分层分析, 与摄入量最低五分位组比较, 美洲和亚洲膳食镁摄入量最高五分位组 2 型糖尿病发病风险分别降低 22% 和 26% (美洲 $RR=0.78$, $95\%CI$: $0.73\sim0.83$; 亚洲 $RR=0.74$, $95\%CI$: $0.63\sim0.88$), 在美洲地区进行的研究合并效应量与总体合并效应量一致, 但是研究间的异质性 ($I^2=55.61\%$, $P=0.009$) 高于在亚洲进行的研究 ($I^2=47.53\%$, $P=0.060$) (图 2)。

以性别为亚组分层分析, 女性、男性以及未分性别的研究对象膳食镁摄入量最高五分位组与最低五分位组和 2 型糖尿病发病风险之间有统计学意义, 发病风险降低 (女性 $RR=0.78$, $95\%CI$: $0.73\sim0.84$; 男性 $RR=0.81$, $95\%CI$: $0.74\sim0.89$; 未分性别的研究对象 $RR=0.54$, $95\%CI$: $0.42\sim0.68$), 其中女性合并效应量与总体合并效应量一致, 但是研究间有中度异质性 ($I^2=51.27\%$, $P=0.025$), 男性的研究间异质性较低 ($I^2=25.51\%$, $P=0.201$) (图 3)。

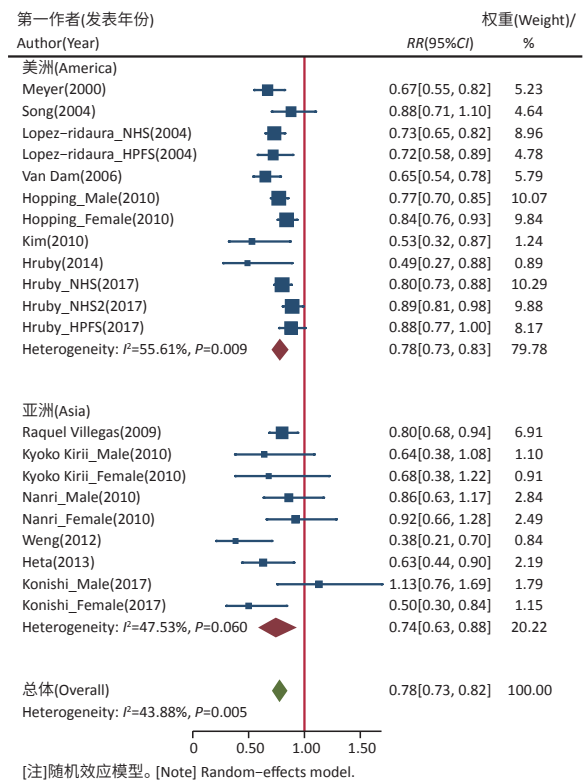


图 2 不同研究地区亚组间膳食镁摄入量最高五分位组与最低五分位组 2 型糖尿病发病风险比较

Figure 2 Forest plot of prospective cohort studies examining magnesium intake (highest quintile vs lowest quintile) and risk of type 2 diabetes by continent

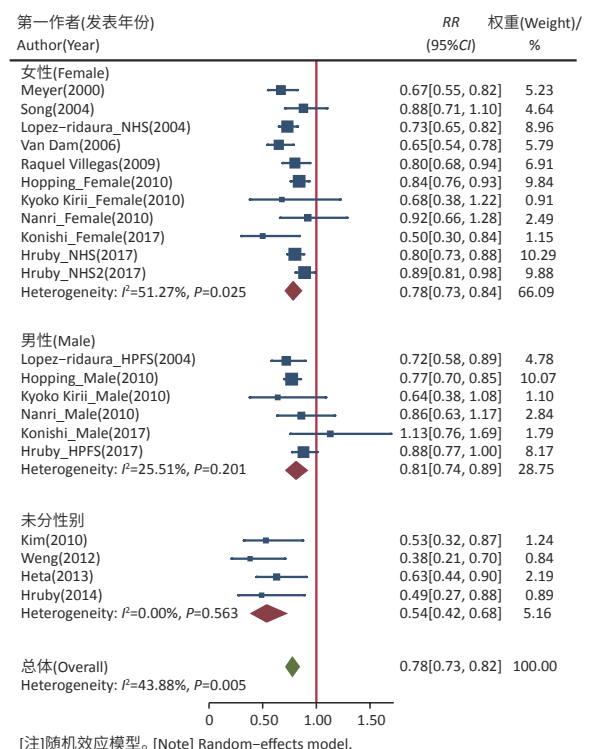


图 3 不同性别亚组间膳食镁摄入量最高五分位组与最低五分位组 2 型糖尿病发病风险比较

Figure 3 Forest plot of prospective cohort studies examining magnesium intake (highest quintile vs lowest quintile) and risk of type 2 diabetes by sex

