

鎂失衡與鈉 - 葡萄糖共轉運蛋白 2 抑制劑 在鎂恆定之角色：綜論

林屹

國軍左營總醫院內科部
三軍總醫院內科部腎臟內科

摘 要

低血鎂症(hypomagnesemia)是臨床上常見卻容易被忽略的電解質異常。鎂離子在人體內參與三百多種酵素反應，涵蓋能量代謝、蛋白質合成、核酸穩定以及細胞內訊號傳遞。其缺乏與多系統疾病相關，特別是心血管疾病、第二型糖尿病、慢性腎臟病(Chronic kidney disease)與神經系統異常。近十年，鈉-葡萄糖共同轉運蛋白2抑制劑(Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors)已被廣泛應用於糖尿病及心腎疾病治療。除了降糖效果外，其心腎保護效益已被大型隨機對照試驗所驗證。值得注意的是，SGLT2i對血清鎂濃度的提升作用逐漸受到重視，顯示其可能成為低血鎂症治療的新契機。本綜論旨在綜整最新文獻，探討SGLT2i與鎂恆定性的關聯、可能病生理機轉、臨床意義及未來研究方向。

關鍵詞：鎂 (Magnesium)

低血鎂症 (Hypomagnesemia)

SGLT2 抑制劑 (Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors)

TRPM6(Transient receptor potential cation channel subfamily M member 6)

前言

鎂(magnesium, Mg^{2+})為人體中第二豐富之細胞內陽離子，總含量約22-26公克，其中超過99%分布於細胞內與骨骼組織之間¹。自20世紀末以來，鎂被稱為「被遺忘的離子」(the forgotten ion)，雖然其在能量代謝、蛋白質合成、核酸穩定及神經傳導等多重生理過程中皆具有關鍵地位。臨床研究顯示，低血鎂症(hypomagnesemia，定義為血清鎂濃度 <1.7 mg/dL 或 <0.75 mmol/L)²在一般族群中盛行

率約為2%-15%，於第2型糖尿病患者、住院患者及加護病房重症患者中，盛行率可上升至25%-65%，³⁻⁶與心血管疾病、代謝異常及死亡率上升密切相關。

然而，鎂的臨床重要性長期未受重視，其原因部分來自於檢測困難：血清鎂僅能反映體內極少比例($<1\%$)的鎂總儲存量，難以真實反映組織及細胞內鎂離子狀態。此外，鎂缺乏的臨床表徵往往不具特異性，例如倦怠、肌肉痙攣、心律不整等，進一步增加臨床診斷困難性。近年來，隨著分子生物學之進展，TRPM6/7等

專一性鎂離子通道被發現，對於腸道吸收與腎臟重吸收的調控機制逐漸明朗。

值得注意的是，近十年來，鈉-葡萄糖共轉運蛋白 2 抑制劑 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i) 被證實除降血糖外，亦能顯著改善鎂的平衡，其作用不僅出現在糖尿病患者，也涵蓋非糖尿病族群。多篇隨機對照試驗 (RCT) 與統合分析 (meta-analysis) 均顯示，SGLT2i 可提升血清鎂濃度 0.04-0.16 mmol/L，並在難治性低血鎂症的個案報告中展現出臨床價值。因此，鎂恆定的研究與治療策略正重新受到重視。

本綜論將首先探討鎂的生理功能與體內調控機制，為後續低血鎂症之臨床意義與 SGLT2 抑制劑的治療潛力奠定基礎。

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors 抑制劑 (SGLT2i) 於低血鎂的治療

鎂的生理功能

鎂離子 (Mg^{2+}) 廣泛存在於所有真核細胞之中，為多數酵素反應的必需輔酶。其在細胞能量代謝與訊號傳導中的作用主要來自與核苷酸之結合能力⁷，特別是三磷酸腺苷 Adenosine triphosphate (ATP)。所有 ATP 酶反應皆需 Mg^{2+} -ATP 複合物方能進行，包括核酸合成、蛋白質合成及細胞膜離子幫浦運作⁸。

