



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**DEFICIENCIA Y SUPLEMENTACIÓN DE MAGNESIO EN LA
DIABETES MELLITUS TIPO 2**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

LUIS ALFONSO SORIANO PÉREZ

TUTOR

DR. JOSÉ PEDRAZA CHAVERRI



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE:	Profesora: CASTAÑEDA LÓPEZ PERLA CAROLINA	_____
VOCAL:	Profesor: MARTÍNEZ BARAJAS J. ELEAZAR	_____
SECRETARIO:	Profesor: PEDRAZA CHAVERRI JOSÉ	_____
1er. SUPLENTE:	Profesora: MALDONADO JIMÉNEZ PERLA DEYANIRA	_____
2° SUPLENTE:	Profesora: GÓMEZ SIERRA TANIA	_____

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 315, EDIFICIO F, 2° PISO, DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA, FACULTAD DE QUÍMICA, CIRCUITO EXTERIOR S/N, COYOACÁN, CIUDAD UNIVERSITARIA, CP 04510, CIUDAD DE MÉXICO

ASESOR DEL TEMA: DR. JOSÉ PEDRAZA CHAVERRI

SUSTENTANTE (S): LUIS ALFONSO SORIANO PÉREZ

Contenido

Índice de figuras y tablas	5
Lista de abreviaturas	6
Resumen.....	9
1. Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2).....	11
1.1 Generalidades.....	11
1.1.1 Homeostasis de glucosa.....	11
1.1.2 Liberación de insulina	12
1.1.3 Acción de la insulina.....	14
1.2 Patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2	16
1.2.1 Factores de riesgo.....	20
1.3 Epidemiología.....	20
1.4 Diagnóstico	22
2. Homeostasis del ion magnesio (Mg²⁺).....	24
2.1 Evaluación del estado fisiológico del magnesio.....	26
2.2 Funciones biológicas.....	30
2.3 Hipermagnesemia	32
2.4 Deficiencia de magnesio	32
2.4.1 Manifestaciones	32
2.4.2 Causas.....	34
2.4.3 Tratamiento	37
3. Estudios epidemiológicos de la relación entre la homeostasis de magnesio y la DMT2	39
3.1 Prevalencia de la deficiencia de magnesio y DMT2	39
3.2 Incidencia de la DMT2 entre sujetos con deficiencia de magnesio.....	44
4. Relación de la homeostasis alterada de magnesio y componentes de la DMT2	48
4.1 Estudios clínicos que involucran la deficiencia de magnesio.....	48
4.1.1. Estudios en pacientes con DMT2	48
4.1.2 Estudios en sujetos sin DMT2	50
4.2 Estudios <i>in vivo</i> o <i>in vitro</i> que involucran la deficiencia de magnesio	54
5. Homeostasis de magnesio como agente etiológico de la DMT2.....	56
5.1 Cambios en la secreción de insulina	56
5.2 Papel del magnesio en la resistencia a la insulina periférica	62
5.2.1 Expresión y actividad de receptores a insulina	62

5.2.2 Cascada de señalización de insulina.....	63
5.2.3 GLUT4.....	65
5.2.4 Efectos específicos en hígado	65
5.2.5 Inflamación y estrés oxidativo.....	68
6. Efectos de la DMT2 en la homeostasis de magnesio.....	69
6.1 Efectos en riñón.....	69
6.1.1. Cambios en el glomérulo.....	70
6.1.2 Diuresis osmótica.....	71
6.1.3 Cambios en el asa de Henle.....	72
6.1.4 Cambios en el túbulo contorneado distal.....	73
7. Efectos de la suplementación de magnesio sobre componentes de la DMT2	75
7.1 Estudios clínicos de la suplementación de magnesio	75
7.1.1 Efectos en pacientes con DMT2.....	75
7.1.2 Efectos en pacientes con riesgo de DMT2	79
7.2 Estudios <i>in vivo</i> de la suplementación de magnesio.....	83
8. Perspectivas.....	85
8.1 Homeostasis de magnesio en DMT2.....	85
8.2 Efectos de la DMT2 en la excreción urinaria de magnesio.....	86
8.3 Evaluación de efectos de la suplementación de magnesio	87
9. Conclusiones	89
Referencias	90

Índice de figuras y tablas

Figuras

Figura 1. Estructura de la proinsulina.	7
Figura 2. Secreción de insulina mediada por glucosa.	8
Figura 3. Acción de la insulina en tejidos periféricos.	9
Figura 4. Balance de la secreción de insulina y sensibilidad a la insulina.	11
Figura 5. Homeostasis de magnesio en el cuerpo humano.	19
Figura 6. Probables mecanismos del efecto de la homeostasis de magnesio sobre la liberación de insulina en células- β pancreáticas.	46
Figura 7. Probables mecanismos del efecto de la homeostasis de magnesio sobre la sensibilidad a la insulina.	50
Figura 8. Probables mecanismos de los efectos de la DMT2 sobre la excreción urinaria de magnesio.	57

Tablas

Tabla 1. Índices de sensibilidad o resistencia a la insulina.	10
Tabla 2. Signos y síntomas de la hipomagnesemia y deficiencia de magnesio.	24
Tabla 3. Causas de la deficiencia de magnesio.	26
Tabla 4. Causas genéticas de la deficiencia de la hipomagnesemia.	27
Tabla 5. Prevalencia de la deficiencia de magnesio en pacientes con DMT2-estudios transversales.	29
Tabla 6. Riesgos de DMT2 en sujetos con deficiencia de magnesio – estudios de cohorte.	34
Tabla 7. Relación entre el estatus de magnesio y componentes de la DMT2 – enfoque en deficiencia de magnesio en pacientes con DMT2.	37
Tabla 8. Relación entre el estatus de magnesio y componentes de la DMT2 – enfoque en deficiencia de magnesio en población sin DMT2.	38
Tabla 9. Efectos de la suplementación de magnesio en pacientes con DMT2 – ensayos controlados aleatorizados.	58
Tabla 10. Efectos de la suplementación de magnesio en sujetos sin DMT2 – ensayos controlados aleatorizados.	60
Tabla 11. Relación entre el estatus de magnesio y componentes de la DMT2 – enfoque en suplementación de magnesio <i>in vivo</i> .	44

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Significado
ABCC8	Gen de subunidad SUR1
ADMA	Dimetilarginina asimétrica
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADP	Adenosín difosfato
Akt	Proteína cinasa B
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
AS160	Sustrato de Akt de 160 kDa
ATP	Adenosín trifosfato
Ca	Calcio
Ca ²⁺	Ion calcio
CaSR	Receptor sensor de calcio
Cav1.2	Canal de calcio tipo L 1.2
CDK5	Cinasa dependiente de ciclina 5
Cl ⁻	Ion cloruro
CLC-Kb	Canal de cloruro dependiente de voltaje Kb
CLDN	Claudina
cm	Centímetro
dL	Decilitro
DMT1	Diabetes mellitus tipo 1
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
FEMg	Fracción excretada de magnesio
FOXO1	Factor de transcripción Forkhead Box O1
FTO	Gen asociado a la grasa corporal y obesidad
G6Pasa	Glucosa 6 fosfatasa
G _A	Glucosa en ayuno (mmol/L)
G _a	Glucosa en ayuno (mg/dL)
GCK	Glucocinasa
Glu	Glucosa
Glu-6P	Glucosa 6 fosfato
GLUT2	Transportador de glucosa 2
GLUT4	Transportador de glucosa 4
HbA1c	Hemoglobina glicosilada

HDL	Lipoproteína de alta densidad
HEK-293T	Línea celular de riñón embrionario humano transfectada
HepG2	Línea celular de hepatoma humano
HOMA-IR	Modelo de determinación de la homeostasis de resistencia a la insulina
HR	Cociente de riesgos
I _A	Insulina en ayuno (mUI/L)
IMC	Índice de masa corporal
Ins	Insulina
INS-1	Línea celular de insulinoma de rata
IR	Índice de resistencia a la insulina
IRS	Sustrato del receptor de insulina
IS	Índice de sensibilidad a la insulina
ISI-HOMA	Índice de sensibilidad a la insulina hepática
K ⁺	Ion potasio
K _{ATP}	Canal de potasio dependiente de ATP
kCal	Kilocaloría
KCNJ11	Gen de subunidad Kir6.2
Kir4.1	Canal rectificador interno de potasio
Kv1.1	Canal de potasio dependiente de voltaje
m ²	Metro cuadrado
mg	Miligramo
Mg	Magnesio
Mg ²⁺	Ion magnesio
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
min	Minuto
mL	Mililitro
MLT	Test de retención de magnesio
mM	milimolar
MMP-9	Metaloproteinasa 9
n	Tamaño de muestra
Na ⁺	Ion sodio
NCC	Cotransportador Na ⁺ /Cl ⁻
NKCC2	Cotransportador Na ⁺ /K ⁺ /Cl ⁻
NMDA	Ácido N-metil-D-aspártico
OR	Razón de momios
p	Significancia
³¹ P	Fosfato-31
PCR	Proteína C reactiva
PDK1	Proteína cinasa 1 dependiente de 3-fosfoinosítido 1
PEPCK	Fosfoenolpiruvato carboxicinasa
PFK-1	Fosfofructocinasa-1

PI3K	Fosfoinositol 3 cinasa
PIP ₃	Fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato
PIP	Fosfatidilinositol
PPAR	Receptor activado por proliferadores de peroxisoma
PTH	Hormona paratiroidea
PTOG	Prueba de tolerancia oral a la glucosa
RI	Receptor de insulina
RINm5F	Línea celular de insulinoma de rata
RMN	Resonancia magnética nuclear
ROMK	Canal medular renal de potasio
RR	Riesgo relativo
SREBP-1c	Proteína de unión al elemento regulador del esterol 1c
STZ	Estreptozotocina
SUR1	Receptor de sulfonilurea 1
TG _A	Triacilgliceroles en ayuno (mM)
TRPM	Canal receptor de catión de potencial transitorio
UI	Unidades internacionales
xG	Promedio de glucosa durante PTOG (mg/dL)
xI	Promedio de insulina durante PTOG (mUI/L)
μM	Micromolar

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una patología caracterizada por la resistencia a la insulina en tejidos periféricos, la disminución de la absorción de glucosa, y una progresiva disfunción de la función secretora de insulina por las células- β pancreáticas. Actualmente ésta es una de las enfermedades crónicas más comunes en el planeta; al afectar a cientos de millones de individuos a nivel mundial y a 8.6 millones de mexicanos. La combinación de la progresiva disfunción de las células productoras de insulina y la resistencia a esta hormona en tejidos periféricos produce el característico aumento en la glucosa en ayuno, así como hiperglicemia posprandial observados en pacientes con diabetes. El desarrollo progresivo de la diabetes es influenciado por factores ambientales, siendo el principal la obesidad, y se incluyen asimismo una mayor edad, la inactividad física, hipertensión, dislipidemia, así como factores genéticos.

Además de los factores anteriores, se ha relacionado a la deficiencia de magnesio con un mayor riesgo de desarrollar DMT2 en la población general. La homeostasis de este ion es altamente regulada por la absorción en el intestino, el almacenamiento en el hueso y la excreción renal. Sin embargo, el contenido de magnesio en la dieta, principal fuente para el organismo, así como el contenido de magnesio en frutas y verduras ha disminuido progresivamente, de modo que las dietas de estilo occidental contienen actualmente entre el 30 y 50% del mínimo de magnesio recomendado. Asimismo, parámetros de deficiencia de magnesio en el organismo, como menores concentraciones en suero, en eritrocitos, o alta excreción en orina, se han observado en pacientes con DMT2 con respecto a la población sin la enfermedad. La deficiencia de magnesio se ha asociado con mayores concentraciones de glucosa en ayuno, hemoglobina glicosilada o mayores índices de resistencia a la insulina en pacientes con diabetes, pero no en sujetos con alto riesgo o en la población general. Estudios experimentales sugieren que dietas deficientes en magnesio producen un efecto benéfico sobre el control glicémico en ratas con diabetes, y probablemente influya en la excreción de insulina.

Por lo anterior, se ha evaluado el papel del magnesio como modulador en la secreción de la insulina en células- β , centrándose en su modulación sobre la vía de señalización de estas células. También se ha evaluado el efecto de variaciones en la homeostasis de magnesio sobre la respuesta a la insulina en estudios en el tejido periférico, y se ha descrito la modulación extensa sobre la translocación de canales de glucosa y la reducción en la producción hepática

de glucosa. Los mecanismos por los cuales ejerce tales efectos aún no han dilucidado completamente.

Debido a la capacidad del magnesio para modular tanto la secreción como la resistencia a la insulina y su efecto sobre el control glicémico, se ha evaluado la suplementación de magnesio como terapia coadyuvante en el manejo de la DMT2, con resultados diversos. También se ha descrito que la suplementación con magnesio produce resultados diversos en pacientes sin la enfermedad. Sin embargo, se requieren un mayor número de ensayos, y con tamaños de muestra mayores para establecer definitivamente si la suplementación de magnesio puede utilizarse en el control de la diabetes o en su prevención.

1. Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2)

1.1 Generalidades

La diabetes mellitus es un grupo de diversos desórdenes caracterizados por hiperglicemia, provocada por una deficiencia relativa o absoluta de insulina (Schmeltz y Metzger, 2006). Estos desórdenes presentan síntomas, signos, y complicaciones similares, pero tienen distintas etiologías (Schmeltz y Metzger, 2006; Sperling, et al 2014). De estos, la DMT2 es la más común, representando alrededor del 90% de los casos de la diabetes mellitus (Guthrie y Guthrie, 2004). Este tipo de diabetes se caracteriza por la resistencia a los efectos de la insulina en tejidos blanco, una disminución en su absorción de glucosa en tejidos, así como una relativa deficiencia en la secreción de insulina, que falla en compensar por la resistencia a la insulina (Sperling *et al.*, 2014). Pacientes con DMT2 pueden sobrevivir sin tratamiento con insulina, por lo menos durante el periodo inicial de la enfermedad (Association, 2020). Curiosamente tanto la resistencia a la insulina como la secreción alterada se presentan antes de la observación de la hiperglicemia, mostrando un avance progresivo en la alteración de la homeostasis de glucosa (Schmeltz y Metzger, 2006).

1.1.1 Homeostasis de glucosa

La homeostasis de glucosa es regulada principalmente por los islotes pancreáticos, el hígado y tejidos periféricos como tejido muscular y tejido adiposo (Schmeltz y Metzger, 2006). Los islotes pancreáticos se componen por células- α , que producen glucagon en respuesta a bajos niveles de glucosa en sangre; células- β , que producen insulina en respuesta a altas concentraciones de glucosa en sangre; y otras células menos numerosas que producen somatostatina y otros polipéptidos pancreáticos (Schmeltz y Metzger, 2006; Spellman, 2010). La hiperglicemia induce la secreción de insulina por las células- β y reduce la secreción de glucagon. Por el contrario, la hipoglicemia induce la secreción de glucagon y disminuye la secreción de insulina (Schmeltz y Metzger, 2006). El hígado está expuesto a altas concentraciones de estas hormonas en comparación con tejidos periféricos, por lo que se ejerce un alto grado de regulación de la producción hepática de glucosa (Schmeltz y Metzger, 2006).

En caso de ayuno, los niveles de glucosa basal son mantenidos principalmente por el hígado, vía la glucogenólisis y la gluconeogénesis, así como por la gluconeogénesis realizada por el riñón. En tejidos periféricos en este estado, el 75-80% del uso de la glucosa ocurre en células no insulino-dependientes, como el cerebro, intestino y eritrocitos; mientras el resto de la glucosa es utilizada por el tejido adiposo y muscular (Schmeltz y Metzger, 2006). Después de una comida, la absorción de la glucosa de los alimentos conduce a un aumento de la glucosa en plasma y estimula la liberación de insulina de las células- β , así como la disminución de la secreción de glucagon (Spellman, 2010). La liberación de insulina en respuesta al aumento en la concentración de glucosa ocurre en dos fases. La primera fase, que ocurre dentro de los primeros 2 minutos del aumento de glucosa, representa la secreción de gránulos maduros de insulina; mientras la segunda fase corresponde a la liberación de gránulos de reserva y síntesis *de novo* de insulina (Schmeltz y Metzger, 2006). La insulina entonces suprime la producción de glucosa hepática y renal, mientras estimula la absorción de glucosa en tejido adiposo y muscular. En este estado, el 85% del consumo de glucosa lo realiza el músculo. Asimismo, los niveles de ácidos grasos libres disminuyen debido a la inhibición de la lipólisis por insulina, lo que contribuye a suprimir la producción de glucosa (Schmeltz y Metzger, 2006).

