

Suplementos orales con sales de magnesio: ¿son útiles como coadyuvantes ante el desafío de salud que representa la diabetes tipo 2?

RESUMEN

Antecedentes: ante la repercusión de la diabetes tipo 2 en la calidad de vida y los altos costos de su tratamiento, es urgente la búsqueda de alternativas para el control metabólico y la prevención primaria de esta enfermedad.

Objetivo: revisar la evidencia derivada de estudios de cohortes acerca de la relación entre las concentraciones séricas y la ingesta de magnesio con el riesgo de diabetes tipo 2, y de ensayos clínicos de la eficacia de las sales orales de magnesio en la reducción de la glucemia.

Material y métodos: estudio retrospectivo, efectuado con base en la búsqueda de estudios de cohorte mayores de 10 años en MEDLINE, EMBASE, y Cochrane Controlled Trials Register, actualizada al 30 de septiembre del 2013.

Resultados: se encontraron siete estudios de cohorte (24,388 personas/año) que muestran que la ingesta de magnesio disminuye el riesgo de diabetes tipo 2; dos estudios (13,076 personas/año) indican que la baja ingesta de magnesio en la dieta no parece asociarse con el riesgo de diabetes; 1 estudio (8,735 personas/año) demuestra que la hipomagnesemia se asocia con alteraciones del metabolismo de la glucosa. De 11 ensayos clínicos con asignación al azar, 5 estudios en sujetos de riesgo muestran que las sales orales de magnesio reducen la glucemia, y 6 estudios en pacientes con diabetes tipo 2 muestran resultados inconsistentes.

Conclusiones: la ingesta de magnesio en la dieta habitual o de sales orales de magnesio es recomendable en la prevención de diabetes. La eficacia de las sales de magnesio en la reducción de la glucemia de pacientes con diabetes tipo 2, es inconsistente.

Palabras clave: cohorte, ensayo clínico, magnesio, diabetes, glucemia.

Oral magnesium supplementation: An adjuvant alternative to facing the worldwide challenge of type 2 diabetes?

ABSTRACT

Background: In the search for answers that contribute to the metabolic control of patients with diabetes and the primary prevention of the

Fernando Guerrero-Romero
Martha Rodríguez-Morán

Unidad de Investigación Biomédica, Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Durango, Durango, México.

Recibido: 29 de octubre 2013

Aceptado: 11 de febrero 2014

Correspondencia

Dr. Fernando Guerrero Romero
Canoas 100
34167 Durango, Dgo. México.
Tel.: (618) 812-0997
guerrero.romero@gmail.com

disease, we performed a review of the evidence from cohort studies on the relationship between serum and/or magnesium intake with the risk of developing type 2 diabetes as well as of clinical trials on the efficacy of oral magnesium salts on reducing glycemia.

Methods: An electronic search using the databases MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Controlled Trials Register, updated to September 30, 2013, was performed.

Results: A total of seven cohort studies (24,388 persons/year) show unequivocally that magnesium intake is associated with decreased risk of developing type 2 diabetes; two studies (13,076 persons/year) indicate that low magnesium intake is not associated with the risk of diabetes; one study (8,735 persons/year) shows that hypomagnesemia is associated with the development of impaired glucose metabolism. A total of 11 randomized controlled trials were identified; five show the effectiveness of oral magnesium salts in reducing glycemia in high-risk subjects and six studies carried out in patients with type 2 diabetes show inconsistent results.

Conclusions: Magnesium intake in the customary diet of subjects of the general population and the high-risk groups and/or oral magnesium supplementation is recommended for the prevention of diabetes. The efficacy of oral magnesium supplementation in the reduction of glucose levels in type 2 diabetic patients is inconsistent.

Key words: Cohort, clinical trial, magnesium, diabetes, glycemia.