在代謝層面，鎂參與葡萄糖代謝、脂質代謝及蛋白質合成⁹，對胰島素分泌與作用均具調控角色。低鎂狀態與胰島素阻抗、糖尿病及代謝症候群密切相關。於心血管系統，鎂能調節血管平滑肌張力，抑制鈣離子進入細胞，具天然「鈣拮抗劑」之作用，有助於血壓調控與抗動脈硬化。低血鎂症則與心律不整（如心房顫動、尖端扭轉型心律不整）及高血壓有關。

於神經系統，鎂離子可調控神經肌肉興奮性，參與 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受體的調節⁸，影響突觸傳導與可塑性。臨床上，低血鎂症患者常出現手足強直、癲癇發作或周邊神經病變。於骨骼系統，約 60% 的體內鎂儲存於

骨骼，作為骨礦化及骨修復的重要因子，亦可在血鎂下降時釋放，維持血漿濃度恆定。

此外，鎂還與細胞內訊號傳導、細胞週期調控及生理時鐘 (circadian rhythm) 相關。研究指出，鎂可調控週期性基因表現，進一步影響代謝與內分泌節律，顯示其對系統性健康的廣泛影響¹⁰。

鎂的體內恆定調控

人體約含 25 公克鎂，其中 50%-60% 儲存於骨骼，其餘主要分布於肌肉與軟組織¹¹。血漿中僅約 1% 的鎂，且其中三分之一與蛋白質（多為白蛋白）結合，餘下為游離型 Mg^{2+} ，為具生物活性的部分。鎂的恆定調控主要依賴三大系統，形成「腸-骨-腎軸」(intestine-bone-kidney axis)，包含

腸道吸收

飲食為鎂的主要來源，富含於全穀類、堅果、豆類與深綠色蔬菜（葉綠素核心即含鎂）。每日建議攝取量約 400 mg，其中 30%-40% 可於腸道吸收。小腸以被動旁分泌途徑為主，依賴緊密連結蛋白 (claudins) 調控通透性¹²；大腸則透過 TRPM6/7 通道進行主動跨細胞吸收¹³。腸道吸收效率受飲食鎂含量、腸腔酸鹼值、激素（如胰島素、表皮生長因子、副甲狀腺素）及腸道菌相影響¹⁴。

腎臟重吸收

腎臟為鎂平衡的關鍵器官。每日約有 2400 mg 鎂經腎小球濾過，其中 95% 會被腎小管重吸收，僅約 100 mg 自尿液排出。

近端小管：僅重吸收約 20% 鎂，主要以旁分泌方式進行。

亨利氏環升支粗段 Thick Ascending Limb of Henle's loop (TAL)：為主要重吸收部位，負責約 70%，依賴正向跨上皮電位及 claudin-16/19 形成的選擇性通道¹⁵。

遠曲小管 (DCT)：負責精細調控，僅吸收 5%-10%，但因 TRPM6/7 為專一性通道，決定最終尿鎂排泄量¹⁶。

骨骼交換

骨骼含有可動態交換的鎂庫，於血漿鎂下降時釋放，以維持血漿恆定。反之，攝取過多時則可沉積於骨頭。研究顯示，高鎂攝取與骨密度增加、骨折風險降低相關¹⁷。

其他系統性調控因子

血漿鎂濃度除受腸腎調控外，亦受多種激素與分子影響。胰島素與表皮生長因子可促進 TRPM6 活性，增加腎臟鎂重吸收。醛固酮與血管張力素 II 則間接調控腎小管功能。此外，游離脂肪酸水平升高與鎂濃度呈負相關，可能與心血管風險增加有關。