En un sujeto sano, los niveles de glucosa en sangre se mantienen en un rango relativamente estrecho, y que se mantiene a pesar de las variaciones provocadas por la ingesta de alimento (Spellman, 2010). Sin embargo, en pacientes con DMT2, después de una comida los niveles de glucosa en sangre aumentan de una forma más pronunciada en comparación con sujetos sanos. Asimismo, se observa un retraso y una disminución en la secreción máxima de insulina, mientras los niveles de glucagon no disminuyen significativamente (Spellman, 2010).

1.1.2 Liberación de insulina

Las células- β sintetizan preproinsulina, una molécula de 86 residuos de aminoácidos a la que se le remueve el péptido señal para producir la proinsulina. La proinsulina es después cortada en dos puntos por endopeptidasas, produciendo intermediarios que darán lugar a la insulina y al péptido C (Schmeltz y Metzger, 2006). La insulina es una molécula con 51 residuos de aminoácidos que se compone de una cadena A de 21 residuos de aminoácidos y otra

cadena B de 30 residuos de aminoácidos, unidas mediante dos puentes disulfuro (Schmeltz y Metzger, 2006). Ya sintetizada, el aparato de Golgi produce vesículas de insulina con péptido-C empacadas en una cantidad equimolar, lo que convierte al péptido C en un marcador de la función de células-β (Schmeltz y Metzger, 2006). La Figura 1 presenta la estructura de la proinsulina y los puntos de corte necesarios para finalizar la biosíntesis de la insulina.

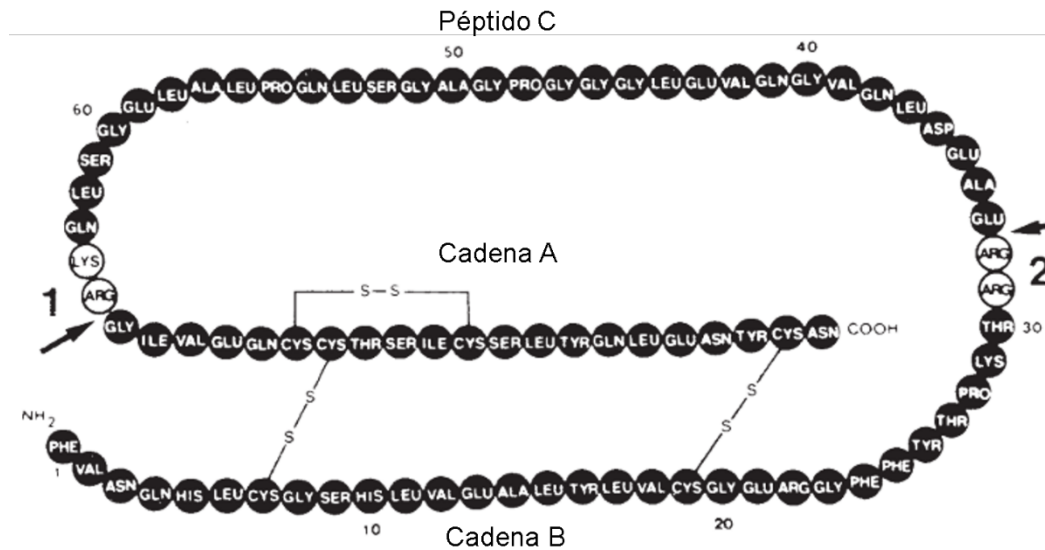


Figura 1. Estructura de la proinsulina. Las flechas 1 y 2 indican los puntos de corte de las endopeptidasas para separar al péptido C de la estructura final de la insulina, dividida en cadenas A y B, y unidas mediante dos puentes disulfuro. Imagen traducida y modificada de Sperling *et al.* (2014).

La insulina es secretada por las células-β principalmente por efecto de la glucosa en un mecanismo presentado en la Figura 2, aunque otros azúcares metabolizados por los islotes en el páncreas, o moléculas como la leucina, pueden inducir la secreción de insulina (Sperling *et al.*, 2014). La glucosa entra a las células-β por los transportadores de glucosa GLUT2. Una vez dentro, la glucosa es fosforilada por la glucocinasa (GCK) produciendo glucosa-6 fosfato, el cual es el paso limitante en la secreción de insulina (Schmeltz y Metzger, 2006). El metabolismo posterior de la glucosa-6 fosfato a través de la glicólisis y el ciclo de Krebs produce adenosín trifosfato (ATP), incrementando el cociente adenosín trifosfato/adenosín difosfato (ATP/ADP) (Schmeltz y Metzger, 2006). El aumento en el cociente adenosín trifosfato/adenosín difosfato en complejo con ion magnesio (ATP/Mg²⁺-ADP) cierra los canales de potasio dependientes de ATP (K_{ATP}), los cuales están conformados por subunidades receptor de sulfonilureas tipo 1 (SUR1) y subunidades que forman el poro, Kir6.2. (Schmeltz y Metzger, 2006; Sperling *et al.*, 2014). Curiosamente, la subunidad Kir6.2 es inhibida por ATP

y ADP; mientras que SUR1 es activada por los complejos Mg^{2+} -ATP y Mg^{2+} -ADP (Sperling *et al.*, 2014). El cierre de los canales K_{ATP} promueve la despolarización de la membrana y permite la apertura de canales de iones calcio (Ca^{2+}) tipo L (Schmeltz y Metzger, 2006). Finalmente, la entrada de Ca^{2+} al interior de la célula promueve la fusión de las vesículas secretoras de insulina a la membrana, liberando su contenido de insulina (Schmeltz y Metzger, 2006).

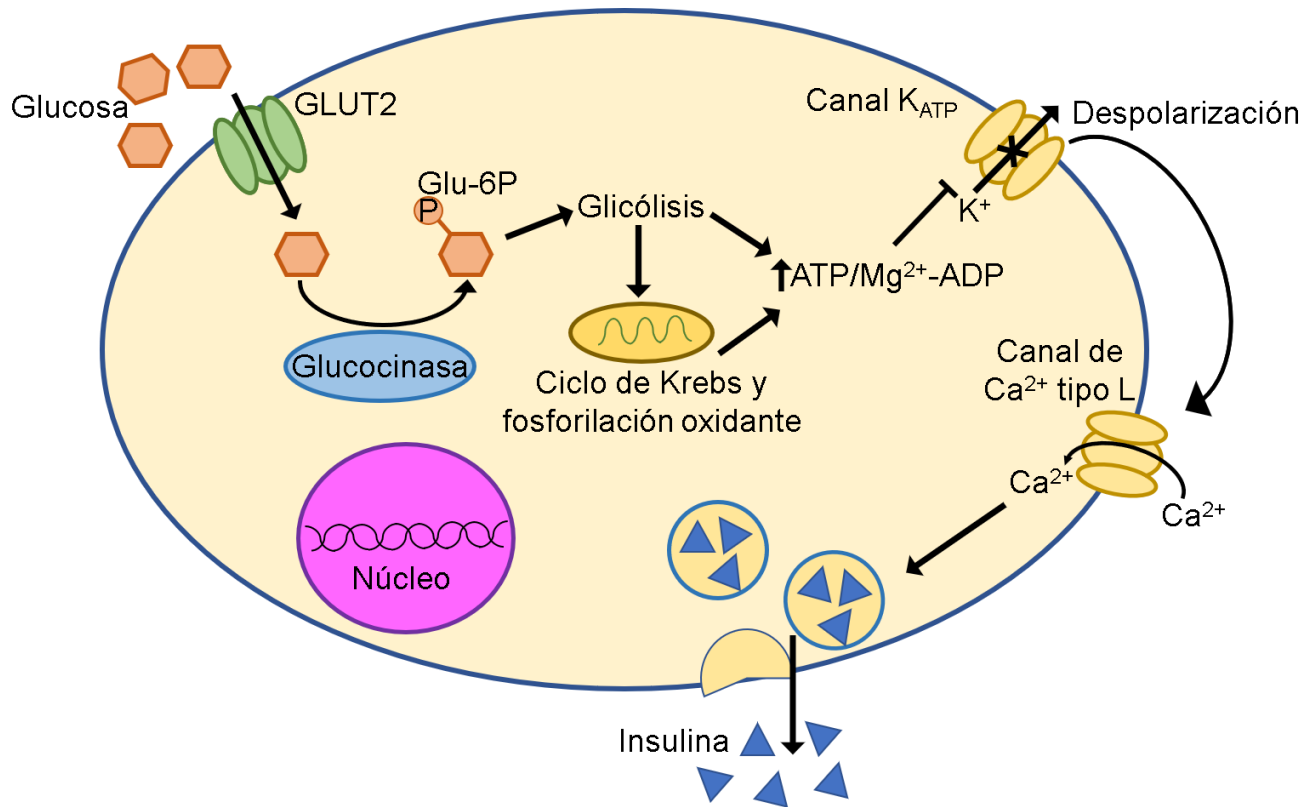


Figura 2. Secreción de insulina mediada por glucosa. Imagen modificada de Sperling *et al.*, 2014 y de Schmeltz y Metzger(2006). GLUT2: transportador de glucosa 2; Glu-6P: glucosa 6 fosfato; K_{ATP} : canal de potasio dependiente de ATP; K^+ : ion potasio; Ca^{2+} : ion calcio.

1.1.3 Acción de la insulina

La acción de la insulina sobre los tejidos blanco como el hígado, músculo o tejido adiposo inicia con la unión de la insulina a sus receptores en las membranas celulares (Sperling *et al.*, 2014), como se observa en la Figura 3. El receptor está conformado por 2 subunidades α , las cuales actúan como el sitio de unión, y 2 subunidades β , las cuales tienen actividad tirosina cinasa (Sperling *et al.*, 2014). Una vez que la insulina se une al receptor, las subunidades β catalizan la autofosforilación del receptor, activando las subunidades β para reclutar y fosforilar sustratos del receptor de insulina (IRS) 1-4, así como otros sustratos que

participan en diversas vías de señalización (Guo, 2014). Una de las vías más importantes es la vía Ras->Proteína cinasa activada por mitógenos (Ras-> MAPK), que regula el efecto de la insulina sobre la división y el crecimiento celular (Guo, 2014). Sin embargo, la vía regulada por la fosfoinositol 3 cinasa (PI3K), la cual al ser activada genera fosfatidil inositol (3,4,5)-trifosfato (PIP₃), regula los efectos metabólicos de la insulina (Guo, 2014). El PIP₃ activa la proteína cinasa 1 dependiente de 3-fosfoinosítido 1 (PDK1), la cual fosforila y activa las proteínas cinasa B (Akt) (Guo, 2014). La activación de Akt produce efectos diversos regulando distintas proteínas. Entre ellas se encuentra la proteína sustrato de Akt de 160 kDa (AS160), la cual regula la translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT4) (Guo, 2014). La Akt promueve la síntesis de glucógeno a través de la fosforilación e inhibición de la glucógeno sintasa cinasa 3β (Gsk3b), cinasa que a su vez inhibe la glucógeno sintasa (GS) (Guo, 2014). La Akt también regula la expresión de genes relacionados con el metabolismo y la supervivencia mediante factores de transcripción como Forkhead Box O1 (FOXO1) y de la proteína de unión al elemento regulador del estero1 1c (SREBP1c) (Guo, 2014). FOXO1, regulada de manera negativa por Akt, promueve la expresión de proteínas relacionadas con la gluconeogénesis, como la fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK) y la glucosa 6 fosfatasa (G6Pasa) en el hígado (Guo, 2014; Schmeltz y Metzger, 2006). Asimismo, la insulina promueve la síntesis de ácidos grasos en el hígado e inhibe la lipólisis de triacilgliceroles almacenados (Schmeltz y Metzger, 2006).

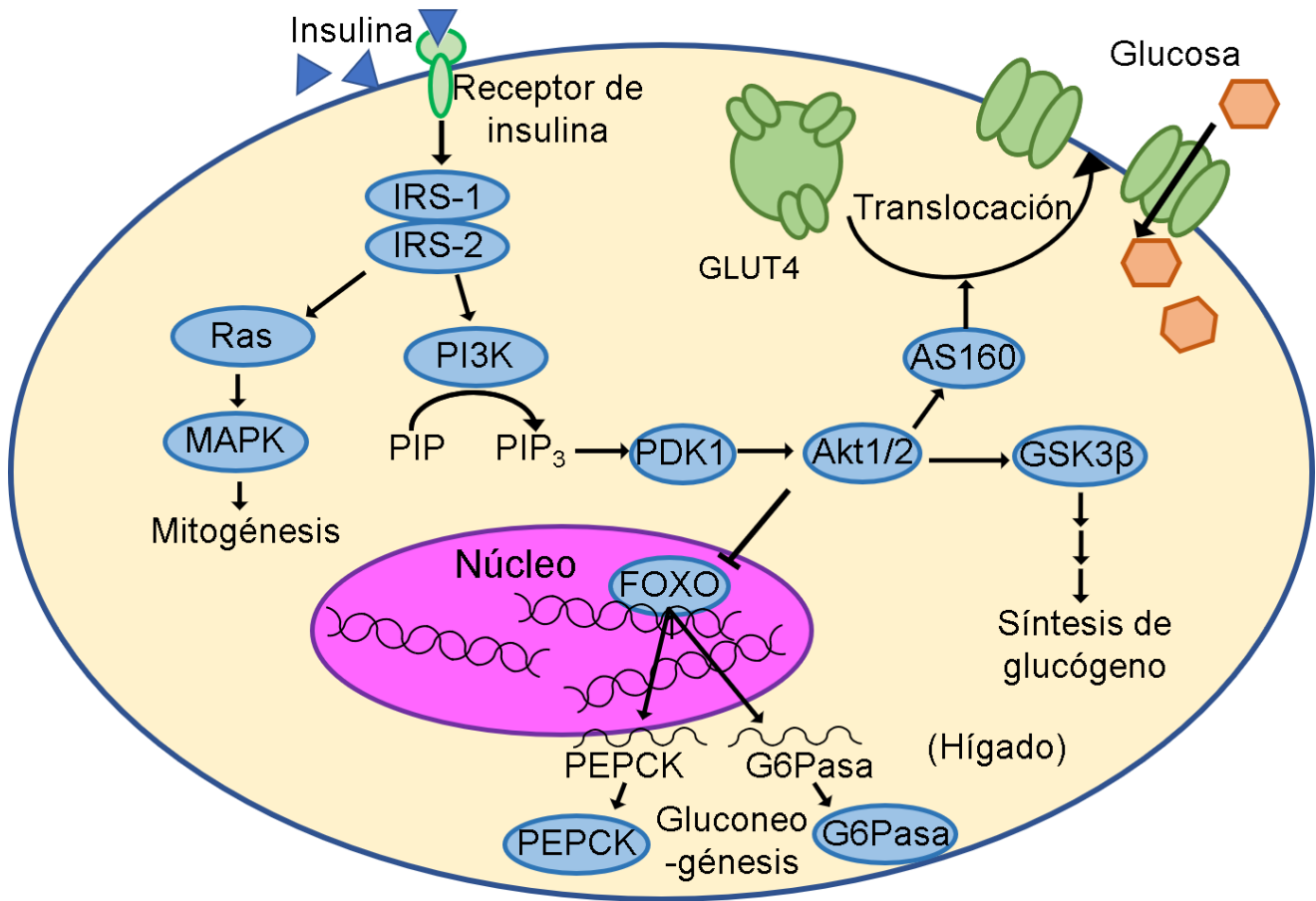


Figura 3. Acción de la insulina en tejidos periféricos. Imagen modificada de Sperling *et al.* (2014) y de Guo (2014). IRS-1: sustrato del receptor de insulina 1; IRS-2: sustrato del receptor de insulina 2; PI3K: fosfoinositol 3 cinasa; PIP: fosfatidilinositol; PIP₃: fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato; PDK1: proteína cinasa 1 dependiente de 3-fosfoinosítido 1; Akt: proteína cinasa B; AS160: sustrato de Akt de 160 kDa; GLUT4: transportador de glucosa 4; GSK3β: glucógeno sintasa cinasa 3β; GS: Glucógeno sintasa; FOXO1: Forkhead Box O1; PEPCK: fosfoenolpiruvato carboxicinasas; G6Pasa: glucosa 6 fosfatasa.