根据研究平均随访时间进行亚组分析, 平均随访时间 ≤ 10 年和 > 10 年的研究, 其膳食镁摄入量最高五分位组与最低五分位组比较, 2型糖尿病发病风险均降低, 分别降低26%和20%(平均随访时间 ≤ 10 年者 $RR=0.74$, 95% CI : 0.65~0.83; 平均随访时间 > 10 年者 $RR=0.80$, 95% CI : 0.75~0.85)(图4)。

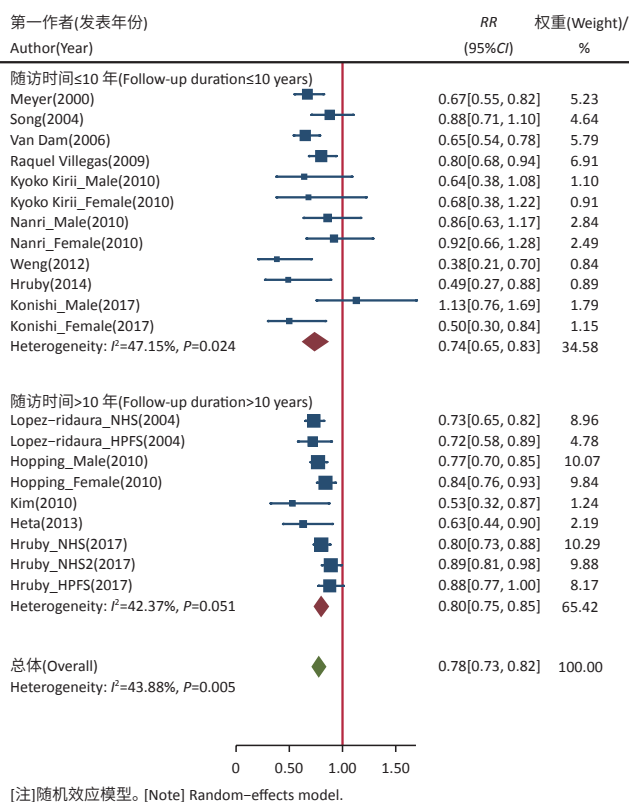


图4 不同随访时间亚组间膳食镁摄入量最高五分位组与最低五分位组2型糖尿病发病风险比较

Figure 4 Forest plot of prospective cohort studies examining magnesium intake (highest quintile vs lowest quintile) and risk of type 2 diabetes by follow-up duration

根据研究是否在模型中调整参与者的高血压情况进行亚组分析, 未调整高血压的研究和调整高血压的研究, 其膳食镁摄入量最高五分位组与最低五分位组比较, 2型糖尿病发病风险均有下降(未调整高血压 $RR=0.75$, 95% CI : 0.68~0.83; 调整高血压 $RR=0.80$, 95% CI : 0.74~0.85), 其中未调整高血压的研究之间异质性较小($I^2=49.16\%$, $P=0.093$)(图5)。

2.3 异质性来源

在汇总结果中发现存在异质性($I^2=43.88\%$, $P=0.005$)。对发表年份、研究地点、随访时间、研究对象的数量、研究对象的性别等协变量进行单变量 meta 回归, 结果显示发表年份($P=0.035$)与研究对象的性别($P<0.05$)可能是异质性的来源, 而其余因素在单变量 meta 回归分析中未发现具有统计学意义。