綜上所述為正常生理維持鎂離子恆定之方式，當有任一環節出現問題時即有可能出現症狀。其中又以低血鎂最為常見，同時也最容易被忽略。

低血鎂症：臨床表現

低血鎂症的臨床徵候多樣且缺乏特異性，依嚴重程度可由無症狀到威脅生命不等¹⁸。

- 神經肌肉系統：輕度缺乏常引起倦怠、手足麻木、震顫與肌肉痙攣；中重度則可導致手足強直 (tetany)、癲癇發作與軀體不自主顫抖¹⁹。
- 心血管系統：鎂缺乏與心律不整高度相關，特別是心房顫動、心室性早搏及尖端扭轉型心律不整 (torsades de pointes)。此外，低血鎂症與高血壓、心肌缺血及心臟驟停風險增加有關。
- 電解質異常：低鎂常與低鉀血症、低鈣血症併存。鎂為腎遠曲小管 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 活性之必需因子，缺乏時導致鉀排泄增加；同時因抑制副甲狀腺素分泌而造成低鈣血症，臨床上經常呈現「難以矯正的低鉀低鈣」情境。
- 代謝與免疫：低鎂會導致胰島素分泌受損與胰島素抵抗，進而惡化高血糖；在免疫方面，鎂不足會降低自然殺手細胞與巨噬細胞功能，增加感染易感性²⁰。

臨床上，輕度缺乏 (血清 Mg 1.2-1.7 mg/dL) 常無明顯症狀，多於例行檢驗或合併低鉀/低鈣時才被發現；中重度缺乏 (<1.2 mg/dL) 則常伴隨神經肌肉症狀與心律不整，需立即處理同時找出低血鎂之成因以利後續治療。

低血鎂症：病因

低血鎂症可歸納為三大類病因：攝取不足、腸道吸收不良、腎臟排泄過多。

攝取不足

- 現代飲食鎂攝取量普遍偏低。精製澱粉與加工食品含鎂量遠低於全穀、堅果與蔬菜，長期不良飲食為最常見原因之一。老年人、酗酒患者及慢性病族群亦常合併營養不良，導致鎂缺乏²¹。

腸道吸收不良

各種腸胃道疾病均可導致鎂吸收障礙：

- 慢性腹瀉、腸道切除術後短腸症候群 (Short Bowel Syndrome)
- 吸收不良症候群 (如乳糜瀉、Crohn disease)
- 慢性胰臟炎、膽汁酸缺乏導致脂肪吸收不良，間接抑制鎂吸收
- 此外，長期使用質子幫浦抑制劑 Proton pump inhibitor (PPI) 會抑制胃酸分泌，導致小腸環境酸鹼度改變而降低 TRPM6 活性，已被廣泛證實為藥物相關性低血鎂症的重要原因。

腎臟排泄增加

腎臟異常為低血鎂症最具臨床意義的機制：

藥物是造成低血鎂症最重要且可逆之因素，故迅速辨別及改變治療策略更顯重要，臨床上可透過收集 24 小時尿液之鎂離子排泄總量或是計算尿液的鎂離子排除分率 (Fraction of excretion) 來判斷腎臟為低血鎂之主要成因：

利尿劑

- 環利尿劑 (furosemide) 抑制 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$

cotransporter (NKCC2) 通道，阻斷粗上升肢中正電位形成，導致鎂重吸收減少。

- Thiazide 利尿劑雖主要作用於 DCT，但可間接誘發 TRPM6 表現下降。

PPI

- 長期使用 (>1 年) 與難治性低血鎂症密切相關。其機制與胃酸抑制造成腸道吸收不良，以及抑制 TRPM6 有關。

化學治療藥物

- Cisplatin、carboplatin 直接損傷腎小管，導致尿鎂排泄過多，且常為不可逆性。臨床上需長期補充鎂。

免疫抑制劑

- Calcineurin 抑制劑 (如 cyclosporine、tacrolimus) 會抑制 DCT 之 TRPM6 表達，導致腎鎂流失。腎臟移植患者因此常合併低血鎂症，與排斥反應及移植腎功能不良有關。