1.2 Patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2

Aún no se han discernido totalmente los mecanismos por los que se desarrolla la DMT2, pero se considera que hay dos principales mecanismos: 1) disminución en la función de las células-β pancreáticas, reduciendo la secreción de insulina e inhibiendo la adecuada supresión de la secreción de glucagón, y 2) disminución en las respuestas de los tejidos periféricos hacia los efectos de la insulina (Spellman, 2010). En la DMT2, a diferencia de la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), el siguiente tipo de diabetes mellitus más común, no se observa una autoinmunidad contra las células-β pancreáticas, y el desarrollo de la cetosis es un evento

poco común, generalmente producido por estrés severo o con algunas otras enfermedades (Schmeltz y Metzger, 2006; Sperling *et al.*, 2014).

La patogénesis de la DMT2 tiene una naturaleza progresiva, que inicia con una resistencia a la acción de la insulina en el tejido periférico, produciendo hiperglicemia (Nyenwe *et al.*, 2011; Spellman, 2010). La resistencia a la insulina resulta de una actividad reducida del receptor de insulina, o de la cascada de señalización, lo cual impide la acción de la insulina (Schmeltz y Metzger, 2006). En el músculo, la resistencia a la insulina disminuye el transporte de glucosa, y disminuye la gluconeogénesis, contribuyendo a la hiperglicemia posprandial (Schmeltz y Metzger, 2006). En el hígado, la resistencia impide la supresión de la producción de glucosa. En tejido adiposo, la resistencia disminuye la inhibición de la lipólisis, provocando un aumento en las concentraciones de ácidos grasos libres en plasma (Schmeltz y Metzger, 2006). La resistencia o sensibilidad a la insulina puede medirse mediante el clamp hiperinsulinémico euglicémico, el cual es el estándar de oro para medir la sensibilidad a la insulina (Gutch *et al.*, 2015). Sin embargo, la sensibilidad a la insulina se cuantifica más comúnmente mediante índices, los cuales se resumen en la Tabla 1. Los índices pueden ser de uso clínico, como el modelo de determinación de la homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR), el índice QUIKI y Matsuda; mientras que otros índices se usan con propósitos epidemiológicos o de investigación, como es el caso de los índices Gutt, Belfiore o el índice de sensibilidad a la insulina hepática (ISI-HOMA) (Gutch *et al.*, 2015).

Tabla 1. Índices de sensibilidad/resistencia a la insulina (Borrás, 2008; Gutch *et al.*, 2015; Ucak *et al.*, 2012)

Índice	Fórmula	Niveles normales	Observaciones
HOMA-IR	$(I_A * G_A) / 22.5$	<2.5	No invasivo y simple, predice la resistencia hepática a la insulina
ISI-HOMA	$(22.5 * 18) / (I_A * G_A)$	-	Refleja la producción basal de glucosa en el hígado
QUICKI	$1 / [\log(I_A) + \log(G_A)]$	0.382 para no obesos	No invasivo y preciso, pero el rango debe establecerse en cada laboratorio por alta variación interlaboratorio. Niveles normales de 0.304 para individuos con diabetes
Matsuda	$10,000 / \sqrt{(I_A * G_A) * (xG * xl)}$	>4.3	Representa la sensibilidad hepática y periférica a la insulina; pero la correlación es pobre en pacientes con DMT2 establecida

McAuley	$e^{(2.63-0.28\ln(I_A)-0.31\ln(TG_A))}$	<5.8	La combinación de los niveles de insulina y triacilgliceroles son la mejor predicción de resistencia a la insulina
Gutt	$75,000 + (G_0 - G_{120}) * 0.19 * peso$ $120 * \left[\frac{G_0 - G_{120}}{2} \right] * \log_{10} \left[\frac{I_0 - I_{120}}{2} \right]$	>45	Buen predictor del comienzo de la DMT2
Belfiore	$2/[(xG*xI)/c+1]$ c=xG*xI en individuos sanos	<1.27	Se requieren muestras de sangre a los 0, 60 y 120 minutos
I _A = Insulina en ayuno (mUI/L); G _A = Glucosa en ayuno (mmol/L); G _a = Glucosa en ayuno (mg/dL); TG _A = Triacilgliceroles en ayuno (mM); xG = promedio de glucosa durante PTOG (mg/dL); xI = promedio de insulina durante PTOG (mUI/L); UI = Unidades internacionales; PTOG = Prueba de tolerancia oral a la glucosa			

La hiperglicemia producida por la resistencia a la insulina en tejidos estimula la actividad de las células-β pancreáticas, produciendo generalmente un aumento en los niveles de insulina para compensar la resistencia a la insulina y mantener la normoglicemia (Nyenwe *et al.*, 2011; Schmeltz y Metzger, 2006). Este estado inicial se manifiesta como una tolerancia a la glucosa alterada o prediabetes, la cual se manifiesta como una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) con resultados elevados, de 140 a 199 mg/dL, niveles elevados pero no como en pacientes con DMT2 (Nyenwe *et al.*, 2011). Sin embargo, la progresión de la prediabetes a la DMT2 puede tardar de 9 a 12 años a menos que se reduzca el riesgo con modificaciones al estilo de vida u otras terapias (Nyenwe *et al.*, 2011). La progresión a la DMT2 es causada por una pérdida de la función de las células-β, cuyo deterioro temprano se observa como una primera fase de secreción de insulina disminuida al administrarse una dosis de glucosa (Schmeltz y Metzger, 2006). Posteriormente, la función de las células-β se deteriora de manera progresiva por causa de la gluco y lipotoxicidad, y disminuye la secreción de insulina basal, así como la secreción de la insulina en la segunda fase (Nyenwe *et al.*, 2011; Schmeltz y Metzger, 2006). Esta secreción de insulina disminuida es la razón por la que la diabetes mellitus se ha considerado como un estado de permanente falta de insulina que resulta en un estado “en ayuno” exagerado (Sperling *et al.*, 2014). El continuo deterioro de las células-β puede llegar a desembocar en un estado de total dependencia a la insulina (Schmeltz y Metzger, 2006). Para estimar la función secretora de las células-β se utiliza el índice HOMA-β, el cual se calcula con la fórmula: $HOMA-\beta = (20 \cdot I_A) / (G_A - 3.5)$, donde I_A = insulina en ayuno (mUI/L); y G_A = glucosa en ayuno (mM) (Reaven, 2009).

La progresión de la DMT2 puede observarse al graficar la función de las células- β contra la sensibilidad a la insulina. En esta gráfica, esquematizada en la Figura 4, se presenta la relación hiperbólica de la sensibilidad a la insulina y de la función de las células- β , en donde el producto de ambas es una constante, el “índice de disposición”, que disminuye al progresar un individuo de un estado normal a prediabetes y a DMT2 (Retnakaran *et al.*, 2008). En un sujeto sano con tolerancia a la glucosa normal, un incremento en la resistencia a la insulina (o disminución en sensibilidad) resulta en un aumento en la secreción de insulina producto de un aumento en la función de células- β , y se mantiene una tolerancia normal a la glucosa (Sperling *et al.*, 2014). Si la capacidad de secreción de insulina se encuentra comprometida, un aumento en la resistencia a la insulina resulta en la progresión hacia la tolerancia a la glucosa impedida, debido a que las células- β no pueden compensar la resistencia con un aumento en su función y por lo tanto el individuo entra en una fase de tolerancia a la glucosa alterada (prediabetes), o DMT2 dependiendo del grado de disfunción de las células- β (Sperling *et al.*, 2014).

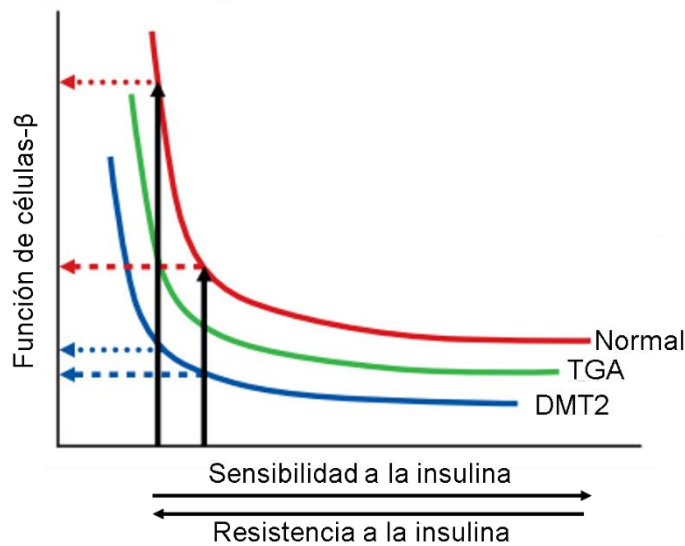


Figura 4. Balance secreción de insulina-sensibilidad a la insulina. El aumento en la resistencia a la insulina se compensa por un aumento en la función secretora de las células- β . Si la producción de insulina no compensa la resistencia en tejidos, se observa una progresión a un estado de tolerancia a la glucosa alterada y posteriormente a diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), en donde una mayor resistencia a la insulina no logra producir un aumento recíproco de secreción de la insulina. Imagen traducida y modificada de Sperling *et al.* (2014). TGA: Tolerancia a la glucosa alterada.

1.2.1 Factores de riesgo

La DMT2 tiene varios factores de riesgo, siendo uno de los principales la obesidad, al presentarse un 90% de obesidad entre los pacientes con DMT2 (Sperling *et al.*, 2014). Además, la DMT2 tiene una fuerte predisposición genética, observándose el desarrollo de la DMT2 en dos gemelos monocigóticos en el 90% de los casos, aunque la influencia de factores ambientales como la obesidad o la actividad física siguen representando un alto riesgo para desarrollar DMT2 (Schmeltz y Metzger, 2006). Asimismo, ciertos polimorfismos se han asociado a una secreción y sensibilidad a la insulina disminuidas y por lo tanto alteran el riesgo de desarrollar DMT2 (Frayling, 2007). Ejemplos de estos polimorfismos incluyen el gen KCNJ11 que codifica para la subunidad Kir 6.2 del canal K_{ATP} ; y Receptor activado por proliferadores de peroxisoma (PPARG), el cual codifica para el receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma PPAR- γ (Schmeltz y Metzger, 2006). Otras regiones del genoma humano se han asociado con un mayor riesgo de DMT2, siendo uno de los principales el gen asociado a la grasa corporal y obesidad (FTO) (Frayling, 2007).

Otros factores de riesgo incluyen la mayor edad, inactividad física, pertenecer a ciertas poblaciones étnicas, consumo de tabaco, historia familiar de DMT2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, niveles de colesterol de alta densidad (HDL) bajos, niveles elevados de triacilgliceroles, diabetes gestacional previa, y tolerancia alterada a la glucosa (prediabetes) (Gutch *et al.*, 2015; Schmeltz y Metzger, 2006).

1.3 Epidemiología

Un estudio reciente que analizó 751 estudios basados en poblaciones a nivel mundial estimó la población con diabetes a nivel mundial en 422 millones de personas en 2014, de las cuales el 85-95% presentarían DMT2 (NCD, 2016; Zheng *et al.*, 2018). A nivel mundial, la mayor prevalencia, ajustada a edad, se encontró en Polinesia y Micronesia, mientras la menor prevalencia se presentó en el noroeste de Europa (NCD, 2016). Esto demostró una mayor prevalencia y número total de adultos con DMT2 en zonas de bajo y mediano ingreso en comparación con los países de ingresos altos (NCD, 2016). Este informe identificó a China, India y Estados Unidos como los países con mayor número de pacientes con DMT2, y ubicó a México en el puesto 10 de número de pacientes con DMT2 con 8.6 millones de pacientes (NCD, 2016). Esta gran prevalencia en la población ha contribuido de manera directa a una

mayor mortalidad, identificándose la diabetes como la novena causa de reducción de la esperanza de vida en 2013, produciendo 3.96 millones de muertes en adultos mayores de 20 años o 6.8% de la mortalidad a nivel mundial (Zheng *et al.*, 2018). Además, se considera que alrededor del 45.8% de los casos de diabetes en el mundo se encuentran sin diagnosticar, al desarrollarse la diabetes comúnmente años antes que se haga el diagnóstico (Zheng *et al.*, 2018).

En México, se ha descrito una prevalencia relativamente alta pero variable dependiendo del estudio. Aguilar-Salinas *et al.* (2002) describieron una prevalencia de la DMT2 del 7.0%, con un 14% de la población con DMT2 siendo menor de 40 años en su población evaluada (n=14,069) (Aguilar-Salinas *et al.*, 2002). Posteriormente, Aguilar salinas *et al.* (2003) reportó una prevalencia de la DMT2 del 8.18% en una población representativa de México (n=42,886), de los cuales el 80% habían sido previamente diagnosticados (Aguilar-Salinas *et al.*, 2003). Similar a lo reportado por el estudio anterior, la prevalencia de DMT2 entre las personas menores de 40 años fue del 13% (Aguilar-Salinas *et al.*, 2003). La Encuesta Nacional de Salud del 2000, que estudió una población representativa de México (n=45,294), informó de una prevalencia de la DMT2 del 7.5%, con un ligero aumento en la prevalencia en zonas urbanas. Asimismo, se reportaron asociaciones entre la DMT2 con la edad, historia familiar de DMT2 y microalbuminuria previa (Olaiz-Fernández *et al.*, 2007). Un estudio más reciente de tipo probabilístico, realizado en 2010 en una población representativa de México (n=45,446), presentó una prevalencia mayor de la DMT2 que la determinada anteriormente en estudios transversales, o la estimación de la NCD: del 14.42%, de los cuales el 7.34% habían sido previamente diagnosticados y el 7.07% se diagnosticaron en el momento (Villalpando *et al.*, 2010). Villalpando *et al.* (2010), encontró que el 11.8% de los sujetos con DMT2 eran menores de 40 años (Villalpando *et al.*, 2010). Además, de los sujetos con DMT2 solamente el 5.3% mostraba un buen manejo de la diabetes, evaluado como niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) menores al 7% (Villalpando *et al.*, 2010). Los resultados en la población mexicana demuestran una prevalencia de la DMT2 alarmantemente alta, y una mayoría de pacientes con DMT2 que no muestran un buen manejo de la enfermedad (Villalpando *et al.*, 2010).

1.4 Diagnóstico

El diagnóstico de la DMT2, de acuerdo con los criterios establecidos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), se realiza con base en los niveles de glucosa en plasma, con la prueba de tolerancia a la glucosa, o con los niveles de HbA1c. Para confirmar el diagnóstico se realiza una segunda prueba, que puede ser la misma prueba en una muestra distinta o una prueba diferente en la misma u otra muestra. Los criterios de diagnóstico son (Association, 2020; Nyenwe *et al.*, 2011; Schmeltz y Metzger, 2006):

1. Glucosa en plasma mayor a 126 mg/dL (7.0 mM) después de 8 horas de ayuno.
2. Niveles de glucosa posprandial mayor a 200 mg/dL (11.1 mM) durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), administrando de manera oral una solución de glucosa con 75 gramos de azúcar.
3. Niveles de HbA1c mayores a 6.5% (48 mM/mol). La HbA1c es de especial utilidad, ya que proporciona una estimación de los niveles de glucosa promedio durante los 3 meses anteriores a la prueba, y se ha reportado que sus niveles se correlacionan con complicaciones a largo plazo.
4. Niveles de glucosa mayor a 200 mg/dL (11.1 mM) tomada en un tiempo al azar en pacientes con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis glicémica. Entre estos síntomas se encuentra la poliuria, la polidipsia, la pérdida de peso, la visión borrosa y en ocasiones la polifagia.