ANTECEDENTES

De acuerdo con estimaciones de la Federación Internacional de Diabetes, en el mundo viven 189,831,890 hombres y 181,497,210 mujeres de 20 a 79 años que padecen diabetes; de ellos 236,722,820 personas viven en comunidades urbanas y 134,606,280 en comunidades rurales.¹ Según esta misma fuente, se estima que en el mundo 280,353,530 de personas padecen intolerancia a la glucosa y, por tal razón, están en riesgo de padecer diabetes tipo 2, por lo que se estima que para el año 2030 habrá en el mundo 558,590,050 personas con diabetes.

La repercusión de la diabetes en la salud y economía de los países es de tal magnitud que en el mundo 4,593,109 de personas mueren al

año por complicaciones relacionadas con esta enfermedad, y el gasto promedio anual de atención a la salud por persona con diagnóstico de diabetes es de \$1,274 dólares americanos, lo que representa un gasto global de atención médica relacionada con este problema de salud, de más de 471,000,000 de dólares americanos al año.

En México, la prevalencia de diabetes se ha incrementado de 8.2%² en 1993 a 9.17% en el 2012,³ según datos derivados de las Encuestas Nacionales de Salud; a partir de año 2000, la diabetes ocupó el tercer lugar como causa de mortalidad, contribuyó con 59,912 defunciones en el año 2003, lo que significa una tasa de 56.8 por 100,000 habitantes, que ocasionó un mayor número de defunciones que las generadas por cardiopatía isquémica. A partir del 2004 la

diabetes ocupa el segundo lugar de mortalidad con 62,243 defunciones para una tasa de defunción de 59.1 por 100,000 habitantes. Para el año 2010, en México, el gasto anual en costos directos de atención médica en pacientes con diabetes tipo 2 fue de \$452,064,988 de dólares, un costo promedio de anual por paciente de \$3,193.75 dólares,⁴ cifra mayor de la reportada por la Federación Internacional de Diabetes, en el ámbito internacional.

Así, la magnitud del problema de salud relacionado con la diabetes y sus complicaciones constituye un desafío enorme que requiere atención inmediata con medidas orientadas, idealmente, a la prevención de la enfermedad.

En ese contexto, los grandes estudios multicéntricos conducidos con el propósito de prevenir la diabetes tipo 2, muestran que los cambios en el estilo de vida, orientados a modificar los hábitos de dieta, y ejercicio, reducen de manera eficaz el riesgo de padecer diabetes,⁵⁻⁷ con mayores porcentajes de disminución del riesgo, en comparación con medicamentos como la metformina,⁷ inhibidores de alfa-glucosidasa,⁸ troglitazona,⁹ u orlistat.¹⁰

No obstante, en nuestro país, el incremento global en incidencia y prevalencia de diabetes es un reflejo del fracaso en la adopción de estilos de vida saludable, lo que aunado a que los valores de glucemia registrados al ingreso de los pacientes diabéticos hospitalizados fueron de 264 mg/dL, y que entre los diagnósticos de ingreso hospitalario más frecuente se encontró la necrobiosis (10.1%), una de las principales complicaciones agudas de la diabetes, y el estado hiperosmolar (9.1%), así como que el principal diagnóstico de egreso, en los casos hospitalizados por diabetes, fue el de descompensación corregida (28.05%).¹¹ Podemos afirmar que a pesar del desarrollo de fármacos con diferentes y novedosos mecanismos de acción para reducir las concentraciones de glucosa, es evidente que

no solo estamos perdiendo la batalla contra la glucemia sino la guerra contra la diabetes.

En la búsqueda de respuestas que favorezcan el control metabólico de los pacientes con diabetes y la prevención primaria de la enfermedad en las personas de alto riesgo, una de las líneas de investigación de la Unidad de Investigación Biomédica del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Durango, se ha centrado en el papel que desempeña el magnesio en el metabolismo de la glucosa, y el beneficio potencial de su consumo oral en sales de magnesio en la prevención y tratamiento de la diabetes.