抗生素與抗病毒藥

- Aminoglycosides、amphotericin B、foscarnet 皆可造成腎毒性與尿鎂排泄增加。

這些藥物相關性低血鎂症在臨床實務中並不罕見，但往往被忽視。患者常因「難以矯正的低鉀、低鈣」而被迫停藥或轉換治療，凸顯開發新策略的重要性。

其他包含先天性疾病如：

- 遺傳性腎小管疾病：如 Gitelman 症候群 (SLC12A3 基因突變)²²、Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis (FHHNC, claudin-16/19 突變)²³
- 後天性腎小管功能異常：如急性腎小管壞死恢復期、移植腎排斥反應
- 藥物引起：利尿劑 (環利尿劑、Thiazide 類)、含鉑化學治療藥物 (cisplatin)、免疫抑制劑 (cyclosporine, tacrolimus)、胺基糖苷類抗生素 (gentamicin)、抗病毒藥 (foscarnet) 等皆會抑制鎂重吸收，造成尿鎂過度流失。

部分特殊族群又更好發低血鎂，臨床上較易被忽略而造成低血鎂：

- 糖尿病患者：糖尿病為低血鎂症的高風險族群，盛行率高達 25%-40%。機制包括高血糖引起滲透性利尿、胰島素抵抗導致腎鎂重吸收下降，以及常見合併藥物 (如利尿劑、PPI)。
- 酒精成癮患者：慢性酒精中毒造成營養不良、腹瀉及腎小管毒性，三重作用使其低鎂風險顯著升高。
- 重症患者：ICU 中鎂缺乏盛行率超過 60%，與多重器官衰竭、敗血症及死亡率上升顯著相關。

在眾多低血鎂成因中，PPI 與利尿劑造成的低血鎂症最為普遍，且補鎂治療往往效果有限。近年有趣的現象是，臨床研究發現 SGLT2 抑制劑不僅不會造成低血鎂症，反而能提升血清鎂濃度，甚至成功治療難治性低血鎂症個案。此現象挑戰了我們對腎臟鎂調控的既有理解，也為藥物相關性低血鎂症提供了潛在解方。

SGLT2 抑制劑之藥理學背景

鈉-葡萄糖共轉運蛋白 2 抑制劑 (SGLT2 inhibitors, SGLT2i) 最初開發作為口服降糖藥，其作用機制為抑制近端腎小管 S1 區域的 SGLT2 通道，阻斷葡萄糖與鈉的重吸收，使葡萄糖隨尿液排出，達到降血糖效果。代表藥物包括 empagliflozin、dapagliflozin、canagliflozin 與 ertugliflozin 等。

在大型臨床試驗中，SGLT2i 展現了顯著的心腎保護效果，減少心衰竭住院率並延緩慢性腎臟病惡化，因此被廣泛應用於糖尿病與非糖尿病族群。然而，隨著使用經驗累積，研究者觀察到一項出乎意料的現象：SGLT2i 能夠提升血清鎂濃度。此發現不僅挑戰傳統鎂恆定模型，也開啟了其在難治性低血鎂症治療上的新契機。

由於某些藥物於臨床上使用之必要性，如利尿劑、化療藥物、免疫抑制劑等。故此類藥物伴隨之低血鎂副作用則需要同步處理，然而口服鎂離子常伴隨腹瀉之副作用故 SGLT2i 成為一有吸引力之治療方式。

隨機對照試驗 (RCT) 與真實世界數據

- **Empagliflozin 與 dapagliflozin**：多項二型糖尿病 RCT 顯示，SGLT2i 治療 12-24 週後，血清鎂濃度平均上升 0.05-0.15 mmol/L (等同於 0.12-0.36 mg/dL)。這種變化雖屬輕度，但在嚴重低血鎂的患者中效果更為顯著²⁴。
- **Meta-analysis**：2021 年一項納入 18 項臨床試驗的統合分析指出，SGLT2i 使血清鎂顯著上升，且與藥物種類、劑量、治療時間長短無明顯相關，顯示其作用具有「類別效應」(class effect)²⁵。
- **真實世界觀察**：在慢性腎臟病 (CKD) 與心衰竭患者中，SGLT2i 同樣能提升血清鎂，即便在無糖尿病族群亦然，支持其作用並非僅源於降糖效應²⁶。