Aunque en general las pruebas de glucosa en plasma, prueba de tolerancia a la glucosa y niveles de HbA1c son apropiados para el cribado (“screening”) de la DMT2, la eficacia de la prevención primaria de la DMT2 es mayor en individuos con pruebas de tolerancia a la glucosa alterada en comparación con individuos con niveles elevados de glucosa en ayuno o de HbA1c. Los criterios para realizar pruebas diagnósticas en sujetos asintomáticos se listan a continuación:

1. Individuos con sobrepeso u obesidad ($BM > 25 \text{ kg/m}^2$) con uno o más factores de riesgo:
 - a. Historia familiar de diabetes.
 - b. Pertenecer a poblaciones étnicas de alto riesgo.
 - c. Historia de enfermedades cardiovasculares.
 - d. Hipertensión ($>140/90 \text{ mmHg}$) o en tratamiento.

- e. Niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL) disminuidos (<35 mg/dL) o niveles aumentados de triacilgliceroles (>250 mg/dL).
 - f. Mujeres con síndrome de ovario poliquístico.
 - g. Inactividad física.
 - h. Condiciones asociadas con la resistencia a la insulina, como acantosis nigricans.
2. Pacientes con prediabetes, los cuales deben realizarse pruebas diagnósticas cada año.
 3. Mujeres previamente diagnosticadas con diabetes gestacional deben realizarse pruebas diagnósticas cada 3 años.
 4. Individuos mayores a 45 años de edad.

Asimismo, los criterios anteriores pueden utilizarse para el cribado de la prediabetes, la cual es una condición en donde los individuos tienen niveles de glucosa mayores a los normales, pero sin considerarse dentro de los criterios de la DMT2. Ésta es una condición que incrementa el riesgo de DMT2 y enfermedades cardiovasculares, y está especialmente asociada con la obesidad o dislipidemias (Association, 2020). Los criterios para diagnosticar la prediabetes son (Association, 2020):

1. Glucosa en plasma entre 100 y 125 mg/dL (5.6 – 6.9 mM) después de 8 horas de ayuno.
2. Niveles de glucosa posprandial entre 140 y 199 mg/dL (7.8-11.0 mM) durante la prueba de tolerancia a la glucosa.
3. Niveles de HbA1c entre 5.7 y 6.4% (39-47 mM/mol).

2. Homeostasis del ion magnesio (Mg²⁺)

La homeostasis del magnesio (Mg) es mantenida principalmente por el intestino, el hueso y los riñones (Gröber *et al.*, 2015), como se observa en la Figura 5. El contenido de magnesio promedio en el cuerpo adulto es de alrededor de 1000 mmol o 24 gramos, distribuidos de manera desigual en los diversos tejidos (Al Alawiet *et al.*, 2018; Jahnen-Dechent y Ketteler, 2012). La dieta es la principal fuente de magnesio, siendo la cantidad recomendada para estadounidenses 420 mg de magnesio para hombres y 320 mg para mujeres diariamente en la dieta (USDA, 2015). Alimentos con altos niveles de magnesio incluyen chícharos, frijol, espinacas, nueces, legumbres, cereales de grano entero, vegetales de hoja y semillas (Glasdam *et al.*, 2016; Yee, 2018). Sin embargo, el procesamiento de la comida, e incluso hervirla, puede disminuir el contenido del magnesio hasta en un 85% (Kostov y Halacheva, 2018). Asimismo, se ha visto que el consumo de dietas de estilo occidental son deficientes en magnesio, conteniendo apenas el 30-50% del mínimo recomendado, e incluso ciertos alimentos altos en proteína, grasas, fósforo, calcio y alcohol pueden disminuir la absorción del magnesio en el intestino (Glasdam *et al.*, 2016; Kostov y Halacheva, 2018). Esta dieta, combinada con la gradual disminución del contenido de magnesio en frutas y vegetales durante los últimos 60 años, podría explicar la alta prevalencia de la deficiencia de magnesio en ciertas poblaciones (de Baaij *et al.*, 2015; Guo *et al.*, 2016). La siguiente fuente de magnesio es el agua, la cual puede proveer hasta el 30% de la cantidad diaria recomendada (Kostov y Halacheva, 2018).

En una ingesta normal de 370 mg, sólo entre el 30 y 50% es absorbido, principalmente por el intestino delgado, aunque parte también por el intestino grueso (de Baaij *et al.*, 2015; Institute of Medicine of the National Academies, 1997; Ismail e Ismail, 2016). La mayor parte es absorbido por un mecanismo paracelular pasivo dependiente de un gradiente electroquímico (de Baaij *et al.*, 2015; Gröber *et al.*, 2015). Una menor cantidad es absorbida en el intestino grueso de manera transcelular mediado por los canales receptores de catión de potencial transitorio 6 y 7 (TRPM6 y TRPM7), también implicados en la absorción de calcio (de Baaij *et al.*, 2015; Gröber *et al.*, 2015). Cabe señalar que la absorción fraccional no es estática, ya que una ingesta alta de magnesio será absorbida en menor proporción que el magnesio de una ingesta baja, variando entre un 11 y 80% de la ingesta total (de Baaij *et al.*, 2015; Institute of Medicine of the National Academies, 1997; Ismail e Ismail, 2016).

Adicionalmente, el estatus de magnesio en el cuerpo puede influenciar la proporción de magnesio absorbido (Al Alawi *et al.*, 2018). El magnesio no absorbido es eliminado en las heces (Gröber *et al.*, 2015).

Otro mecanismo de regulación es la reabsorción renal. En los riñones, alrededor de 2.4 g de Mg^{2+} son filtrados por los glomérulos cada día, de los cuales la mayor parte se reabsorbe y sólo alrededor de 100 mg son excretados en la orina (de Baaij *et al.*, 2015). La reabsorción del ion ocurre principalmente mediante un mecanismo paracelular en la rama ascendente de Henle (65-75%) (Al Alawi *et al.*, 2018; Vormann, 2016). La reabsorción ocurre en menor medida mediante un mecanismo paracelular en el túbulo contorneado proximal (5-15%) y mediante un mecanismo activo transcelular en el túbulo contorneado distal (5-10%) (Al Alawi *et al.*, 2018; Curry y Yu, 2018; Vormann, 2016). Este proceso también puede ser influido por ciertas hormonas: la aldosterona incrementa la excreción de Mg^{2+} , y la hormona paratiroidea la disminuye (de Baaij *et al.*, 2015).

Del magnesio total en el cuerpo, alrededor del 65% se encuentra en los huesos y dientes, 34% es intracelular, y menos del 1% está presente en fluidos extracelulares, incluyendo un 0.3% en el suero (Glasdam *et al.*, 2016; Laires, Monteiro, y Bicho, 2004). Un tercio del magnesio en el hueso se encuentra en la parte superficial de estos, lo cual le permite intercambiarse relativamente rápido con el Mg^{2+} del suero. Esta capacidad convierte al hueso en el reservorio más importante del cuerpo, y un amortiguador para mantener la concentración extracelular del magnesio, al liberar Mg^{2+} cuando las concentraciones en suero son bajas, y absorbiendo Mg^{2+} del suero incorporándolo al hueso (Institute of Medicine of the National Academies, 1997; Muñoz-Castañeda *et al.*, 2018; Noronha y Matuschak, 2002). El Mg^{2+} intracelular se mantiene a niveles prácticamente constantes, entre 10 y 30 mM, pero al estar la mayoría unido a ribosomas, nucleótidos y ATP, la concentración de Mg^{2+} libre intracelular es de entre 0.5 y 1.2 mM (de Baaij *et al.*, 2015). El Mg^{2+} que se encuentra en suero existe como tres especies. La primera es el Mg^{2+} libre ionizado (59-72%), el cual es también la forma metabólicamente activa; la segunda es el magnesio unido a proteínas (23-31%), y la tercera es el magnesio que forma complejos con citrato o fosfato (5-11%) (Glasdam *et al.*, 2016). Como es posible observar en la mínima cantidad de Mg^{2+} en suero, sus niveles no reflejan el contenido de Mg^{2+} total en el cuerpo, ya que niveles normales en suero pueden coexistir con una severa deficiencia de magnesio en hueso o tejido y viceversa (Glasdam *et al.*, 2016; Uwitonze y Razzaque, 2018).

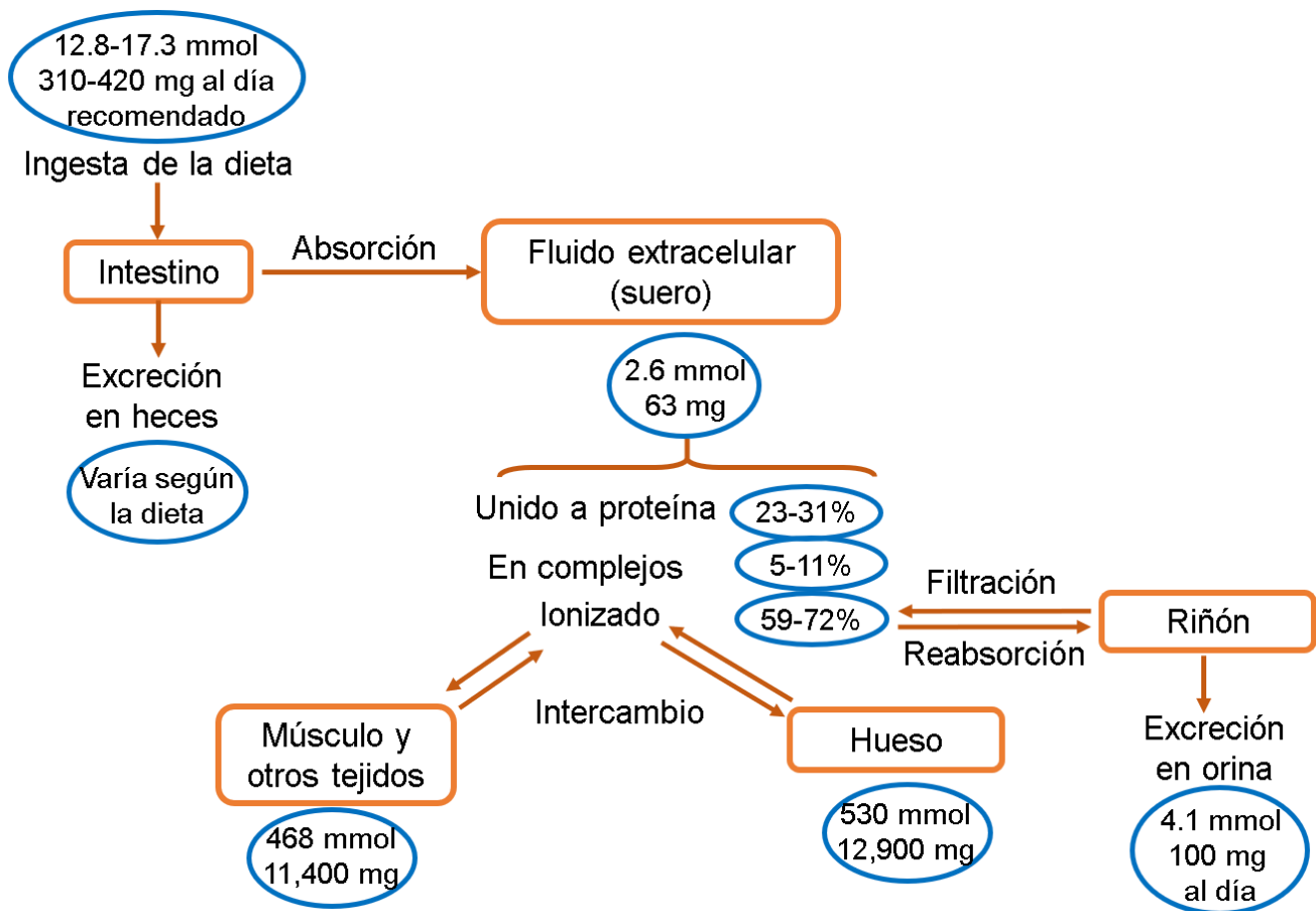


Figura 5. Homeostasis de magnesio en el cuerpo humano. La dieta es la principal fuente de magnesio, el cual es absorbido principalmente en el intestino delgado, excretándose en heces lo no absorbido. En el suero, hay presentes aproximadamente 63 mg de magnesio, que se encuentra en su mayoría ionizado (Mg^{2+}), mientras el resto está unido a proteínas o formando complejo con citrato o fosfato. El Mg^{2+} en suero puede intercambiarse con el hueso, principal reservorio en el cuerpo; así como con los demás tejidos. El Mg^{2+} en suero también es filtrado por el riñón, reabsorbiéndose la mayor parte y excretándose alrededor de 100 mg al día. Imagen traducida y modificada de Baaij *et al.* (2015).

2.1 Evaluación del estado fisiológico del magnesio

La evaluación del estado del magnesio en el cuerpo es problemática, al estar la mayor parte del magnesio concentrado en el hueso, y dentro de las células (Gröber *et al.*, 2015). Además, el cuerpo reacciona para mantener la homeostasis de magnesio, liberando Mg^{2+} de los huesos hacia el suero de ser necesario (Institute of Medicine of the National Academies, 1997). Aún así, el método más usado para evaluar los niveles de magnesio es su concentración en suero, los cuales pueden ser de utilidad para diagnosticar una deficiencia severa del

magnesio (Arnaud, 2008; Elin, 2010). De todas las posibles evaluaciones, el test de retención de magnesio es el más confiable, pero está limitado y no es posible realizarlo en ciertos pacientes (Arnaud, 2008). Se han propuesto otros diversos métodos para evaluar el estatus del magnesio, aunque de igual manera presentan ciertas desventajas. A continuación se presentan las evaluaciones más comunes:

- Magnesio total en suero. Rango normal: 0.70-1.0 mmol/L (Al Alawi *et al.*, 2018). Es el método preferido para evaluar el estatus de magnesio, gracias a su relativa simplicidad y disponibilidad en laboratorios clínicos (Elin, 2010). Los métodos más utilizados para evaluar el magnesio total son la espectrometría de absorción atómica, y con indicadores complexométricos (xydilyl-azul y calmagita) (Ford, 1999; Joosten *et al.*, 2013; Khan *et al.*, 2010), existiendo también métodos enzimáticos (Akter *et al.*, 2018). Sin embargo, ha sido observado que los niveles en suero sólo se correlacionan con fluido intestinal y hueso, y cambios en las concentraciones de proteínas en suero pueden afectar la concentración total de magnesio, sin necesariamente afectar a la fracción ionizada libre, ni alterar el contenido en el cuerpo (Elin, 2010; Swaminathan, 2003). Además, los puntos de corte pueden excluir a la mitad de los pacientes con deficiencia de magnesio real: el punto de corte de 0.8 mmol/L excluye al 10% de pacientes con deficiencia de magnesio; el de 0.75 mmol/L al 50%, y 0.70 mmol/L al 90% (Liebscher y Liebscher, 2004). Así, la evaluación de las concentraciones en suero son un mal predictor de las concentraciones de magnesio intracelulares, o con el estatus general de magnesio en el cuerpo, pues en el caso de deficiencia crónica latente, es probable que un individuo tenga concentraciones normales en suero, y visceversa (Elin, 2010). Otro problema de este tipo de evaluación es que los eritrocitos tienen una concentración más alta de magnesio que el suero, por lo que la hemólisis puede invalidar los resultados (de Baaij *et al.*, 2015). La medición se puede realizar también en plasma, aunque tiene el problema adicional de que ciertos aditivos, como los anticoagulantes, pueden estar contaminados con magnesio (Touyz, 2004).
- Magnesio ionizado en suero. Rango normal: 0.54-0.67 mmol/L (Swaminathan, 2003). En el suero, aproximadamente el 65% del magnesio se encuentra como la especie ionizada Mg^{2+} la cual es la activa fisiológicamente (Glasdam *et al.*, 2016). Este parámetro se considera más preciso, especialmente en pacientes en cuidados intensivos o en hemodiálisis, en donde el Mg^{2+} ionizado es mejor predictor de la evolución clínica del

paciente que el magnesio total en suero (Del Giorno *et al.*, 2018; Velissaris *et al.*, 2015). La medición puede realizarse con una variedad de métodos, pero las principales son por sondas de fluorescencia y electrodos ion-selectivos, y a veces resonancia magnética nuclear (RMN) (Jahnen-Dechent y Ketteler, 2012; Resnick *et al.*, 1993).