El magnesio, el catión divalente más abundante a nivel intracelular,¹² es un cofactor esencial en los procesos enzimáticos que involucran enlaces de fosfato de alta energía por lo que participa en las diferentes vías del metabolismo de la glucosa.¹³ Además, diversos estudios muestran de manera consistente que la hipomagnesemia podría ser uno de los disparadores de la reacción de la fase aguda, y el síndrome inflamatorio crónico leve, mismo que está relacionado con la disminución de la sensibilidad a la insulina.¹⁴⁻¹⁷ Por lo tanto, existe un marco de plausibilidad biológica en apoyo a la hipótesis de que los suplementos orales de sales de magnesio podrían ser útiles en el tratamiento y prevención de la diabetes.

En este marco de referencia, recientemente se publicaron resultados de la Encuesta Nacional de Salud relacionados con la prevalencia del déficit de algunos oligoelementos, entre ellos la prevalencia de hipomagnesemia. La Encuesta señala que 36% de las mujeres y 31% de los hombres padecen deficiencia de magnesio, lo que representa una elevada proporción de sujetos en riesgo.¹⁸

De esta forma, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión acuciosa de la evidencia derivada de estudios de cohortes y de ensayos clínicos aleatorios, los diseños metodológicos

más sólidos, la relación entre las concentraciones séricas y la ingesta de magnesio con el riesgo de diabetes tipo 2, así como la eficacia de los suplementos orales de magnesio en la reducción de la glucemia de los pacientes con diabetes y los sujetos en grupos de alto riesgo. Para este propósito se realizó una búsqueda en las bases electrónicas de datos MEDLINE, EMBASE, y Cochrane Controlled Trials Register, actualizada al 30 de septiembre del 2013. Se utilizaron como palabras clave de la búsqueda: magnesium, glucose, hyperglycemia, diabetes, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, metabolic control, prevention, population based Studies, y randomized-controlled clinical trials.

RESULTADOS

Cohortes

Se identificaron 10 estudios de cohortes,^{16,19-27} con un promedio de seguimiento de 10.5 años, a los que incorporaron 305,903 pacientes de diferente origen étnico, incluidos caucásicos de los Estados Unidos y Europa, mestizos del norte de México, asiáticos de Japón y polinesios nativos de Hawái (Cuadro 1).^{16,19-27}

En nueve de esos estudios se analizó el efecto de la ingesta de magnesio en la dieta habitual y en

el riesgo de diabetes tipo 2;^{16,19-26} de éstos, 7 estudios,^{16,20-23,25,26} que incluyeron 292,653 personas con un seguimiento promedio de 12 años (24,388 personas/año) muestran de manera inequívoca que la ingesta de magnesio se asocia con la disminución del riesgo de diabetes tipo 2, manteniéndose una relación inversa significativa entre la ingesta de magnesio y el riesgo de diabetes tipo 2.

Dos estudios^{19,24} en los que participaron 71,919 personas con un seguimiento promedio de 5.5 años (13,076 personas/año) señalan que aun cuando no puede excluirse un efecto pequeño, la baja ingesta de magnesio en la dieta no parece estar asociada con el riesgo de diabetes tipo 2.

Finalmente, el estudio efectuado en población mexicana, que incluyó 8,735 personas/año (de las que, en condiciones basales, 3,351 personas/año tenían tolerancia normal a la glucosa y 5,384 personas/año alguna alteración del metabolismo de la glucosa –alteración de la glucosa en ayuno, intolerancia a la glucosa, o ambas-) demostró que al final del seguimiento la hipomagnesemia (magnesio sérico menor o igual de 1.8 mg/dL) se asocia con diabetes tipo 2 (tasa de incidencia de 105 por 10,000 personas-año en el grupo con hipomagnesemia y 29 por