特別值得注意的是，近年文獻陸續出現 難治性低血鎂症患者於使用 SGLT2i 後血清鎂恢復正常的報導。包括：

- 因長期 PPI 使用導致低鎂而無法矯正者，在加用 empagliflozin 後鎂濃度顯著回升²⁷。
- 腎臟移植患者因 calcineurin 抑制劑引起持續性低鎂，於 dapagliflozin 治療後血鎂顯著改善²⁸。

這些病例強化了 SGLT2i 在治療藥物相關性低血鎂症的潛力。

目前對於 SGLT2i 提升血清鎂的確切機制仍未完全釐清，推測涉及以下路徑：

腎臟重吸收路徑

- **遠曲小管 TRPM6 通道調控**：SGLT2i 增加尿鈉排泄，遠端腎小管鈉負荷上升，可能間接刺激 TRPM6 表現，促進鎂重吸收²⁹。
- **間質液動態改變**：因 SGLT2i 降低腎小球內壓與改善腎血流動態，可能減少腎小管損傷，維持鎂轉運蛋白功能³⁰。

葡萄糖與能量代謝效應

- **改善胰島素抵抗**：低血鎂症與胰島素抵抗互為因果，SGLT2i 透過降低血糖與改善胰島素敏感性，間接提升腎鎂重吸收。

電解質交互作用

- **腎素 - 血管張力素 - 醛固酮系統 (RAAS) 抑制**：SGLT2i 具輕度利鈉與血壓下降效果，可能減少醛固酮介導之尿鎂排泄。

總結上述 SGLT2i 對鎂恆定的正向調控，帶來數個臨床啟示：

- **糖尿病族群**：在易發生低鎂的第二型糖尿病患者，SGLT2i 可同時改善血糖與鎂缺乏，具有雙重益處。
- **心腎疾病患者**：低鎂與心律不整、心衰惡化、腎功能惡化相關；SGLT2i 的升鎂作用於 2026 年一些研究指出特別對於左心室低收縮分率心臟衰竭有額外的心腎保護效益³¹。
- **藥物相關性低血鎂症**：對因 PPI、利尿劑或 calcineurin 抑制劑所致之難治性低血鎂，SGLT2i 可能成為新治療選項。
- **補鎂治療的輔助策略**：相較於單純口服或靜脈補鎂，SGLT2i 可從腎臟機制改善鎂平衡，可能更具持久性。
雖然現有證據支持 SGLT2i 與升鎂效應的關聯，但仍存在若干限制：
- 多數 RCT 並未將血鎂變化設為主要終點也並未納入低血鎂患者，相關數據多為次要或探索性分析。
- 個案報告雖具啟發性，但樣本數少，且缺乏長期追蹤。
- 作用機制尚未完全釐清，需更多基礎研究驗證腎小管轉運蛋白的表現與功能變化。
- 在非糖尿病族群中，是否同樣具有治療低鎂的潛力仍需大型研究佐證。
- 於 2026 年一篇研究指出 SGLT2i 在提升血中鎂離子濃度的同時，並未顯著降低尿中鎂離子的排出分率 (Fraction of excretion)。顯示仍有其他機轉造成 SGLT2i 的升鎂效應³¹。

未來展望

- **臨床試驗設計**：建議未來 RCT 將血鎂濃度與相關臨床事件 (如心律不整發生率、低

鉀低鈣矯正速度) 列為主要或次要終點，以確認 SGLT2i 臨床效益。

- 特定族群研究：包含 PPI 長期使用者、腎臟移植患者、難治性低血鎂症患者，皆值得進一步前瞻性驗證。
- 機轉研究：應透過動物模型與人類腎小管細胞實驗，釐清 SGLT2i 對 TRPM6/7、Claudin-16/19 及其他相關轉運蛋白的調控機制。
- 治療策略整合：未來有機會將 SGLT2i 納入低鎂治療指引，與補鎂、停藥等傳統方式結合，形成多管齊下策略。