- Excreción urinaria en 24 horas. Rango normal: 3.0-5.0 mmol (73-121 mg)/ 24 horas (Ismail e Ismail, 2016; Swaminathan, 2003). Es utilizada para determinar si la excreción de magnesio por los riñones es normal. Una alta cantidad de magnesio excretado, combinado con bajos niveles en suero, es indicativa de pérdidas de magnesio en el tracto renal. Por otra parte, una menor cantidad excretada (<0.5 mmol/24 horas) es indicativa de deficiencia de magnesio, y puede distinguir entre ingesta inadecuada o mala absorción de magnesio si se conoce la dieta del individuo (Al Alawi *et al.*, 2018; Ismail e Ismail, 2016; Swaminathan, 2003). Su utilidad, sin embargo, es limitada ya que el alcohol o ciertos medicamentos pueden influir en la cantidad de magnesio excretado (Laires, Monteiro, *et al.*, 2004). Por ejemplo, ciertos fármacos pueden aumentar la excreción de magnesio, incluyendo diuréticos de asa, ciertos antibióticos, inmunosupresores y fármacos para el tratamiento de cáncer (Al Alawi *et al.*, 2018).
- Mg en dieta. Ingesta diaria recomendada: 400-420 mg; y 310-320 mg para hombres y mujeres mayores de 18 años respectivamente (USDA, 2015). Al contrario de la excreción urinaria, este método se centra en el consumo del magnesio en la dieta, pero generalmente no se acompaña de otros métodos para evaluar el magnesio en el cuerpo. Generalmente se realiza con cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos para después calcular el consumo de magnesio ingerido (Hruby *et al.*, 2017; Tao *et al.*, 2016).
- Examen de retención de magnesio (MLT). Retención normal: >25 mmol/24 horas (Ismail e Ismail, 2016). Este examen tiene una correlación significativa ($r=0.992$) con el contenido de magnesio en hueso, y es considerado el estándar de oro para evaluar el estado de magnesio en el cuerpo (Elin, 2010). El examen inicia con una infusión intravenosa de 30 mmol de magnesio elemental en 500 mL de dextrosa 5% por un periodo de 8-12 horas. Durante un periodo de 24 horas, iniciando al mismo tiempo que la infusión, se recolecta la orina del paciente. Si el contenido de magnesio es normal, el individuo no retendrá una cantidad significativa del magnesio administrado, pero si hay poca excreción urinaria, ésta es indicativa de deficiencia de magnesio (Ismail e Ismail, 2016). A pesar de ser el mejor examen para evaluar el estado de magnesio, no puede

ser realizado en pacientes con funciones alteradas del riñón o intestino ya que pueden ocurrir falsos positivos de deficiencia debido a la diarrea y la malabsorción, y falsos negativos debido a una pérdida renal de magnesio (Arnaud, 2008; Reddi, 2017).

- Magnesio en eritrocito. Rango normal: 1.65-2.65 mmol/L (Jahnen-Dechent y Ketteler, 2012). Es un método poco utilizado, pero útil como indicador temprano de deficiencia de magnesio, ya que dietas bajas en magnesio disminuyen el contenido de Mg^{2+} en eritrocitos después de algunas semanas (Arnaud, 2008). Sin embargo, los niveles en eritrocitos no siempre se correlacionan bien con los niveles de magnesio total suero o con el estatus de magnesio total en el cuerpo (Jahnen-Dechent y Ketteler, 2012; Ulger *et al.*, 2010), aunque el magnesio ionizado en eritrocitos presenta una buena correlación con el magnesio ionizado en suero (Resnick *et al.*, 1993). Generalmente se encuentra en un ratio de 2.8 con respecto a los niveles del suero (Gröber *et al.*, 2015). Las concentraciones pueden determinarse mediante RMN o, más comúnmente, con espectrometría de absorción atómica (Deuster *et al.*, 1987; Jahnen-Dechent y Ketteler, 2012).
- Magnesio en leucocitos. Este método tiene la ventaja de mostrar una proporción similar al magnesio presente en músculo esquelético y cardiaco, pero se ha visto que no se correlaciona con los niveles en suero o en eritrocitos (Arnaud, 2008; Institute of Medicine of the National Academies, 1997). Puede realizarse tanto la medición del magnesio total como de la especie ionizada Mg^{2+} , para lo cual se utilizan espectrometría de absorción atómica y sondas de fluorescencia respectivamente (Institute of Medicine of the National Academies, 1997; Meyer *et al.*, 2000).
- Magnesio en plaquetas. Este método es muy poco utilizado, pero se ha considerado que es un método más rápido y económico que otros métodos como la RMN (Corica *et al.*, 1997). Para su evaluación se han utilizado la espectrometría de absorción atómica y la espectroscopía de fluorescencia (Corica *et al.*, 1997; Hwang *et al.*, 1993).
- Magnesio en tejido por biopsia. La medición de magnesio en los tejidos generalmente se centra en el músculo, al concentrar este tejido alrededor del 27% de todo el magnesio del cuerpo (Jahnen-Dechent y Ketteler, 2012). Sin embargo, y al igual que sucede con evaluaciones en tejidos como el hueso, hígado, o músculo cardiaco, el músculo esquelético sufre de la desventaja de necesitar una biopsia invasiva para poder realizar la evaluación (Arnaud, 2008). Por lo anterior, su uso se concentra principalmente en

experimentos con animales, aunque se ha mostrado como un buen marcador del estatus de magnesio en el cuerpo, y especialmente de las concentraciones en músculo cardiaco (Arnaud, 2008; Swaminathan, 2003). Generalmente el contenido de magnesio en la biopsia se evalúa por espectroscopía de absorción atómica (Møller Jensen *et al.*, 1991). Sin embargo, el uso de RMN de ^{31}P permite evaluar las concentraciones *in vivo* en tejidos, aunque su alto costo impide su amplia utilización (Arnaud, 2008).

2.2 Funciones biológicas

El Mg^{2+} es considerado esencial en varios procesos fisiológicos, al estar implicado en la bioenergética celular, la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, la integridad de la membrana, la conducción nerviosa, el desarrollo del hueso, la excitabilidad neuromuscular, secreción hormonal, entre muchos otros procesos (de Baaij *et al.*, 2015; Laires, Monteiro *et al.*, 2004; Mooren, 2015). Es el segundo catión más abundante en los compartimentos intracelulares y el cuarto en todo el cuerpo (Glasdam *et al.*, 2016). El Mg^{2+} es cofactor de cientos de enzimas, y está implicado en la bioenergética, al ser por ejemplo los quelatos de ATP y ADP con magnesio (ATP-Mg^{2+} y ADP-Mg^{2+}) los substratos con los que realmente trabajan las enzimas mitocondriales (Glasdam *et al.*, 2016; Gommers *et al.*, 2016; Institute of Medicine of the National Academies, 1997). Por ello, no es de sorprender que la homeostasis alterada de magnesio, sea su deficiencia o la hipermagnesemia, estén asociadas con un número considerable de estados patológicos (Al Alawi *et al.*, 2018; Laires, Monteiro *et al.*, 2004). A continuación, se presentan algunas de las funciones biológicas del Mg^{2+} :

1. El quelato ATP-Mg^{2+} es utilizado por todas las cinasas para transferir grupos fosfato, un proceso en el que se activan moléculas que pueden llevar a cabo funciones bioquímicas posteriores, incluyendo el 30% de las proteínas funcionales del cuerpo (Ismail e Ismail, 2016).
2. Tanto el Mg^{2+} como el ATP-Mg^{2+} son requeridos para la actividad de varias enzimas de la glicólisis, como la hexocinasa, fosfofructocinasa, aldolasa, fosfoglicerato cinasa, la piruvato cinasa, y probablemente la isocitrato deshidrogenasa (de Baaij *et al.*, 2015; Laires, Monteiro *et al.*, 2004).
3. El Mg^{2+} también está implicado en el metabolismo de lípidos y proteínas (Glasdam *et al.*, 2016).

4. El quelato ATP- Mg^{2+} juega un papel central en la homeostasis de los electrolitos, al requerirse para la activación de ATPasas, incluyendo las bombas Na^+/K^+ , Na^+/Ca^{2+} , Na^+/Mg^{2+} y Mg^{2+}/Ca^{2+} (Ismail e Ismail, 2016).
5. El Mg^{2+} ayuda a la formación del hueso, ayudando a la mineralización e indirectamente a través de la regulación de hormonas como la hormona paratiroidea y la vitamina D (Ismail e Ismail, 2016).
6. El Mg^{2+} puede estabilizar la membrana celular, reduciendo la fluidez y permeabilidad (Laires, Monteiro *et al.*, 2004).
7. El Mg^{2+} está implicado en la señalización intracelular, al regular el transporte de iones, y probablemente al tener un papel como segundo mensajero (de Baaij *et al.*, 2015).
8. En la célula, el Mg^{2+} puede alterar el flujo del Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico, y alterar la permeabilidad de la membrana mitocondrial a los protones, lo que altera la fosforilación oxidativa (Laires, Monteiro *et al.*, 2004).
9. El Mg^{2+} puede fungir como antagonista del calcio en el sistema nervioso, al competir por sitios de unión con el Ca^{2+} . Asimismo, se ha visto que bloquea receptores del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA), lo que le da un efecto anticonvulsivante (Al Alawi *et al.*, 2018).
10. El Mg^{2+} puede tener un papel en la proliferación de células, así como estimular la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y de proteínas (de Baaij *et al.*, 2015).
11. En el núcleo, el Mg^{2+} forma parte de la estructura terciaria del ácido ribonucleico (ARN) y del ADN, ayuda a proteger al ADN de radicales libres, y es cofactor de varias enzimas implicadas en mecanismos de reparación (de Baaij *et al.*, 2015).

Adicionalmente, el magnesio se utiliza para tratar ciertas enfermedades, como la preeclampsia, eclampsia y el Torsade de pointes, un tipo de arritmia. Adicionalmente, se ha propuesto su uso en la profilaxis o tratamiento adicional en algunos otros padecimientos como la migraña, el asma, infarto al miocardio, el estado epiléptico refractario o calambres musculares (de Baaij *et al.*, 2015; Swaminathan, 2003).

2.3 Hipermagnesemia

Los altos niveles de magnesio total en sangre, o hipermagnesemia, son comunes en la enfermedad renal crónica, aunque raros en la población general (Gröber *et al.*, 2015; Jahnen-Dechent y Ketteler, 2012). Por ser una condición relativamente rara, la mayor parte de lo que se conoce de la hipermagnesemia se ha recopilado de reportes de casos en pacientes con enfermedad renal, o por observaciones en el tratamiento de la eclampsia con sulfato de magnesio ($MgSO_4$) (Jahnen-Dechent y Ketteler, 2012). Las causas más comunes de hipermagnesemia son la administración excesiva de sales de, o fármacos con magnesio (DiNicolantonio *et al.*, 2018; Swaminathan, 2003). Los niveles séricos pueden aumentar con dosis normales de sales o fármacos cuando hay disfunción renal, pero ésta última puede también causar hipermagnesemia, especialmente cuando se presenta como enfermedad renal en etapa terminal, insuficiencia renal aguda o en el caso de diálisis regular (DiNicolantonio *et al.*, 2018; Swaminathan, 2003; Touyz, 2004). Otras causas incluyen la ingesta excesiva de antiácidos, catárticos e incluso ingesta excesiva de agua salada (Swaminathan, 2003).

2.4 Deficiencia de magnesio

Más común que la hipermagnesemia es la hipomagnesemia, los bajos niveles de magnesio en sangre. Ésta se diagnostica cuando el paciente tiene un nivel de magnesio en suero menor a 0.70-0.76 mmol/L, dependiendo del laboratorio, y está asociada a un aumento en los riesgos de padecer condiciones preclínicas y clínicas (Al Alawi *et al.*, 2018; Gröber *et al.*, 2015). La prevalencia de la hipomagnesemia es relativamente alta, siendo de entre 7-11% entre pacientes hospitalizados (Swaminathan, 2003). En México, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de 2006, la prevalencia de hipomagnesemia, con 0.75 mmol/L como punto de corte, fue de 31.0-36.3% de la población general (Mejía-Rodríguez *et al.*, 2013). Bertinato *et al.* (2017) determinaron que entre el 9.5 y 16.6% de los adultos en Canadá presentaban hipomagnesemia (<0.75 mmol/L) (Bertinato *et al.*, 2017).

2.4.1 Manifestaciones

Las manifestaciones de la hipomagnesemia descritas se encuentran condensadas en la Tabla 2, siendo la mayoría evidentes cuando los niveles de magnesio en suero son menores a 0.5 mmol/L (Swaminathan, 2003). Cabe resaltar que en ocasiones se utilizan los términos

hipomagnesemia y deficiencia de magnesio de manera intercambiable a pesar de no ser equivalentes (Swaminathan, 2003). Por lo anterior, se condensaron los signos y síntomas de ambos en una sola tabla. Los factores de riesgo más importantes asociados con la deficiencia de magnesio son la edad, la ingesta de alcohol y el uso de diuréticos (Guerrero-Romero y Rodríguez-Morán, 2005).

Tabla 2. Signos y síntomas de la hipomagnesemia y la deficiencia del magnesio (Al Alawi *et al.*, 2018; DiNicolantonio *et al.*, 2018; Gröber *et al.*, 2015; Johnson, 2001; Swaminathan, 2003; Vormann, 2016)

Aspecto	Manifestación
Electrolitos	Hipokalemia Hipocalcemia Retención de sodio Niveles de hormona paratiroidea (PTH) disminuidos y resistencia a PTH Resistencia a vitamina D
Cardiovascular	Arritmias atriales y ventriculares Hipertensión Torsade de pointes Anormalidades en electrocardiograma
Psiquiátrico	Agresión Ansiedad Letargo Confusión Depresión Psicosis Migraña Irritabilidad
Gastrointestinal	Pérdida de apetito Náusea Vómito Constipación
Neuromuscular	Signo de Chvostek Signo de Trousseau Calambres Hiperalgiesia Tetania (espasmos musculares involuntarios) Espasmo carpopedal Convulsiones Fasciculación Debilidad muscular Dismenorrea Temblores Movimientos distónicos (atetosis) Vértigo

	Nistagmus (movimiento involuntario del ojo)
Otros	Labor prematura en embarazo Eclampsia

2.4.2 Causas

Las causas más importantes de la deficiencia de magnesio son 5: la ingesta insuficiente en la dieta, menor absorción intestinal, un incremento en la pérdida renal de magnesio, influencia de fármacos, y causas genéticas (Guerrero-Romero y Rodríguez-Morán, 2005; Reddi, 2017). Éstas se resumen en la Tabla 3.

Como se había mencionado anteriormente, el contenido de magnesio en la dieta es generalmente menor al recomendado por la USDA, tanto por el contenido y procesamiento de la dieta como por la gradual disminución de magnesio en frutas y vegetales de manera histórica (de Baaij *et al.*, 2015; Guo *et al.*, 2016; Kostov y Halacheva, 2018). De considerar, son los resultados de que un porcentaje importante de la población no consume los niveles recomendados. Por ejemplo, un estudio del Departamento de Agricultura de Estados Unidos en 2005 reveló que el 48% de los estadounidenses consumía una menor cantidad de magnesio que lo recomendado (Moshfegh, Goldman, Ahuja, Rhodes, y LaComb, 2009). En España, Olza *et al.* (2017) estimaron que el 79% de la población no consumía ni el 80% de la cantidad de magnesio recomendada para españoles (Olza *et al.*, 2017). Otra causa común es la mala absorción del magnesio ingerido, la cual puede ser causada por una enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca, insuficiencia pancreática, alcoholismo, vómito y diarrea prolongadas (DiNicolantonio *et al.*, 2018). La hipomagnesemia también puede ocurrir después de un tiempo prolongado de ayuno, nutrición parenteral total, resección intestinal o aspiración nasogástrica prolongada (Al Alawi *et al.*, 2018).