Cuadro 1. Estudios de cohorte de la relación entre ingesta de magnesio y sus concentraciones séricas, con el riesgo de alteraciones del metabolismo de la glucosa

| | n | Población | Efecto benéfico* |
|-------------------------------------|----------|---|-------------------------|
| Kim y cols. ¹⁶ | 4,497 | Caucásicos | Si |
| Kao cols. ¹⁹ | 12,128 | Caucásicos y afroamericanos | No |
| Rumawas cols. ²⁰ | 2,708 | Caucásicos y afroamericanos | Si |
| Hopping cols. ²¹ | 75,512 | Japoneses-Americanos, nativos de Hawaii | Si |
| Lopez-Ridaura cols. ²² | 127,932 | Caucásicos y afroamericanos | Si |
| Kirii cols. ²³ | 17,592 | Asiáticos de Japón | Si |
| Nanri cols. ²⁴ | 59,791 | Asiáticos de Japón | No |
| Song cols. ²⁵ | 39,345 | Mujeres caucásicas y afroamericanas | Si |
| Schulze cols. ²⁶ | 25,067 | Europa | Si |
| Guerrero-Romero cols. ²⁷ | 1,122 | Norte de México | Si |

*En la reducción del riesgo de diabetes tipo 2. cols.: colaboradores.

10,000 personas-año en el grupo no expuesto, $p < 0.001$), y de alteraciones en el metabolismo de la glucosa (tasa de incidencia de 815 por 10,000 personas/año en el grupo con hipomagnesemia y 558 por 10,000 personas/año en el grupo no expuesto, $p < 0.001$).

Ensayos clínicos

Se identificaron 11 ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo en los que se evaluó la eficacia de los suplementos orales de sales de magnesio en la disminución de las concentraciones de glucosa plasmática; de estos, en cinco estudios la población blanco fue de sujetos en grupos de alto riesgo de diabetes,²⁸⁻³² y en seis estudios la población blanco fue de pacientes con diabetes tipo 2³³⁻³⁸ (Cuadro 2).²⁸⁻³⁸

En los sujetos de alto riesgo, de manera consistente, los estudios muestran la eficacia de las sales de magnesio en la disminución de las concentraciones plasmáticas de glucosa y, por ende, en la posible reducción de la incidencia de diabetes tipo 2. Incluso, el estudio de Mooren y colaboradores²⁹ muestra la eficacia de las sales orales de magnesio en la reducción de la

glucemia en sujetos de alto riesgo con normomagnesemia.

Con respecto a los ensayos clínicos conducidos en pacientes con diabetes tipo 2, los resultados son inconsistentes, con algunos estudios que muestran la eficacia de las sales orales de magnesio en la reducción de las concentraciones de glucemia,³³⁻³⁵ mientras que otros estudios no muestran resultados benéficos.³⁶⁻³⁸

DISCUSIÓN

La revisión sistemática de evidencias basadas en artículos con el diseño metodológico más sólido realizada en esta búsqueda, muestra que la ingesta diaria recomendada de magnesio es un factor de protección en contra de alteraciones del metabolismo de la glucosa. La evidencia derivada de ensayos clínicos muestra, inequívocamente, la eficacia de las sales de magnesio administradas por vía oral en la mayoría de las concentraciones de glucosa en los sujetos de grupos de alto riesgo de padecer diabetes tipo 2; sin embargo, los resultados de eficacia de las sales de magnesio en la reducción de la glucemia de pacientes con diabetes tipo 2, es inconsistente.

Cuadro 2. Ensayos clínicos con asignación al azar, controlados acerca de la eficacia de las sales orales de magnesio en la reducción de las concentraciones séricas de glucosa.

| | Sal | n | Población | Efecto benéfico* |
|--------------------------------------|-----------|-----|-------------------|------------------|
| Guerrero-Romero y col. ²⁸ | Cloruro | 106 | Sin diabetes | Si |
| Mooren y cols ²⁹ | Aspartato | 52 | Sin diabetes | Si |
| Guerrero-Romero y col. ³⁰ | Cloruro | 60 | Sin diabetes | Si |
| Chacko y col. ³¹ | Citrato | 14 | Sin diabetes | Si |
| Paolosso col. ³² | Pidolato | 12 | Sin diabetes | Si |
| Rodríguez-Morán y col. ³³ | Cloruro | 63 | Diabetes tipo 2 | Si |
| Purvis y col. ³⁴ | Cloruro | 28 | Diabetes tipo 2 | Leve |
| de Lordes Lima y col. ³⁵ | Óxido | 128 | Diabetes tipo 2 | Si [†] |
| Johnsen y col. ³⁶ | Óxido | 11* | Diabetes tipo 2** | No |
| de Valk y col. ³⁷ | Aspartato | 50 | Diabetes tipo 2 | No |
| Gullestad y col. ³⁸ | Citrato | 56 | Diabetes tipo 2 | No |

*Sobre glucemia

**Pacientes controlados

[†]En dosis elevadas. cols.: colaboradores.