結論

鎂恆定在人體健康中具有關鍵地位，低血鎂症與心血管疾病、代謝異常及藥物相關副作用密切相關。傳統治療多著重於補充鎂鹽或停用相關藥物，然而部分患者仍呈現「難治性低鎂」。近年證據顯示，SGLT2 抑制劑不僅能改善糖尿病、心衰與腎臟病，亦能提升血清鎂，甚至在個案中成功逆轉藥物相關性低血鎂症。

雖然相關機制仍待釐清，但此發現為腎臟電解質研究開啟新視野，也提供臨床治療的新選項。未來若能透過大規模臨床試驗驗證，SGLT2i 可能成為低血鎂症，特別是難治性個案的標準治療之一。

參考文獻

1. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015;95(1):1-46.
2. Costello RB, Elin RJ, Rosanoff A, et al. Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: the time has come. *Adv Nutr* 2016;7(6):977-93.
3. Moshfegh A, Goldman J, Ahuja J, Rhodes D, LaComb R. What we eat in America, NHANES 2005-2006: usual nutrient intakes from food and water compared to 1997 dietary reference intakes for vitamin D, calcium, phosphorus and magnesium. Beltsville Human Nutrition Research Center, Food Surveys Research Group, Agricultural Research Service, US Department of Agriculture; July 2009.
4. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med*. 2013;126(3):256-63.
5. Schimatschek HF, Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magn Res* 2001;14(4):283-90.
6. Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(2):366-73.
7. Kleczkowski LA, Igamberdiev AU. Magnesium and cell energetics: at the junction of metabolism of adenylate and non-adenylate nucleotides. *J Plant Physiol* 2023;280:153901.
8. de Baaij JH, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015;95(1):1-46.
9. Feeney KA, Hansen LL, Putker M, et al. Daily magnesium fluxes regulate cellular timekeeping and energy balance. *Nature* 2016;532(7599):375-9.
10. Tur J, Chapalamadagu KC, Manickam R, Cheng F, Tipparaju SM. Deletion of Kvβ2 (AKR6) attenuates isoproterenol induced cardiac injury with links to solute carrier transporter SLC41a3 and circadian clock genes. *Metabolites* 2021;11(4):201.
11. Kurstjens S, de Baaij JHF, Overmars- Bos C, et al. Increased NEFA levels reduce blood Mg²⁺ in hypertriglycerolaemic states via direct binding of NEFA to Mg²⁺. *Diabetologia* 2019;62(2): 311-21.
12. Houillier P, Lievre L, Hureauux M, Prot- Bertoye C. Mechanisms of paracellular transport of magnesium in intestinal and renal epithelia. *Ann N Y Acad Sci* 2023;1521(1): 14-31.
13. Luongo F, Pietropaolo G, Gautier M, et al. TRPM6 is essential for magnesium uptake and epithelial cell function in the colon. *Nutrients* 2018;10(6):784.
14. Nair AV, Hocher B, Verkaar S, et al. Loss of insulin-induced activation of TRPM6 magnesium channels results in impaired glucose tolerance during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(28):11324-9.
15. Voets T, Nilius B, Hoefs S, et al. TRPM6 forms the Mg²⁺ influx channel involved in intestinal and renal Mg²⁺ absorption. *J Biol Chem* 2004;279(1):19-25.
16. Nair AV, Hocher B, Verkaar S, et al. Loss of insulin-induced activation of TRPM6 magnesium channels results in impaired glucose tolerance during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(28):11324-9.
17. Mammoli F, Castiglioni S, Parenti S, et al. Magnesium is a key regulator of the balance between osteoclast and osteoblast differentiation in the presence of vitamin D₃. *Int J Mol Sci* 2019;20(2):385.
18. Rosanoff A, West C, Elin RJ, et al. Recommendation on an updated standardization of serum magnesium reference ranges. *Eur J Nutr* 2022;61(7):3697-706.
19. de Baaij JHF, Bockenhauer D, Claverie-Martin F, et al. Comment to "Recommendation on an updated standardization of serum magnesium reference ranges." *Eur J Nutr* 2022;61(8):4231-3.
20. 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(8):1757-65.
21. Winrich EJ, Tiwari H, Gala KS, Royer AJ, Parajuli D, Vatsalya V. Characterization of hypomagnesemia in alcoholic hepatitis patients and its association with liver injury and