En el riñón, cuatro grandes condiciones pueden ocurrir que pueden afectar la excreción renal: aumento en la filtración glomerular, disminución de la reabsorción en el túbulo contorneado proximal, en la rama ascendente del asa de Henle, y en el túbulo contorneado distal (P. T. Pham, Pham, Pham, Pham, y Pham, 2014). Las alteraciones en la reabsorción son más marcadas en la rama ascendente de Henle, la cual reabsorbe entre 65 y 75% del magnesio filtrado, los túbulos contorneados proximal y distal reabsorben alrededor del 30% (Al Alawi *et al.*, 2018; Vormann, 2016). Condiciones que aumentan el fluido tubular, y por lo tanto la excreción de magnesio incluyen la fluidoterapia parenteral crónica, la diuresis

osmótica, acidosis metabólica, cetoacidosis e hipoalbuminemia (las dos últimas probablemente por aumentar el Mg^{2+} disponible para filtrar) (P. C. T. Pham, Pham, Pham, Miller, y Pham, 2007). Por otro lado, la reabsorción de magnesio en la rama ascendente del asa de Henle puede ser impedida por los diuréticos de asa, e hipercalcemia (P. T. Pham *et al.*, 2014). Finalmente, la reabsorción en el túbulo contorneado distal, que depende del canal TRPM6, puede ser impedida si se disminuye la cantidad o la actividad de dicho canal, como lo puede hacer la resistencia a la insulina, el hiperaldosteronismo; o por la mutación del gen (Chubanov *et al.*, 2004; de Baaij *et al.*, 2015; Sontia, Montezano, Paravicini, Tabet, y Touyz, 2008).

Ciertos fármacos se han vinculado con una pérdida de magnesio por la nefrotoxicidad que pueden causar, así como al hiperaldosteronismo secundario (Gröber *et al.*, 2015). Sin embargo, la mayoría de los fármacos actúan aumentando la filtración, o inhibiendo la reabsorción en el asa de Henle o el túbulo contorneado distal. El incremento en la filtración se observa con el uso de diuréticos, sean osmóticos, de asa o tiazídicos, haciendo un paralelismo al efecto de la diuresis osmótica que ocurre con altos niveles de glucosa en sangre (Reddi, 2017). Los fármacos que reducen la reabsorción paracelular de Mg^{2+} en la rama ascendente del asa de Henle no necesariamente actúan directamente sobre las claudinas que permiten el transporte. Por ejemplo, la furosemida inhibe la actividad del cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ (NKCC2), reduciendo el potencial de membrana que permite el transporte paracelular de Mg^{2+} (de Baaij *et al.*, 2015). Por otro lado, los aminoglucósidos activan el receptor sensor de calcio (CaSR), el cual puede inhibir el canal medular renal de potasio (ROMK), reduciendo el potencial de membrana; y probablemente también inhiba el transporte paracelular de Mg^{2+} directamente (de Baaij *et al.*, 2015; Houillier, 2013; P. T. Pham *et al.*, 2014). Otros fármacos actúan sobre el túbulo contorneado distal. El cetuximab, como inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) produce una disminución en la actividad de TRPM6 (de Baaij *et al.*, 2015). Asimismo, la expresión del TRPM6 es reducida por la administración de ciertos inmunosupresores, como ciclosporina A, tacrolimus, y probablemente los derivados de platino (de Baaij *et al.*, 2015).

Además de las causas anteriores, ciertas mutaciones pueden producir deficiencia del magnesio, generalmente por interferir la función de proteínas clave en el asa ascendente de Henle o en el túbulo contorneado distal (de Baaij *et al.*, 2015). Tales alteraciones genéticas se presentan en la tabla 4.

Tabla 3. Causas de la deficiencia de magnesio (Al Alawi *et al.*, 2018; DiNicolantonio *et al.*, 2018; Reddi, 2017; Vormann, 2016)

Sistema	Causas
Gastrointestinal	Ingesta insuficiente en la dieta Alcoholismo Vómito prolongado Uso excesivo de laxantes Fístula intestinal o biliar Diarrea, incluyendo esteatorrea Enfermedad celiaca Aspiración nasogástrica prolongada Resección intestinal Pancreatitis aguda
Renal	Fluidoterapia parenteral crónica Diuresis osmótica por altos niveles de azúcar en sangre Acidosis metabólica, incluida por ayuno prolongado o cetoacidosis diabética Cetoacidosis Hipoalbuminemia Consumo de alcohol Hipercalcemia Hiperaldosteronismo Hiperparatiroidismo Resistencia a la insulina Diálisis
Fármacos	Aminoglucósidos Pentamidina Foscarnet Anfotericina B Agonistas β -adrenérgicos Bifosfonatos Derivados de platino (Cisplatino, carboplatino) Inmunosupresores (ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus) Diuréticos de asa, especialmente por uso prolongado Diuréticos tiazídicos Anticuerpos monoclonales como cetuximab y panitumumab Inhibidores de la bomba de protones

Tabla 4. Causas genéticas de la hipomagnesemia (Al Alawi *et al.*, 2018; de Baaij *et al.*, 2015; De Baaij, Hoenderop, y Bindels, 2012; Ferrè *et al.*, 2014)

Gen	Enfermedad	Proteína afectada
CLDN16	Hipomagnesemia con hipocalciuria y nefrocalcinosis familiar tipo 1	Claudina 16
CLDN19	Hipomagnesemia con hipocalciuria y nefrocalcinosis familiar tipo 2	Claudina 19

SLC12A1	Síndrome de Bartter tipo 1	Cotransportador Na ⁺ /K ⁺ /Cl ⁻ NKCC2
KCNJ1	Síndrome de Bartter tipo 2	Canal medular renal externo de potasio (ROMK)
CLCNKB	Síndrome de Bartter tipo 3	Canal de cloruro dependiente de voltaje Kb (CLC-Kb)
BSND	Síndrome de Bartter tipo 4	Canal de cloruro CLC subunidad β de Barttin
CASR	Síndrome de Bartter tipo 5	Receptor sensor de calcio (CaSR)
TRPM6	Hipomagnesemia con hipocalemia secundaria	Transient receptor potential ion channel (TRPM)-6
EGF	Hipomagnesemia autosómica recesiva aislada	Factor de crecimiento epidérmico (EGF)
CNNM2	Hipomagnesemia con convulsiones y déficit intelectual	Ciclina M2
KCNA1	Hipomagnesemia autosómica dominante	Canal de potasio dependiente de voltaje (Kv1.1)
KCNJ10	Convulsiones, sordera de tipo neurosensorial, falta de control de los movimientos, déficit intelectual y desequilibrio electrolítico	Canal rectificador interno de potasio (Kir4.1)
FXYD2	Hipomagnesemia autosómica dominante aislada	Na ⁺ /K ⁺ ATPasa subunidad γ
HNF1B	Síndrome de quistes renales y diabetes	Factor nuclear de hepatocito 1β
PCBD1	Hiperfenilalaninemia y primapterinuria neonatal transitoria	Pterina-4-α-carbinolamina deshidratasa
SLC12A3	Hipokalemia e hipomagnesemia familiar; o síndrome de Gitelman	Cotransportador Na ⁺ /Cl ⁻ (NCC)

2.4.3 Tratamiento

El tratamiento de la hipomagnesemia depende de la severidad de los síntomas, al desarrollarse generalmente cuando los niveles en suero son menores a 0.4 mM (Reddi, 2017). Además, se prefiere no utilizar la administración oral por el riesgo de que la absorción esté disminuida, y por los efectos gastrointestinales del magnesio oral (Swaminathan, 2003).

El tratamiento para la hipomagnesemia sintomática (taquicardia, convulsiones) es la administración intravenosa de MgSO₄, diluida en cloruro de sodio (NaCl) 0.9% o glucosa 5% a una concentración de máximo un 20% de MgSO₄. Con esta solución, se administran entre 8 y 12 gramos de MgSO₄ durante las primeras 24 horas, seguido de 4 a 6 gramos por día por 3 o 4 días para restaurar el contenido de magnesio del cuerpo. Para pacientes con insuficiencia renal, se requiere una dosis 25-50% de la inicial recomendada para pacientes con función renal normal (Ayuk y Gittoes, 2011). El tratamiento para pacientes asintomáticos con

hipomagnesemia es igualmente la administración de $MgSO_4$ en un periodo de 24 horas con una dosis de 0.5 mmol/Kg (Swaminathan, 2003), o la administración de 2 a 4 tabletas de sales de magnesio (60-96 mg de Mg^{2+} en cada tableta) por algunos días (Ayuk y Gittoes, 2011). De especial atención son los pacientes post-operatorios, en nutrición parenteral, o con diarrea, quienes requieren administración intravenosa para mantener sus niveles séricos de magnesio normales (Reddi, 2017).

Para la hipomagnesemia leve y para la deficiencia de magnesio se pueden promover el cambio de dieta a alimentos ricos en magnesio, como vegetales de hoja, carnes, nueces, etc (Reddi, 2017; Swaminathan, 2003). Adicionalmente, se puede optar por la suplementación oral con una sal de magnesio, como el cloruro, óxido, taurato, hidróxido, carbonato, acetato, citrato, gluconato, orotato, o aspartato, siendo los últimos cuatro los más recomendados (Gröber *et al.*, 2015; Reddi, 2017). La dosis usual es entre 240 y 1000 mg de magnesio elemental al día, dividido en 3 o 4 dosis para prevenir los efectos adversos, como la diarrea, calambre o dolor abdominal (Reddi, 2017; Swaminathan, 2003). Sin embargo, es importante no estar bajo tratamiento de ciertos fármacos, pues su absorción es influenciada por la ingesta oral de magnesio. Ejemplos de los fármacos anteriores incluyen: aminoglucósidos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, bifosfonatos, bloqueadores de canales de calcio, relajantes de músculo esquelético, y corticoesteroides (Bartlett y Eperjesi, 2005; Gröber *et al.*, 2015). Asimismo, el magnesio ingerido puede agravar la diarrea por tratamiento con misoprostol (Bartlett y Eperjesi, 2005). Adicionalmente, no se recomienda el uso de magnesio en pacientes con insuficiencia renal con un índice de filtración glomerular menores a 30 mL/min/1.73 m² debido al incremento en el riesgo de hipermagnesemia y bloqueo cardíaco (Gröber *et al.*, 2015).

3. Estudios epidemiológicos de la relación entre la homeostasis de magnesio y la DMT2

En los últimos 20 años, se han publicado una amplia cantidad de estudios que evalúan la deficiencia de magnesio en la población general y en pacientes con DMT2, los cuales se presentan en esta sección. Los estudios de tipo transversal se han utilizado para determinar la prevalencia de la deficiencia de magnesio en pacientes con DMT2 y determinar si efectivamente se presentan asociaciones (Mann, 2003). Entre los parámetros que se evalúan se encuentran principalmente el magnesio total o ionizado en circulación (plasma o suero), en eritrocitos, dieta y excreción urinaria. Además de evaluar si existe una asociación, se han realizado estudios de cohorte prospectivos para evaluar la causalidad de la homeostasis alterada de magnesio sobre la DMT2. Este tipo de estudios se han utilizado para evaluar la incidencia de la DMT2 en la población general a partir de su estatus de homeostasis de magnesio, y evaluar si parámetros alterados influyen en el riesgo relativo de desarrollar DMT2 (Mann, 2003).

3.1 Prevalencia de la deficiencia de magnesio y DMT2

En la Tabla 5 se resumen los estudios clínicos de tipo transversal que han reportado algún parámetro de magnesio disminuido en pacientes con DMT2.

Tabla 5. Prevalencia de la deficiencia de magnesio en pacientes con DMT2 – estudios transversales

Referencia	Evaluación de magnesio (definición de deficiencia)	Población (casos/control)	Prevalencia de deficiencia de Mg
Barragán <i>et al.</i> (2020)	Total en plasma (<0.7 mM/<1.7 mg/dL)	Población general con DMT2 (26/458)	Prevalencia de 40.0% vs 17.4% en sujetos control ($p < 0.008$) OR = 3.36
Atalay <i>et al.</i> (2017)	Total en suero	Pacientes mujeres con DMT2 (60/20)	Niveles séricos de 2.0 ± 0.2 mg/dL menores a control de 2.3 ± 0.2 mg/dL ($p < 0.05$)
Hasan <i>et al.</i> (2017)	Total en suero (<0.66 mM/<1.6 mg/dL)	Pacientes con DMT2 (187)	Prevalencia de 30%
Kurstjens <i>et al.</i> (2017)	Total en plasma (<0.7 mM/<1.7 mg/dL)	Pacientes con DMT2 (395)	Prevalencia de 30.6%

Odusan <i>et al.</i> (2017)	Total en suero (<0.66 mM/<1.6 mg/dL)	Pacientes con DMT2 (125/50)	Prevalencia de 23.2% vs 12.0% en control (p=0.014)
Pokharel <i>et al.</i> , (2017)	Total en suero (<1.7 mg/dL)	Pacientes con DMT2 (150/150)	Prevalencia de 50% vs 0% en control
Skalnaya <i>et al.</i> (2017)	Total en suero	Pacientes postmenopáusicas con DMT2 (64/64)	Sin diferencia significativa en niveles séricos
Wahid <i>et al.</i> (2017)	Total en suero (<1.5 mEq/L/<0.75 mM/<1.82 mg/dL)	Pacientes con DMT2 (100/50)	Prevalencia de 34% vs 6% de control. Niveles séricos de 1.59±0.19 menores contra 1.78±0.13 mg/dL de control (p<0.0001)
Velayutharaj <i>et al.</i> (2016)	Total en suero (<0.7 mM/<1.7 mg/dL)	Pacientes con DMT2 (90)	Prevalencia de 44.4%
Farid (2016)	Total en suero (<0.66 mM/<1.6 mg/dL)	Pacientes hombres con DMT2 (68/62)	Prevalencia de 38% Niveles séricos de 1.41±0.39 menores contra 1.85 ±0.49 mg/dL de control(p=0.003)
	Orina 1 punto		Excreción de 11.7±5.5 mayor que 5.8±3.6 mg/g creatinina de control (p=0.043)
Doddigarla <i>et al.</i> (2016)	Total en suero	Pacientes con DMT2 (50/50)	Sin diferencia significativa en niveles séricos
Rao y Rao (2016)	Total en suero	Pacientes con DMT2 sin complicaciones (50/100)	Niveles de 1.67±0.37 menores contra 2.07±0.27 mg/dL de control (p<0.5)
Chutia y Lynrah (2015)	Total en suero	Pacientes con DMT2 (38/40)	Niveles de 1.48±0.51 menores contra 2.5±0.5 mg/dL de control (p<0.001)
Reza <i>et al.</i> (2015)	Ionizado en suero	Pacientes con DMT2 (30/30)	Niveles de 0.44±0.03 menores contra 0.47±0.02 mM de control (p<0.0001)
	Ionizado en eritrocito		Niveles séricos de 1.75±0.20 menores contra 1.82 ±0.22 mM de control (p<0.001)
Najeeb <i>et al.</i> (2014)	Total en suero	Pacientes con DMT2 (150/150)	Niveles séricos de 1.92±0.27 menores contra 2.23±0.41 mg/dL (p<0.001)
Ferdousi <i>et al.</i> , (2013)	Total en suero	Pacientes con DMT2 recientemente diagnosticada (80/80)	Niveles séricos de 1.86±0.17 menores contra 1.99±0.17 mg/dL (p<0.05)
J. Xu <i>et al.</i> (2013)	Total en suero (<0.74 mM/<1.8 mg/dL)	Pacientes con DMT2 (137/50)	Prevalencia de 35% Niveles séricos menores vs control (p<0.0001)
	Orina en 24 horas		Mayor excreción vs control (p<0.0001)