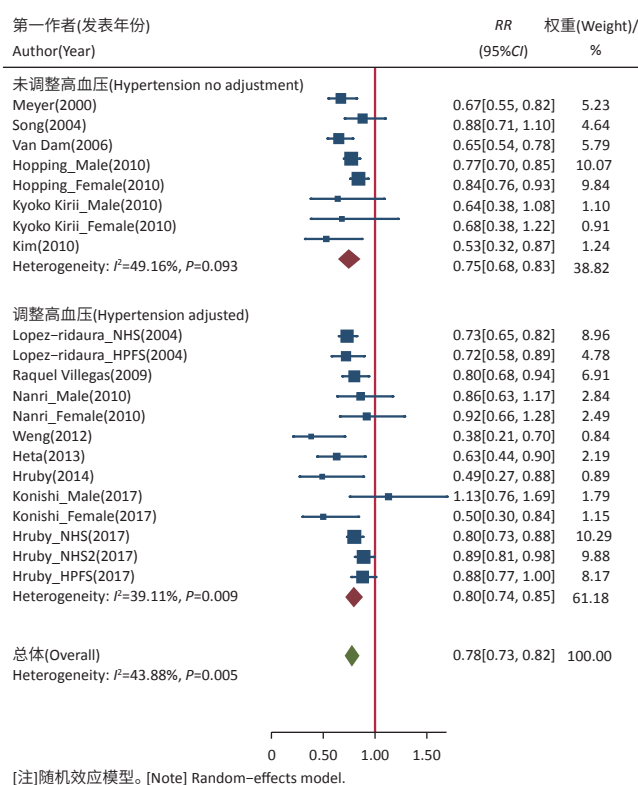


图5 不同高血压调整情况亚组间膳食镁摄入量最高五分位组与最低五分位组2型糖尿病发病风险比较

Figure 5 Forest plot of prospective cohort studies examining magnesium intake (highest quintile vs lowest quintile) and risk of type 2 diabetes by hypertension adjustment

2.4 敏感性分析

敏感性分析结果显示效应量 RR 的变化范围很窄, 从0.78(95% CI : 0.73~0.82)到0.80(95% CI : 0.77~0.83), 表明任一单个研究对总体效应量的影响均无统计学意义。

2.5 发表偏倚

漏斗图显示左右不对称, 说明存在明显的发表偏倚(图6)。Egger线性回归检验结果($P=0.033$)也证实镁摄入量与2型糖尿病风险关系可能存在发表偏倚。

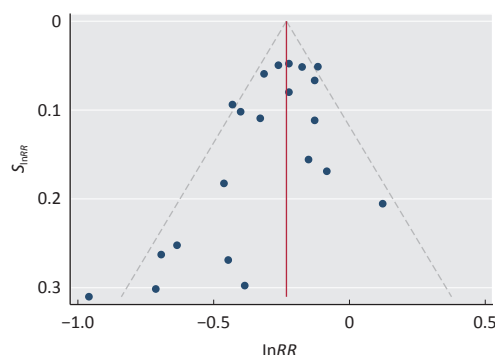


图6 膳食镁摄入量与糖尿病发病风险相关性研究的漏斗图
Figure 6 Funnel plot of prospective cohort studies examining magnesium intake and risk of type 2 diabetes.

3 讨论

在过去的 20 多年中, 镁在 2 型糖尿病发生与发展中的作用日益受到关注。本研究对 17 项前瞻性队列研究(涉及 1065 267 名参与者和 40 506 例患者)进行的 meta 分析结果显示, 镁摄入量与 2 型糖尿病风险之间呈负相关。

研究中观察到了中等程度的异质性, 这是由于各个研究之间如数据收集方法不一致, 营养数据库不同和种族人群差异等因素造成的。本研究的亚组分析显示, 结果基本上不受研究地点、随访时间的影响。性别分层的亚组分析中, 研究对象为男性及以男女总体分析的研究异质性较低或不存在异质性, 并且在单变量 meta 回归中性别有统计学意义, 这表明性别可能对研究间的总体差异有部分影响。男性和女性在镁摄入量方面存在相当大的差异, 并且在性别分层的 meta 分析中观察到与低膳食镁摄入量相比, 高膳食镁摄入量的男性可降低 17% 糖尿病发病风险, 而在女性中可降低 22%。