El magnesio es un componente importante de los alimentos no procesados, particularmente se encuentra en granos enteros, nueces, frutos secos, mariscos y verduras de hoja verde;³⁹ sin embargo, el cambio en los estilos de vida, caracterizado por la adopción de “dietas occidentalizadas”, ha contribuido a la disminución de la ingesta de magnesio en la dieta habitual, favoreciendo la hipomagnesemia. Aunado a lo anterior, hay que considerar que la falta de rotación de los suelos de cultivo y el uso indiscriminado de fertilizantes y la creciente contaminación ambiental han contribuido a la acidificación de los suelos de cultivo, lo que se traduce en pérdida de su contenido de magnesio, que es un mineral alcalino-terreo.⁴⁰

El conjunto de estas condiciones es un determinante para que la ingesta diaria recomendada de magnesio, que en los hombres es de 450 mg y en las mujeres de 360 mg,⁴¹ difícilmente se alcance de manera adecuada, lo que contribuye al incremento de la prevalencia de hipomagnesemia en nuestro país que, según el reporte de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006, fue de 36.3 y 31.0% en las mujeres y hombres, respectivamente.¹⁸

Con base en los hallazgos de los estudios de cohorte que muestran de manera consistente el papel protector de la ingesta diaria recomendada de magnesio para diabetes,^{16,20-23,25-27} es recomendable promover y fomentar la ingesta de alimentos ricos en magnesio o el consumo de sales orales de magnesio como parte de las estrategias orientadas a la prevención primaria de la diabetes tipo 2.

En lo que respecta al uso de los suplementos orales de sales de magnesio en los sujetos de los grupos de alto riesgo, los resultados, en todos los ensayos clínicos realizados, muestran su eficacia en la reducción de la glucemia.²⁸⁻³² Este hallazgo debería alentar el consumo de sales de magnesio como coadyuvante de la intervención

en el estilo de vida, para reducir la incidencia de diabetes tipo 2. Ante la elevada prevalencia de hipomagnesemia en México, esta alternativa de intervención de bajo costo y prácticamente sin eventos secundarios (el reportado con más frecuencia, en menos del 5% de los usuarios, es diarrea leve, en ocasiones acompañada de dolor abdominal leve) podría ser útil en las estrategias de prevención.

Es importante señalar que en México hay solo dos sales de magnesio disponibles para consumo oral, cloruro y lactato, ambas con excelente biodisponibilidad, así como que en el panel internacional de expertos que se reunió en el XIII Simposio Internacional de Magnesio en Mérida, Yucatán, en octubre del 2012, se recomendó el consumo de suplementos orales con sales de magnesio de manera rutinaria en sujetos de alto riesgo para atenuar la aparición de alteraciones metabólicas de la glucosa y de los lípidos y, así, contribuir a la disminución de la incidencia de diabetes.

Los resultados de eficacia del suplemento de magnesio en pacientes con diabetes tipo 2 son inconsistentes.³³⁻³⁸ La variabilidad en las condiciones metabólicas, que dependen de múltiples factores, como: edad, tiempo de evolución de la enfermedad, reserva pancreática, tratamiento hipoglucemiantre, complicaciones crónicas, estado de inflamación crónica y de oxidación, y el estatus de hipomagnesemia, entre otros, son factores que contribuyen a modificar la respuesta de las sales de magnesio en los pacientes con diabetes. Sin embargo, teniendo en cuenta que la prevalencia de hipomagnesemia en los pacientes con diabetes es de 55%,⁴² que los alimentos ricos en magnesio, única fuente natural de la sal, no forman parte de la dieta habitual o tienen bajas concentraciones de la sal por el deterioro de los suelos, es que sería recomendable la medición rutinaria de las concentraciones séricas de magnesio en los pacientes con diabetes, y en caso de tener deficiencia, su complementación con sales de magnesio de uso oral.