Praveena <i>et al.</i> (2013)	Total en suero	Pacientes con DMT2 (40/40)	Niveles séricos de 1.23 ± 2.1 menores contra 1.85 ± 4.8 mg/dL de control ($p<0.0001$)
Dasgupta <i>et al.</i> (2012)	Total en suero (<0.66 mM/ <1.6 mg/dL)	Pacientes con DMT2 (150)	Prevalencia de 11.3%
Huang <i>et al.</i> (2012)	Total en suero (<0.75 mM/ <1.82 mg/dL)	Adultos mayores con DMT2 (210)	Prevalencia de 37.1%
	Magnesio en dieta (<5 mg/kg/día)		88.6% con menor ingesta que referencia
Sales <i>et al.</i> (2011)	Total en plasma (<0.75 mM/ <1.82 mg/dL)	Pacientes con DMT2 (51)	Prevalencia de 62.7% Promedio de 0.71 ± 0.08 mM menor a referencia
	Magnesio en dieta (<5 mg/kg/día)		Promedio de 9.37 ± 1.76 mmol/día menor a referencia; probabilidad de consumo adecuado menor al 85%
	Orina en 24 horas (3 mmol/día)		Promedio de 2.80 ± 1.51 mmol/día menor a referencia
	Total en eritrocito (<1.65 mM)		Promedio de 1.92 ± 0.23 mM en niveles normales
Hamdan <i>et al.</i> (2011)	Total en suero	Pacientes de peso normal con DMT2 (24/26)	Niveles de 0.67 ± 0.11 menores contra 0.90 ± 0.09 mM de control ($p<0.05$)
	Ionizado en suero		Sin diferencia significativa entre DMT2 y control
	Total en suero	Pacientes con sobrepeso y DMT2 (31/26)	Niveles de 0.56 ± 0.11 menores contra 0.79 ± 0.09 mM de control ($p<0.05$)
	Ionizado en suero		Sin diferencia significativa entre DMT2 y control
Agrawal <i>et al.</i> (2011)	Total en suero	Pacientes con DMT2 y complicaciones cardiovasculares (90/60)	Niveles $1.60-1.71$ menores contra 2.09 ± 0.07 mg/dL de control ($p<0.05$)
Doşa <i>et al.</i> (2011)	Total en plasma	Pacientes con DMT2 sin medicación (30/17)	Niveles de 1.95 ± 0.19 menores contra 2.20 ± 0.18 mg/dL de control ($p<0.001$)
	Total en eritrocito		Niveles de 5.09 ± 0.63 menores contra 6.38 ± 0.75 mg/dL de control ($p<0.001$)
	Orina en 24 horas		Niveles de 237 ± 35 mayores contra 126 ± 39 mg/día de control ($p<0.001$)
Limaye <i>et al.</i> (2011)	Total en suero (<0.7 mM/ 1.7 mg/dL)	Pacientes en cuidados intensivos con DMT2 (20/80)	Prevalencia de 70% vs 47% en control

Shaikh <i>et al.</i> (2011)	Total en suero (<1.8 mg/dL)	Pacientes con DMT2 (77)	Prevalencia de 61%
Badyal <i>et al.</i> (2011)	Total en suero	Pacientes con DMT2 (50/30)	Niveles de 1.62±0.47 menores contra 2.33±0.37 mg/dL de control (p<0.001)
Simmons <i>et al.</i> (2010)	Total en suero (<0.7 mM/1.7 mg/dL)	Población general con DMT2 conocida (105/1168)	Prevalencia de 10.5% vs 0.9% en control (p<0.001) OR = 11.1
		Población general con DMT2 recién diagnosticada (31/1168)	Prevalencia de 6.5% vs 0.9% en control (p<0.001) OR = 5.71
Masood <i>et al.</i> (2009)	Total en suero	Pacientes con DMT2 (42/42)	Niveles de 1.83±0.34 equivalentes a 2.26±2.4 mg/dL de control (p=0.26)
Seyoum <i>et al.</i> (2008)	Total en suero	Pacientes con DMT2 (69/46)	Niveles de 0.86±0.2 menores contra 1.02±0.2 mM de control (p<0.001)
Corica <i>et al.</i> (2006)	Ionizado en suero (<0.46 mM)	Pacientes con DMT2 (290)	Prevalencia de 49.3%
Wälti <i>et al.</i> (2003)	Total en plasma	Pacientes con DMT2 (109/156)	Niveles de 0.77±0.08 menores contra 0.83±0.07 mM de control (p<0.001)
Anetor <i>et al.</i> (2002)	Total en suero	Pacientes con DMT2 (40/20)	Niveles de 0.75 ±0.05 menores contra 1.15±0.05 mM de control (p<0.001)
Wälti <i>et al.</i> (2002)	Mg en dieta	Pacientes hombres con DMT2 (54/54)	Niveles de ingesta de 50 menores contra 43 mg/1000 kCal de control (p<0.001)
Wälti <i>et al.</i> (2002)	Mg en dieta	Pacientes mujeres con DMT2 (54/54)	Niveles de ingesta de 55 menores contra 47 mg/1000 kCal de control (p=0.001)
Niveles ± Desviación estándar		p=Significancia	

Como se observa en la tabla anterior, la evaluación de la prevalencia de parámetros de homeostasis de magnesio en pacientes con DMT2 varía enormemente. Ciertos reportes evalúan la prevalencia de hipomagnesemia entre la población con DMT2 diagnosticada, con un umbral que varía entre 0.66 mM (1.6 mg /dL) a 0.75 mM (1.82 mg/dL). Estos estudios reportan una prevalencia de hipomagnesemia en extremo variable, de entre el 6.5 y el 70.0% de la población con DMT2, con la mayor proporción observada en pacientes pakistaníes en cuidados intensivos (Limaye *et al.*, 2011), y la menor en pacientes australianos con DMT2 recién diagnosticada (Simmons *et al.*, 2010).

Los estudios transversales que calcularon la razón de momios (OR) reportaron una OR de 3.36 y 11.1 para hipomagnesemia en sujetos con DMT2 conocida (Barragán *et al.*, 2020; Simmons *et al.*, 2010) y 5.71 para hipomagnesemia en sujetos con DMT2 recién diagnosticada con respecto a sujetos sanos (Simmons *et al.*, 2010), lo cual involucra un elevado riesgo de padecer hipomagnesemia entre los pacientes con DMT2 desde el momento en que se diagnostica. Otros estudios comparan los parámetros entre la población con DMT2 y una población control, los cuales incluyen, además de los niveles de magnesio total en suero/plasma, el magnesio ionizado, magnesio en eritrocito, orina en punto o en 24 horas. En su mayoría se reportaron menores niveles de magnesio o mayor excreción con respecto a grupos control, salvo pocas excepciones (Doddigarla *et al.*, 2016; Hamdan *et al.*, 2011; Masood *et al.*, 2009; Skalnaya *et al.*, 2017). Los estudios que evaluaron la dieta mostraron un menor consumo de Mg entre la población con DMT2 en comparación con el grupo control, y con una prevalencia de consumo menor al recomendado de alrededor del 85-88.6% (Huang *et al.*, 2012; Sales *et al.*, 2011). Estos resultados demuestran la existencia de una asociación entre la DMT2 y la prevalencia de parámetros de deficiencia de magnesio.

Adicionalmente otros estudios en la población general evaluaron la prevalencia de la DMT2 en pacientes con deficiencia de magnesio. En España, Barragán *et al.*, (2020) mostraron que en su población evaluada (n=484), los sujetos con hipomagnesemia (<1.7 mg/dL) presentaban una prevalencia de DMT2 del 11.24%, comparado con el 3.91% de sujetos con niveles séricos normales (p=0.005) (Barragán *et al.*, 2020). En Pakistán, Limaye *et al.* (2011) reportaron, con la misma definición de hipomagnesemia pero en pacientes en cuidados intensivos (n=100), que la prevalencia de DMT2 entre pacientes con hipomagnesemia era mayor al grupo con normomagnesemia: 27% contra 14% (p<0.05) (Limaye *et al.*, 2011). Un estudio transversal con análisis caso-control calculó una OR=0.15 de desarrollar DMT2 para el cuartil con mayor nivel de magnesio en plasma, mostrando una posible disminución de riesgo de desarrollar DMT2 con mayores niveles de magnesio en circulación (Chen *et al.*, 2017). Curiosamente, Yadav *et al.* (2017) informaron que pacientes con prediabetes presentaban menores niveles de magnesio en suero con respecto a sujetos sanos, sugiriendo que en esta fase ya se observan signos de deficiencia de magnesio (Yadav *et al.*, 2017).

3.2 Incidencia de la DMT2 entre sujetos con deficiencia de magnesio

Aunque los estudios transversales son útiles para observar la prevalencia de ciertos parámetros, como hipomagnesemia, baja ingesta de magnesio, bajos niveles en eritrocito, etc. En los pacientes con DMT2, estos generalmente no pueden diferenciar si ésta es causa o efecto del desarrollo de la DMT2, y por ende, es de menor utilidad que los casos de cohorte o casos-control para este efecto (Mann, 2003). Este tipo de estudios tiene la ventaja de poder calcular riesgos relativos (RR) y razón de momios (OR) respectivamente, lo cual permite evaluar la influencia de ciertos predictores en el riesgo de la DMT2. Sin embargo, estos análisis tienen la desventaja de requerir discernir entre la influencia de la variable estudiada y varias variables de confusión, que pueden disminuir la significancia de una asociación (Mann, 2003). Los estudios de este tipo más recientes se sintetizan en la Tabla 6.

Tabla 6. Riesgo de DMT2 en sujetos con deficiencia de magnesio – estudios de cohorte

Referencia	Seguimiento	Evaluación de magnesio	Población (total/casos de DMT2)	Riesgo de DMT2
Schutten <i>et al.</i> (2019)	11.2 años	Ionizado en suero	Población general (5747/289)	Sólo en mujeres: HR=1.72 tercil menor contra mayor
Hruby <i>et al.</i> (2017)	28 años	Magnesio en dieta	Profesionales de la salud (202,743/17,130)	HR= 0.85 quintil mayor contra menor
Kieboom <i>et al.</i> (2017)	5.7 años	Magnesio en suero	Adultos mayores a 45 años (8,555)	HR=1.18 por 0.1 mM de disminución en niveles séricos de Mg
Hruby, Meigs <i>et al.</i> (2014)	7 años	Magnesio en dieta	Población general (2,582,/179)	RR= 0.47 quintil mayor contra menor
Hata <i>et al.</i> (2013)	15.6 años	Magnesio en dieta	Población general (1999/417)	HR=0.63 cuartil mayor contra menor
Weng <i>et al.</i> (2012)	4.6 años	Magnesio en dieta	Población general (1604/141)	HR= 2.61 quintil menor contra mayor
Hopping <i>et al.</i> (2010)	14 años	Magnesio en dieta	Población general (75,512/ 8,587)	HR=0.77 y 0.84 para hombres y mujeres respectivamente; quintil mayor contra menor
Kim <i>et al.</i> (2010)	20 años	Magnesio en dieta	Adultos jóvenes (4,497/330)	HR= 0.53 quintil mayor contra menor
Kirii <i>et al.</i> (2010)	5 años	Magnesio en dieta	Población general (17,592/459)	OR=0.64 cuartil mayor contra menor
Nanri <i>et al.</i> (2010)	5 años	Magnesio en dieta	Adultos (59,791/ 1,114)	HR no significativo entre quintiles

Villegas <i>et al.</i> (2009)	7 años	Magnesio en dieta	Mujeres (64,191/2,273)	HR=0.86 quintil mayor contra menor
Guerrero-Romero <i>et al.</i> (2008)	10 años	Magnesio en suero	Adultos entre 20 y 65 años (1,122/78)	RR=2.54 grupo con hipomagnesemia (<0.74 mM) contra normomagnesemia
Schulze <i>et al.</i> (2007)	7 años	Magnesio en dieta	Adultos de entre 35 y 65 años (25,067/844)	RR no significativo entre quintiles
van Dam <i>et al.</i> (2006)	8 años	Magnesio en dieta	Mujeres afroamericanas (41,186/1,964)	HR=0.81 quintil mayor contra menor
Hodge <i>et al.</i> (2004)	4 años	Magnesio en dieta	Adultos de entre 40 y 69 años (36,787/365)	OR= 0.73 por 500 mg/día de incremento en consumo
Lopez-Ridaura <i>et al.</i> (2004)	18 años	Magnesio en dieta	Mujeres profesionales de la salud (85,060/4,085)	RR = 0.66 quintil mayor contra menor
Lopez-Ridaura <i>et al.</i> (2004)	12 años	Magnesio en dieta	Hombres profesionales de la salud (42,872/1,333)	RR = 0.67 quintil mayor contra menor
Song <i>et al.</i> (2004)	6 años	Magnesio en dieta	Mujeres de más de 45 años (39,345/918)	RR= 0.89 quintil mayor contra menor
Meyer <i>et al.</i> (2000)	6 años	Magnesio en dieta	Mujeres de más de 55 años (35,988/1,141)	RR= 0.67 quintil mayor contra menor
HR = Cociente de riesgos RR= Riesgo relativo OR= Razón de momios				

Como se presenta en la tabla 6, un mayor consumo de magnesio disminuye el riesgo de desarrollar DMT2 en la población general, entre un 15 y 53% cuando se comparan los grupos de mayor contra los de menor consumo de magnesio en la dieta (Hata *et al.*, 2013; Hopping *et al.*, 2010; Hruby *et al.*, 2017; Hruby, Meigs *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2010). Estas observaciones no fueron replicadas por Nanri *et al.* (2010) o por Schulze *et al.* (2007), los cuales consideraron que la falta de uso de una única medición inicial de la ingesta de Mg, y posibles cambios en la dieta después de la medición podrían ser los responsables de no encontrar diferencias en el riesgo relativo (Nanri *et al.*, 2010; Schulze *et al.*, 2007). La evaluación de las asociaciones entre el contenido de Mg en dieta y la incidencia de DMT2 presenta varias limitaciones. En primer lugar, el uso de los cuestionarios no siempre se evalúa a través del tiempo, sino realizando el cuestionario sólo al comienzo, y algunos cuestionarios no han sido diseñados para evaluar específicamente el consumo de magnesio (Hata *et al.*, 2013; Weng *et al.*, 2012). Asimismo, el consumo de magnesio se relaciona a menudo con otras variables de confusión, por lo que los análisis generalmente se ajustan a la edad, índice de

masa corporal (IMC), consumo de tabaco, consumo de ciertos alimentos, de alcohol, educación, y actividad física entre otros; pero no se utilizan las mismas variables para ajustar las relaciones, y presumiblemente pueden todavía presentar una contribución (Xin Fang *et al.*, 2016; Hruby, Meigs *et al.*, 2014).

Entre estas variables a las que se ajusta la relación entre parámetros de homeostasis de magnesio y riesgo de DMT2, el consumo de fibra puede ser el más importante, pues se correlaciona con el consumo de magnesio, y suele presentar una asociación negativa significativa con el riesgo de DMT2 (Hopping *et al.*, 2010; Hruby *et al.*, 2017; Villegas *et al.*, 2009; Weng *et al.*, 2012). Sin embargo, los estudios que ajustan la correlación entre los parámetros de magnesio y el riesgo de DMT2 con el consumo de fibra en la dieta, reportan que la asociación sigue presentándose (Donget *et al.*, 2011; Kirii *et al.*, 2010), aunque a veces ésta es disminuida (Hopping *et al.*, 2010). Hopping *et al.* (2010) y Weng *et al.* (2012) describieron una correlación negativa entre la ingesta de fibra en la dieta por sí misma y el riesgo de DMT2 (Hopping *et al.*, 2010; Weng *et al.*, 2012), lo que se ha propuesto que es derivado de la capacidad de la fibra de crear una capa en el intestino y reducir la velocidad de absorción de la glucosa (Weng *et al.*, 2012). Otra variable, el consumo de magnesio del agua potable o de suplementos alimenticios no siempre se evalúa, lo que se teoriza podría influir en las asociaciones encontradas (Xin Fang *et al.*, 2016; Hata *et al.*, 2013). Otro problema con la evaluación de la relación de la ingesta de magnesio y riesgo de desarrollar DMT2 es que la ingesta de Mg se asocia también a un estilo de vida saludable, como la actividad física, y el no fumar (Huang *et al.*, 2012; Kirii *et al.*, 2010). Asimismo, la ingesta de Mg en la dieta se correlaciona con el consumo de vegetales, frutas, calcio, y potasio y no siempre es posible separarlos como factores independientes para evaluar su efecto sobre la sensibilidad a la insulina (Cahill *et al.*, 2013).