BMI 可能是镁与糖尿病关联的一种效应调节剂。肥胖是 2 型糖尿病的影响因素, BMI 是在基于机器学习方法的 2 型糖尿病预测模型中重要的预测因子^[36-38]。同时, 研究数据表明, 镁摄入量与 BMI 和腰围呈负相关^[39-41]。所有纳入的队列研究都对 BMI 进行了调整, 有 3 项研究^[23, 27, 31]同时也调整了腰臀比或中心型肥胖, 以进一步降低肥胖对镁摄入量与糖尿病风险之间关联的影响。

胰岛素抵抗和糖尿病可增加高血压的患病率, 同时过度的动脉硬化和受损的血管舒张反过来会导致胰岛素抵抗恶化和糖尿病的发展^[42]。证据显示, 高血压是 2 型糖尿病发生发展的危险因素^[43]。并且, 目前 meta 分析的结果支持膳食镁摄入量与高血压风险之间呈负剂量反应关系^[44]。本研究所纳入的前瞻性队列研究中半数以上(11/17)都在模型中对高血压进行了调整, 以降低高血压对研究结果产生的影响。

镁摄入量与生活方式和饮食因素高度相关, 许多因素可能会改变镁平衡^[45], 例如饮食中钠、钙、蛋白质、谷物纤维、酒精或咖啡因含量高, 或使用某些药物(例如速尿等利尿剂, 或是奥美拉唑等质子泵抑制剂), 很难将膳食镁摄入量对糖尿病发病风险的影响与其他因素分开。因此, 在解释结果时, 这些因素的潜在影响值得考虑。研究表明, 谷物纤维摄入量增加与糖尿病风险降低有关^[46-48]。在本研究的分析中, 有 6 项队列研究^[25, 30, 35]对谷物纤维摄入量进行调整后, 膳食镁摄

摄入量与糖尿病风险之间的反向关联仍然呈现统计学意义。咖啡对降低多种慢性疾病发病风险有积极的影响, 前瞻性研究的证据表明饮用咖啡与降低 2 型糖尿病风险之间存在关联^[49-51], 有 4 项队列研究^[11, 26, 29, 34]调整了咖啡的饮用量, 但是值得注意的是高膳食镁摄入与高咖啡摄入相关^[26], 高镁摄入量的人群倾向于更健康的饮食习惯, 可能是低糖尿病患病风险的原因。钙摄入可能在预防糖尿病中发挥作用^[52-54], 钙稳态在胰岛素抵抗和分泌中起主要作用, 研究显示血清钙水平升高与 2 型糖尿病风险增加相关^[55]。仅有 2 项研究^[11, 26]对膳食钙的摄入量进行了调整, 调整后膳食镁与糖尿病发病风险相关性没有改变。此外, 体力活动和吸烟这两个重要且可改变的糖尿病风险因素似乎对相关性没有明显影响。

本研究结果证实了之前 meta 分析的结果^[12-14], 在之前 meta 分析基础上更新了文献证据, 加入了高血压调整情况的亚组分析, 并通过单变量 meta 回归探索异质性来源。有了累积的证据, 才能够提高风险估计的精确度, 同时进行亚组分析, 以探索异质性的来源, 提高研究结果的临床相关性, 指导临床和政策决策^[56]。首先, 本项目所有纳入的研究均采用前瞻性队列设计, 将回忆和选择偏差的可能性降至最低, 系统回顾的数据是研究膳食镁摄入量影响 2 型糖尿病发病风险的最佳证据。并且, 由于暴露对慢性病预后的滞后和累积影响, 只能通过前瞻性研究而不是横断面或回顾性研究来揭示。在 meta 分析中以性别、研究区域和随访时间为亚组进行了分层分析, 减少了人口统计学和其他因素的潜在混淆。在合并效应量时采用随机效应模型, 考虑了研究之间的异质性, 这会使结论相对保守, 而不是夸大^[21]。

本研究存在一些局限性。首先, 观察性研究无法建立因果关系, 而且仍然存在混杂因素, 可能对研究结论产生影响。在初步研究中, 对包括人口统计学和生活方式因素在内的一系列潜在混杂因素进行了调整, 但没有充分考虑饮食因素, 各个研究对膳食因素的调整略有不同, 如咖啡、钙、纤维和肉制品。因此, 本研究不能完全排除未测量或测量不准确的饮食因素与观察到的相关性有关的可能性, 即其他营养素可能部分或全部与研究所观察到的相关性有关联。其次, 错误分类可能削弱关联的强度。因为膳食评估是基于自我管理的问卷调查, 并且各项研究中 FFQ 所含食物种类数量有所不同, 膳食镁摄入量的错误分类是不可避免的, 尤其是在亚洲人群的饮食中, FFQ 不能全面准