CONCLUSIÓN

La suma de evidencias disponibles de los estudios de cohorte y de ensayos clínicos sugiere fuertemente la recomendación de dietas ricas en magnesio o el consumo de sales orales de magnesio en los sujetos de la población general y de los grupos de alto riesgo. Aun cuando no existe evidencia sólida para el consumo de sales orales de magnesio en pacientes con diabetes tipo 2, basados en su bajo costo, la baja frecuencia de efectos adversos de importancia, y el beneficio potencial de su consumo, es recomendable el monitoreo rutinario de las concentraciones séricas de magnesio, y en caso de deficiencia, su reposición con sales orales.

Agradecimientos

El trabajo en la línea de magnesio que se desarrolla en la Unidad de Investigación Biomédica del IMSS en Durango, recibe el generoso apoyo de Fundación IMSS.

REFERENCIAS

1. International Diabetes Federation. Atlas de Diabetes. Update 2012. 5th edición. (consultado 2013 octubre). Disponible en <http://www.idf.org/diabetesatlas/download-book>
2. Castro V, Gómez-Dantés H, Negrete-Sánchez J, Tapia-Conyer R. Las enfermedades crónicas en las personas de 60-69 años. Salud Pública Méx 1996;38:438-447.
3. Hernández-Avila M, Gutierrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. Salud Pública Mex 2013;55(supl 2):S129-S136.
4. Rodríguez Bolaños R de L, Reynales Shigematsu LM, Jiménez Ruiz JA, Juárez Márquez SA, Hernández Ávila M. Costos directos de atención médica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México: análisis de microcosteo. Rev Panam Salud Pública 2010;28:412-420.
5. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of Diet and Exercise in Preventing NIDDM in People With Impaired Glucose Tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 1997;20:537-544. Doi: 10.2337/diacare.20.4.537
6. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343-1350. DOI: 10.1056/nejm200105033441801
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
8. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998;21:1720-1725.
9. Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buchanan TA. TRIPOD (Troglitazone In the Prevention Of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. Control Clin Trials 1998;19:217-231.
10. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004;27:155-161.
11. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud y Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud. Boletín Epidemiológico Diabetes Mellitus Tipo 2.: Primer Trimestre-2013. (consultado 2013 octubre 7). Disponible en http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/bol_diabetes/dm2_bol1_2013.pdf
12. Lopez Martinez J, Sanchez Castilla M, Garcia de Lorenzo y Mateos A, Culebras Fernandez JM. Magnesium: metabolism and requirements. Nutr Hosp 1997;12:4-14.
13. Paolisso G, Scheen A, D'Onofrio F, Lefèbvre P. Magnesium and glucose homeostasis. Diabetologia 1990;33:511-514.
14. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Relationship between serum magnesium levels and C-reactive protein concentration, in non-diabetic, non-hypertensive obese subjects. Int J Obes Relat Metab Disord 2002;26:469-474.
15. Song Y, Li TY, van Dam RM, Manson JE, Hu FB. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. Am J Clin Nutr 2007;85:1068-1074.
16. Kim DJ, Xun P, Liu K, Loria C, Yokota K, Jacobs DR Jr, et al. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. Diabetes Care 2010;33:2604-2610.
17. Rosolova H, Mayer O, Jr Reaven GM. Insulin-mediated glucose disposal is decreased in normal subjects with relatively low plasma magnesium concentrations. Metabolism 2000;49:418-420.
18. Mejía-Rodríguez F, Shamah-Levy T, Villalpando S, García-Guerra A, Méndez-Gómez Humarán I. Iron, zinc, copper and magnesium deficiencies in Mexican adults from the