- severity markers. *J Clin Med* 2023;12(8):2968.
22. Schlingmann KP, de Baaij JHF. The genetic spectrum of Gitelman (-like) syndromes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2022;31(5):508-15.
 23. Schlingmann KP, Jouret F, Shen K, et al. mTOR-activating mutations in RRAGD are causative for kidney tubulopathy and cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(11):2885-99.
 24. Gilbert RE, Mende C, Vijapurkar U, Sha S, Davies MJ, Desai M. Effects of canagliflozin on serum magnesium in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Ther* 2017;8(2):451-8.
 25. van Bommel EJM, Geurts F, Muskiet MHA, et al. SGLT2 inhibition versus sulfonylurea treatment effects on electrolyte and acid-base balance: secondary analysis of a clinical trial reaching glycemic equipoise: tubular effects of SGLT2 inhibition in type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2020;134(23):3107-18.
 26. Saha A, Omer A, Trivedi N. Improvement in serum magnesium levels with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *JCEM Case Rep* 2023;1(1):luac018.
 27. Shah CV, Hammad N, Bhasin-Chhabra B, Rashidi A. SGLT2 inhibitors in management of severe hypomagnesemia in patients without diabetes: a report of 4 cases. *Kidney Med* 2023;5(9):100697.
 28. Ng HY, Kuo WH, Tain YL, Leung FF, Lee WC, Lee CT. Effect of dapagliflozin and magnesium supplementation on renal magnesium handling and magnesium homeostasis in metabolic syndrome. *Nutrients* 2021;13(11):4088.
 29. Tang J, Ye L, Yan Q, Zhang X, Wang L. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on water and sodium metabolism. *Front Pharmacol* 2022;13:800490.
 30. Hattori S. Empagliflozin decreases remnant-like particle cholesterol in type 2 diabetes patients with insulin resistance. *J Diabetes Investig* 2018;9(4):870-4.
 31. Ferreira JP, Anker SD, Butler J, Vasques-Nóvoa F, Marques P, Pocock S, Filippatos G, Zannad F, Packer M. Serum Magnesium and the Effect of Empagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Findings From EMPEROR-Reduced. *JACC Heart Fail* 2026;14(2):102751.

Magnesium Disorders and the Role of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Magnesium Homeostasis: A Narrative Review

Yi Lin

*Department of Internal Medicine, Zuoying Armed Forces General Hospital,
Kaohsiung, Taiwan, ROC*

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Tri-Service General Hospital, School of Medicine,
National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan, ROC*

Magnesium (Mg^{2+}) is a critical cofactor for enzymatic reactions in energy metabolism, neuromuscular control, and cardiovascular regulation. Hypomagnesemia is linked to arrhythmias, metabolic disorders, and drug-induced electrolyte disturbances, and often remains refractory despite supplementation. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i), originally developed for type 2 diabetes, have demonstrated a consistent ability to increase serum magnesium levels in randomized trials and real-world studies. Meta-analyses confirm this as a class effect, while case reports show successful correction of refractory hypomagnesemia in patients receiving proton pump inhibitors, calcineurin inhibitors, or chemotherapy. Potential mechanisms include enhanced TRPM6-mediated tubular magnesium reabsorption, improved renal hemodynamics, and modulation of insulin resistance and renin-angiotensin-aldosterone activity. Beyond glycemic and cardiorenal benefits, SGLT2i may represent a novel therapeutic approach for managing hypomagnesemia. Further mechanistic studies and prospective trials are warranted to validate their role in electrolyte regulation and clinical outcomes.