确反映膳食镁摄入量,亚洲人群饮食复杂多样,食物烹调处理方式繁多,同时调味料品类也很多。此外,FFQ 不包括饮用水和营养补充剂中的镁摄入量,因此可能会低估镁的总摄入量,并导致潜在的错误分类。鉴于大多数研究中对糖尿病的确切都是基于自我报告,糖尿病病例的错误分类也可能发生,然而,研究表明自我报告的糖尿病状况与医疗记录或基于医疗保险索赔的数据的诊断具有实质性甚至几乎完全的一致性^[57],并且已在大型纵向队列研究中得到验证^[58]。很少有研究在随访期间重复进行膳食评估,这也可能导致膳食镁摄入量的错误分类。第三,不能完全排除膳食变化对基线亚临床糖尿病患者风险评估的影响。最后,发表偏倚可能会影响 meta 分析的结果,尽管课题组尽可能地寻找潜在的未发表的研究,但从可用的灰色文献资源中没有发现有效的研究。

本研究的发现进一步肯定了膳食镁对 2 型糖尿病发病风险的影响,并且对公共卫生有重要意义。迄今为止,尚未开展大规模、临床随机对照试验来直接评估膳食镁对糖尿病发病率的影响。鉴于观察性研究中令人信服的证据,此类试验有望得出明确结论。尽管镁在 2 型糖尿病中可能发挥关键作用,但仅增加镁摄入尚不足以预防糖尿病。如前所述,糖尿病涉及众多内源性和环境因素之间的复杂相互作用。此外,膳食镁的主要来源,即绿叶蔬菜、全谷物和坚果等富含镁的食物,还含有其他有益健康的成分,如维生素、其他矿物质和微量营养素、纤维和具有抗炎和抗氧化作用的植物化学物质。目前的营养研究强调食物和营养素组合的影响,而不是以往在描述特定营养缺乏引起的疾病时基于单一营养素或食物的还原论方法。膳食镁摄入量充足可能是健康饮食和生活方式的标志,并且可能反映多种健康营养成分和相关因素的生物学效应。