- National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2013;55:275-284.
19. Kao WH, Folsom AR, Nieto FJ, Mo JP, Watson RL, Brancati FL. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 1999;159:2151-2159.
 20. Rumawas ME, McKeown NM, Rogers G, Meigs JB, Wilson PW, Jacques PF. Magnesium intake is related to improved insulin homeostasis in the Framingham offspring cohort. *J Am Coll Nutr* 2006;25:486-492.
 21. Hopping BN, Erber E, Grandinetti A, Verheus M, Kolonel LN, Maskarinec G. Dietary fiber, magnesium, and glycemic load alter risk of type 2 diabetes in a multiethnic cohort in Hawaii. *J Nutr* 2010;140:68-74.
 22. Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care*. 2004;27:134-140.
 23. Kirii K, Iso H, Date C, Fukui M, Tamakoshi A, JACC Study Group. Magnesium intake and risk of self-reported type 2 diabetes among Japanese. *J Am Coll Nutr* 2010;29:99-106.
 24. Nanri A, Mizoue T, Noda M, Takahashi Y, Kirii K, Inoue M, et al. Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Magnesium intake and type II diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1244-1247.
 25. Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S. Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004;27:59-65.
 26. 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* 2007;167:956-965.
 27. Guerrero-Romero F, Rascón-Pacheco RA, Rodríguez-Morán M, Escobedo de la Peña J, Wacher N. Hypomagnesemia and risk for metabolic glucose disorders: A 10-y follow-up study. *Eur J Clin Invest* 2008;38:389-396.
 28. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Magnesium improves the beta-cell function to compensate variation of insulin sensitivity: double-blind, randomized clinical trial. *Eur J Clin Invest* 2011;41:405-410.
 29. Mooren FC, Krüger K, Völker K, Golf SW, Wadepuhl M, Kraus A. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects - a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:281-224.
 30. Guerrero-Romero F, Tamez-Perez HE, González-González G, Salinas-Martínez AM, Montes-Villarreal J, Treviño-Ortiz JH, et al. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes Metab* 2004;30:253-258.
 31. Chacko SA, Sul J, Song Y, Li X, LeBlanc J, You Y, et al. Magnesium supplementation, metabolic and inflammatory markers, and global genomic and proteomic profiling: a randomized, double-blind, controlled, crossover trial in overweight individuals. *Am J Clin Nutr* 2011;93:463-473.
 32. Paolisso G, Sgambato S, Gambardella A, Pizza G, Tesauro P, Varricchio M, et al. Daily magnesium supplements improve glucose handling in elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1161-1167.
 33. Rodríguez-Morán 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* 2003;26:1147-1152.
 34. Purvis JR, Cummings DM, Landsman P, Carroll R, Barakat H, Bray J, et al. Effect of oral magnesium supplementation on selected cardiovascular risk factors in non-insulin-dependent diabetics. *Arch Fam Med* 1994;3:503-508.
 35. de Lordes Lima M, Cruz T, Pousada JC, Rodrigues LE, Barboza K, Canguçu V. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:682-686.
 36. Johnsen SP, Husted SE, Ravn HB, Stødkilde-Jørgensen H, Peltz-Andresen E, Christensen CK. supplementation to patients with type II diabetes Ugeskr Laeger 1999;161:945-948.
 37. de Valk HW, Verkkaik R, van Rijn HJ, Geerdink RA, Struyvenberg A. Oral magnesium supplementation in insulin-requiring Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 1998;15:503-507.
 38. Gullestad L, Jacobsen T, Dolva LO. Effect of magnesium treatment on glycemic control and metabolic parameters in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:460-461.
 39. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium; an update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chem Acta* 2000;294:1-26.
 40. Cakmak I, Yazici AM. Magnesium: A Forgotten Element in Crop Production. *Better Crops* 2010;94:23-25.
 41. Jones JE, Manalao R, Flink EB. Magnesium Requirements in Adults. *Am J Clin Nutr* 1967;20:632-635.
 42. White JR Jr, Campbell RK. Magnesium and diabetes: a review. *Ann Pharmacother* 1993;27:775-780.