总之,目前对前瞻性队列研究的 meta 分析提供了进一步证据,支持镁摄入量与 2 型糖尿病风险之间存在负相关。

参考文献

- [1] WANG L, PENG W, ZHAO Z, et al. Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013-2018[J]. *JAMA*, 2021, 326(24): 2498-2506.
- [2] CHOBOT A, GÓROWSKA-KOWOLIK K, SOKOŁOWSKA M, et al. Obesity and diabetes-not only a simple link between two epidemics[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2018, 34(7): e3042.
- [3] FIORENTINI D, CAPPADONE C, FARRUGGIA G, et al. Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1136.
- [4] BARBAGALLO M, VERONESE N, DOMINGUEZ LJ. Magnesium in aging, health and diseases[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 463.
- [5] AKSOY O Y, BASKIN E, SAHIN V, et al. Importance of hypomagnesemia on new-onset diabetes mellitus in pediatric renal transplant patients[J]. *Exp Clin Transplant*, 2020, 18(Suppl 1): 78-81.
- [6] NOOR MM, NAZIR Q, KHAN TM, et al. Association between low serum magnesium level and type 2 diabetes mellitus in abbotabad[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2019, 31(2): 226-229.
- [7] PALADIYAR, PITLIYA A, CHOUDHRY AA, et al. Association of low magnesium level with duration and severity of type 2 diabetes[J]. *Cureus*, 2021, 13(5): e15279.
- [8] NASEEB M, BRUNEAU ML, MILLIRON BJ, et al. Changes in dietary magnesium intake and risk of type 2 diabetes mellitus in middle school students: using data from the HEALTHY study[J]. *J Nutr*, 2021, 151(11): 3442-3449.
- [9] ZHAO B, ZENG L, ZHAO J, et al. Association of magnesium intake with type 2 diabetes and total stroke: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(3): e032240.
- [10] PIURI G, ZOCCHI M, PORTA MD, et al. Magnesium in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 320.
- [11] NANRI A, MIZOUE T, NODA M, et al. Magnesium intake and type II diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2010, 64(10): 1244-1247.
- [12] FANG X, HAN H, LI M, et al. Dose-response relationship between dietary magnesium intake and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-regression analysis of prospective cohort studies[J]. *Nutrients*, 2016, 8(11): 739.
- [13] FANG X, WANG K, HAN D, et al. Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *BMC Med*, 2016, 14(1): 210.
- [14] XU T, CHEN GC, ZHAI L, et al. Nonlinear reduction in risk for type 2 diabetes by magnesium intake: an updated meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Biomed Environ Sci*, 2015, 28(7): 527-534.
- [15] STANG A. Critical evaluation of the newcastle-ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [16] HIGGINS JP T, THOMPSON SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. *Statist Med*, 2002, 21(11): 1539-1558.
- [17] HIGGINS JP T, THOMPSON SG, DEEKS JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560.
- [18] MUELLER M, D'ADDARIO M, EGGER M, et al. Methods to systematically review and meta-analyse observational studies: a systematic scoping review of recommendations[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2018, 18(1): 44.
- [19] BORENSTEIN M, HEDGES LV, HIGGINS JP T, et al. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis[J]. *Res Synth Methods*, 2010, 1(2): 97-111.
- [20] WONG O, RAABE GK. Application of meta-analysis in reviewing occupational cohort studies[J]. *Occup Environ Med*, 1996, 53(12): 793-800.
- [21] EGGER M, SMITH GD, PHILLIPS AN. Meta-analysis: principles and procedures[J]. *BMJ*, 1997, 315(7121): 1533-1537.
- [22] EGGER M, SMITH GD, SCHNEIDER M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. *BMJ*, 1997, 315(7109): 629-634.
- [23] MEYER KA, KUSHI LH, JACOBS DR JR, et al. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women[J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(4): 921-930.

- [24] SONG Y, MANSON JE, BURING JE, et al. Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(1): 59-65.
- [25] LOPEZ-RIDAURA R, WILLETT WC, RIMM EB, et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(1): 134-140.
- [26] VAN DAM RM, HU FB, ROSENBERG L, et al. Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in U. S. black women[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(10): 2238-2243.
- [27] VILLEGAS R, GAO YT, DAI Q, et al. Dietary calcium and magnesium intakes and the risk of type 2 diabetes: the Shanghai Women's Health Study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(4): 1059-1067.
- [28] HOPPING BN, ERBER E, GRANDINETTI A, et al. Dietary fiber, magnesium, and glycemic load alter risk of type 2 diabetes in a multiethnic cohort in Hawaii[J]. *J Nutr*, 2010, 140(1): 68-74.
- [29] KIRII K, ISO H, DATE C, et al. Magnesium intake and risk of self-reported type 2 diabetes among Japanese[J]. *J Am Coll Nutr*, 2010, 29(2): 99-106.
- [30] KIM DJ, XUN P, LIU K, et al. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(12): 2604-2610.
- [31] WENG LC, LEE NJ, YEH WT, et al. Lower intake of magnesium and dietary fiber increases the incidence of type 2 diabetes in Taiwanese[J]. *J Formos Med Assoc*, 2012, 111(11): 651-659.
- [32] HATA A, DOI Y, NINOMIYA T, et al. Magnesium intake decreases Type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: the Hisayama Study[J]. *Diabet Med*, 2013, 30(12): 1487-1494.
- [33] HRUBY A, MEIGS JB, O'DONNELL CJ, et al. Higher magnesium intake reduces risk of impaired glucose and insulin metabolism and progression from prediabetes to diabetes in middle-aged americans[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(2): 419-427.
- [34] KONISHI K, WADA K, TAMURA T, et al. Dietary magnesium intake and the risk of diabetes in the Japanese community: results from the Takayama study[J]. *Eur J Nutr*, 2017, 56(2): 767-774.
- [35] HRUBY A, GUASCH-FERRÉ M, BHUPATHIRAJU SN, et al. Magnesium intake, quality of carbohydrates, and risk of type 2 diabetes: results from three U. S. cohorts[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(12): 1695-1702.
- [36] DEBERNEH HM, KIM I. Prediction of type 2 diabetes based on machine learning algorithm[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(6): 3317.
- [37] JOSHI RD, DHAKAL CK. Predicting type 2 diabetes using logistic regression and machine learning approaches[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(14): 7346.
- [38] LAI H, HUANG H, KESHAVJEE K, et al. Predictive models for diabetes mellitus using machine learning techniques[J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1): 101.
- [39] CASTELLANOS-GUTIÉRREZ A, SÁNCHEZ-PIMIENTA TG, CARRIQUIRY A, et al. Higher dietary magnesium intake is associated with lower body mass index, waist circumference and serum glucose in Mexican adults[J]. *Nutr J*, 2018, 17(1): 114.
- [40] JIANG S, MA X, LI M, et al. Association between dietary mineral nutrient intake, body mass index, and waist circumference in U. S. adults using quantile regression analysis NHANES 2007-2014[J]. *Peer J*, 2020, 8: e9127.
- [41] LU L, CHEN C, YANG K, et al. Magnesium intake is inversely associated with risk of obesity in a 30-year prospective follow-up study among American young adults[J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(8): 3745-3753.
- [42] JIA G, SOWERS JR. Hypertension in diabetes: an update of basic mechanisms and clinical disease[J]. *Hypertension*, 2021, 78(5): 1197-1205.
- [43] MANCUSI C, IZZO R, DI GIOIA G, et al. Insulin resistance the hinge between hypertension and type 2 diabetes[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2020, 27(6): 515-526.
- [44] HAN HD, FANG X, WEI X, et al. Dose-response relationship between dietary magnesium intake, serum magnesium concentration and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Nutr J*, 2017, 16(1): 26.
- [45] WORKINGER JL, DOYLE RP, BORTZ J. Challenges in the diagnosis of magnesium status[J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1202.
- [46] WANG Y, DUAN Y, ZHU L, et al. Whole grain and cereal fiber intake and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. *Int J Mol Epidemiol Genet*, 2019, 10(3): 38-46.
- [47] NEUENSCHWANDER M, BALLON A, WEBER KS, et al. Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies[J]. *BMJ*, 2019, 366: l2368.
- [48] MCRAE MP. Dietary fiber intake and type 2 diabetes mellitus: an umbrella review of meta-analyses[J]. *J Chiropr Med*, 2018, 17(1): 44-53.
- [49] KOLB H, KEMPF K, MARTIN S. Health effects of coffee: mechanism unraveled?[J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1842.
- [50] KOLB H, MARTIN S, KEMPF K. Coffee and lower risk of type 2 diabetes: arguments for a causal relationship[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1144.
- [51] HANG D, ZELEDNIK OA, HE X, et al. Metabolomic signatures of long-term coffee consumption and risk of type 2 diabetes in women[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(10): 2588-2596.
- [52] WEI W, JIANG W, GU W, et al. The joint effect of energy reduction with calcium supplementation on the risk factors of type 2 diabetes in the overweight population: a two-year randomized controlled trial[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(4): 5571-5584.
- [53] PITTAS AG, LAU J, HU FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(6): 2017-2029.
- [54] GIJSBERS L, DING EL, MALIK VS, et al. Consumption of dairy foods and diabetes incidence: a dose-response meta-analysis of observational studies[J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 103(4): 1111-1124.
- [55] SUH S, BAE JC, JIN SM, et al. Serum calcium changes and risk of type 2 diabetes mellitus in Asian population[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 133: 109-114.
- [56] CORDERO CP, DANS AL. Key concepts in clinical epidemiology: detecting and dealing with heterogeneity in meta-analyses[J]. *J Clin Epidemiol*, 2021, 130: 149-151.
- [57] JIANG L, ZHANG B, SMITH ML, et al. Concordance between self-reports and medicare claims among participants in a national study of chronic disease self-management program[J]. *Front Public Health*, 2015, 3: 222.
- [58] MARGOLIS KL, QI L, BRZYSKI R, et al. Validity of diabetes self-reports in the Women's Health Initiative: comparison with medication inventories and fasting glucose measurements[J]. *Clin Trials*, 2008, 5(3): 240-247.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 张晨晨, 丁瑾瑜)