Por otra parte, no se han realizado muchos estudios epidemiológicos que evalúen la influencia de otros parámetros de homeostasis de magnesio sobre el riesgo de desarrollar DMT2. Schutten *et al.* (2019) indicaron que en su población neerlandesa evaluada (n=5,747), la relación de magnesio ionizado en suero y riesgo de desarrollar DMT2 después de 11.2 años presentaba un cociente de riesgos (HR) de 1.72 comparando el tercil con menores niveles de Mg²⁺ con los de mayores niveles (Schutten *et al.*, 2019). Sin embargo, esta relación se presentó sólo en mujeres, pues en hombres la asociación no fue significativa. Esta diferencia se consideró que era producida por los efectos de estrógenos en la excreción de magnesio, o al

menor consumo de magnesio en la dieta en mujeres (Bertinato *et al.*, 2015; Schutten *et al.*, 2019), pero curiosamente se observó una falta de asociación de la DMT2 con el Mg^{2+} , un parámetro que se considera más preciso que el magnesio total en suero y que presenta la asociación otros estudios que evaluaron este último parámetro (Kieboom *et al.*, 2017; Rodriguez-Hernandez *et al.*, 2010).

Los meta-análisis de ensayos de cohorte prospectivo que se han publicado en los últimos 20 años han reportado una asociación entre mejores parámetros de homeostasis de magnesio y la incidencia de DMT2. Un meta-análisis (n=31,284 con seguimiento de 8.8 años) encontró que los niveles séricos de magnesio son inversamente proporcionales a la incidencia de DMT2, con un RR de 0.64 entre los grupos con mayores concentraciones en circulación y los grupos con menores concentraciones (J. Wu *et al.*, 2017). Adicionalmente, meta-análisis de estudios prospectivos han concluido que existe una relación inversa entre el consumo de Mg en la dieta y el riesgo de desarrollar DMT2. Los RR reportados entre el grupo de mayor consumo y el grupo de menor consumo de magnesio en los meta-análisis más recientes fueron 0.77 (n=25,067) (Schulze *et al.*, 2007), 0.78 (n=536,318) (Dong *et al.*, 2011), 0.77 (n=539,735) (T. Xu *et al.*, 2015), y 0.83 (n=637,922) (Xin Fang *et al.*, 2016). Asimismo, se han reportado RR de 0.85 (n=286,668) (Larsson y Wolk, 2007), 0.81 (n=1,000,000) (Xuexian Fang *et al.*, 2016) para incrementos de 100 mg de consumo de Mg al día. Estos resultados demostraron que la probabilidad de desarrollar DMT2 para los grupos de mayor consumo es de entre 17 y 23% menores que la probabilidad para los grupos con menor consumo en la dieta (Mann, 2003). En conjunto, es posible observar que ciertos parámetros de la homeostasis de magnesio, como una mayor ingesta en la dieta, o mayores niveles en suero, disminuyen el riesgo de desarrollar DMT2.

4. Relación de la homeostasis alterada de magnesio y componentes de la DMT2

4.1 Estudios clínicos que involucran la deficiencia de magnesio

Se han publicado una amplia cantidad de estudios que evalúan la influencia de la deficiencia de magnesio sobre diversos parámetros que muestran los pacientes con DMT2. Estos incluyen los niveles de insulina alterada, e índices alterados de resistencia a la insulina, o de sensibilidad a la insulina. Asimismo, se evalúa el efecto sobre el control glicémico, mediante los niveles de glucosa en ayuno, glucosa evaluada con la PTOG o las concentraciones de HbA1c.

4.1.1. Estudios en pacientes con DMT2

Los estudios clínicos en pacientes con DMT2 que evalúan parámetros de la homeostasis de magnesio y los parámetros antes descritos se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Relación entre el estatus de magnesio y componentes de la DMT2 – enfoque en deficiencia de magnesio en pacientes con DMT2.

Referencia	Tipo de estudio (evaluación de magnesio)	Población (total)	[Ins]	[Glu]	[HbA 1c]	IR	IS
Erdal <i>et al.</i> (2019)	Transversal (Mg en suero)	Pacientes con DMT2 (67)	=	↓ ^a	=	↓HOMA-IR	
Ahmed <i>et al.</i> (2018)	Transversal (Mg en suero)	Pacientes con DMT2 (60)			↓		
Atalay <i>et al.</i> (2017)	Transversal (Mg en suero)	Mujeres con DMT2 (60)		↓ ^a	↓		
Kurstjens <i>et al.</i> (2017)	Transversal (Mg en plasma)	Pacientes con DMT2 (395)		↓ ^a	↓		
Odusan <i>et al.</i> (2017)	Transversal (Mg en suero)	Pacientes con DMT2 (125)		= ^a	↓		
Pokharel <i>et al.</i> , (2017)	Transversal (Mg en suero)	Pacientes con DMT2 (150)		= ^a	↓		
Skalnaya <i>et al.</i> (2017)	Transversal (Mg en suero)	Mujeres con postmenopausia y DMT2 (64)		↓ ^a	↓		
Wahid <i>et al.</i> (2017)	Transversal (Mg en suero)	Pacientes con DMT2 (100)		↓ ^a ↓ ^b	↓		

Velayutharaj <i>et al.</i> (2016)	Transversal (Mg en suero)	Pacientes con DMT2 (90)			↓	↓HOMA-IR	
Arpaci <i>et al.</i> (2015)	Transversal (Mg en suero)	Pacientes con DMT2 (673)			↓		
Chutia y Lynrah (2015)	Transversal (Mg en suero)	Pacientes con DMT2 (38)	↑			↓HOMA-IR	↑QUICKI
Ramadass <i>et al.</i> (2015)	Transversal (Mg en suero)	Pacientes con DMT2 (50)			↓		
J. Xu <i>et al.</i> (2013)	Transversal (Mg en suero)	Pacientes con DMT2 (137)		= ^a	=		
Lecube <i>et al.</i> (2012)	Caso-control por 6 meses (Mg en suero)	Sujetos obesos con DMT2 (50)	=	↓ ^a	↓	↓HOMA-IR	
Agrawal <i>et al.</i> (2011)	Transversal (Mg en suero)	Pacientes con DMT2 y complicaciones cardiovasculares (90)		↓ ^a	↓		
Doşa <i>et al.</i> (2011)	Transversal (Mg en eritrocito)	Pacientes con DMT2 (30)		↓ ^a	↓		
Hamdan <i>et al.</i> (2011)	Transversal (Mg en suero)	Pacientes con DMT2 (65)			↓		↑QUICKI
Sales <i>et al.</i> (2011)	Transversal (Mg en plasma)	Pacientes con DMT2 (51)		↓ ^a ↓ ^b	↓		
Sales <i>et al.</i> (2011)	Transversal (Mg en eritrocitos)	Pacientes con DMT2 (51)		↓ ^a			
Sales <i>et al.</i> (2011)	Transversal (Mg en dieta/ Mg en orina)	Pacientes con DMT2 (51)		= ^a			
Shaikh <i>et al.</i> (2011)	Transversal (Mg en suero)	Pacientes con DMT2 (77)			↓		
Corica <i>et al.</i> (2006)	Transversal (Mg ²⁺ en suero)	Pacientes con DMT2 (290)		= ^a	↓		
Rumawas <i>et al.</i> , (2006)	Transversal (Consumo de Mg en dieta)	Pacientes con DMT2 (2708)	↓	= ^a = ^b		↓HOMA-IR	
Wälti <i>et al.</i> (2003)	Transversal (Mg en plasma)	Pacientes con DMT2 (109)			=		
Anetor <i>et al.</i> (2002)	Transversal (Mg en suero)	Pacientes con DMT2 (40)		= ^a			
↑ Asociación directa ↓ Asociación inversa = Niveles sin cambios □ No evaluado							

[Ins] Concentraciones de insulina	[Glu] Concentraciones de glucosa en sangre
[HbA1c] Concentraciones de hemoglobina glicosilada	
IR Índices de resistencia a la insulina	IS Índices de sensibilidad a a la insulina
^a Evaluó niveles de glucosa en ayuno	
^b Evaluó niveles con ensayo de tolerancia a la glucosa	

Como se observa en la Tabla 7, los niveles de insulina no son generalmente evaluados, y solamente Chutia y Lynrah (2015) reportaron una relación directa entre los niveles de Mg en suero y los niveles de insulina (Chutia y Lynrah, 2015) al contrario de otros estudios (Erdal *et al.*, 2019; Lecube *et al.*, 2012). En general, se presenta una asociación inversa entre los niveles de glucosa en ayuno y las concentraciones de Mg en suero o niveles en eritrocitos, aunque no con la excreción urinaria o la ingesta en la dieta (Sales *et al.*, 2011). Asimismo, se ha reportado una asociación inversa entre los niveles de Mg en suero o eritrocitos y el control glicémico, evaluado como los niveles de HbA1c. Los índices de resistencia a la insulina (HOMA-IR) presentaron de manera universal una asociación inversa con respecto a los niveles de Mg en suero, mientras que los índices de sensibilidad siempre presentaron una asociación directa. Así, es posible observar que una homeostasis adecuada de magnesio se asocia con niveles menores de glucosa en sangre, un adecuado control glicémico y con mayor sensibilidad a la insulina en pacientes con DMT2.

4.1.2 Estudios en sujetos sin DMT2

Los estudios que evalúan parámetros de la homeostasis de magnesio y parámetros de resistencia a la insulina y control glicémico en pacientes sin DMT2 se sintetizan en la Tabla 8.

Tabla 8. Relación entre el estatus de magnesio y componentes de la DMT2 – enfoque en deficiencia de magnesio en población sin DMT2

Referencia	Tipo de estudio (evaluación de magnesio)	Población (total)	[Ins]	[Glu]	[HbA1c]	IR	IS
Erdal <i>et al.</i> (2019)	Transversal (Mg en suero)	Pacientes con prediabetes (63)	=	= ^a	=	=HOMA-IR	
Akter <i>et al.</i> (2018)	Transversal (Mg en suero)	Sujetos sin DMT2 (1731)	=	= ^a	=	=HOMA-IR	=HOMA-β

Akter <i>et al.</i> (2018)	Transversal (Mg en dieta)	Sujetos sin DMT2 (1722)	↓	= ^a	=	↓ HOMA-IR	↓ HOMA-β
Pokharel <i>et al.</i> , (2017)	Transversal (Mg en suero)	Sujetos sin DMT2 (150)		= ^a	=		
Skalnaya <i>et al.</i> (2017)	Transversal (Mg en suero)	Mujeres con postmenopausia (64)		= ^a	=		
Bertinato <i>et al.</i> (2015)	Transversal (Mg en suero)	Población general (591)	=	= ^a		= HOMA-IR	= QUICKI = McAuley
Hruby, Meigs, <i>et al.</i> (2014)	Cohorte prospectivo de 7 años (Mg en dieta)	Población general (2,695)	=	= ^a = ^b		↓ HOMA-IR	= Gutt
Cahill <i>et al.</i> (2013)	Transversal (Mg en dieta)	Población general (2,295)	↓	= ^a		↓ HOMA-IR	↓ HOMA-β
Wang <i>et al.</i> (2013)	Observacional longitudinal por 12 meses (Mg en dieta)	Pacientes con síndrome metabólico sin diabetes (234)				↓ HOMA-IR	
Agrawal <i>et al.</i> (2011)	Transversal (Mg en suero)	Sujetos sanos (60)		= ^a	=		
Hamdan <i>et al.</i> (2011)	Transversal (Mg en suero)	Sujetos sanos (52)			↓		↑ QUICKI
Liu <i>et al.</i> (2011)	Transversal (Mg en suero)	Mujeres con postmenopausia y prediabetes (80)				↓ HOMA-IR	
Rodríguez-Morán y Guerrero-Romero, 2011	Transversal (Mg en suero)	Sujetos sanos (182)	↑	= ^a = ^b		↓ HOMA-IR	↑ HOMA-β
Kim <i>et al.</i> (2010)	Cohorte prospectivo por 20 años (Mg en dieta/ Mg en suero)	Población general (4,497)				↓ HOMA-IR	

Lima <i>et al.</i> (2009)	Transversal (Mg en células mononucleares)	Pacientes con síndrome metabólico sin DMT2 (72)				↓ HOMA-IR	
Simental-Mendía <i>et al.</i> (2009)	Transversal (Mg en suero)	Población general (165)	=	↓ ^a ↓ ^b			↑ Belfiore = HOMA-β
Huerta <i>et al.</i> (2005)	Transversal (Mg en dieta)	Niños sin diabetes (48)				↓ HOMA-IR	↑ QUICKI
Laires, Moreira, <i>et al.</i> (2004)	Transversal (Mg en eritrocitos)	Mujeres postmenopáusicas (74)	↑			↑ HOMA-IR	
Song <i>et al.</i> (2004)	Cohorte prospectivo por 6 años (Mg en dieta)	Mujeres mayores a 45 años (349)	↑				
Fung <i>et al.</i> (2003)	Transversal (Mg en dieta)	Mujeres sanas (219)	↓				
Guerrero-Romero y Rodríguez-Morán (2002)	Transversal (Mg en suero)	Pacientes con síndrome metabólico (576)	=	↓ ^a		↑ HOMA-IR	
Rosolová <i>et al.</i> (2000)	Transversal (Mg en plasma)	Sujetos sanos (98)	=	↓ ^a			
↑ Asociación directa ↓ Asociación inversa = Niveles sin cambios □ No evaluado [Ins] Concentraciones de insulina [Glu] Concentraciones de glucosa en sangre [HbA1c] Concentraciones de hemoglobina glicosilada IR Índices de resistencia a la insulina IS Índices de sensibilidad a a la insulina ^a Evaluó niveles de glucosa en ayuno ^b Evaluó niveles con ensayo de tolerancia a la glucosa							

Como se observa en la Tabla 8, la asociación entre parámetros de la homeostasis de Mg y los niveles de insulina no es uniforme. En ocasiones, se reporta una asociación directa entre los niveles de insulina y las concentraciones de Mg en suero, niveles en eritrocito, o ingesta en la dieta (Laires, Moreira *et al.*, 2004; Rodríguez-Morán y Guerrero-Romero, 2011; Song *et al.*, 2004), en otras ocasiones una asociación indirecta (Akter *et al.*, 2018; Cahill *et al.*, 2013; Fung *et al.*, 2003), pero a veces no se reporta ninguna asociación, como un estudio de

cohorte prospectivo que evaluó la asociación con el magnesio en la dieta (Hruby, Meigs, et al., 2014).

A diferencia de lo reportado en pacientes con DMT2, la asociación de parámetros de homeostasis de Mg con los niveles de glucosa, HbA1c o índices de resistencia y sensibilidad no son uniformes. La asociación con los niveles de glucosa se ha reportado como indirecta en algunos estudios transversales, siendo el de mayor tamaño de muestra (n=576) el de Guerrero-Romero y Rodríguez-Morán, (2002). Sin embargo, Akter et al. (2018) y Cahill et al. (2013), estudiando tamaños de muestra grandes (n=2,295 y n=1,731 respectivamente) no observaron tal asociación (Akter *et al.*, 2018; Cahill *et al.*, 2013). Curiosamente, un estudio de cohorte prospectivo que evaluó la ingesta de Mg en la dieta reportó una asociación indirecta entre la ingesta de magnesio en la dieta y los niveles de glucosa en ayuno a menos que se ajustara el modelo por la ingesta de fibra (Hruby, O'Donnell *et al.*, 2014). Generalmente no se reportan asociaciones de la homeostasis con los niveles de HbA1c, a excepción de un estudio transversal de población pequeña (n=52) (Hamdan *et al.*, 2011).

Asimismo, se ha reportado una asociación directa de parámetros de la homeostasis con el índice de resistencia a la insulina HOMA-IR en estudios de cohorte prospectivos (Hruby, Meigs *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2010), aunque otros estudios transversales con tamaños de muestra relativamente grandes no han encontrado asociaciones (Akter *et al.*, 2018; Bertinato *et al.*, 2015). Por otra parte, algunos parámetros de la homeostasis han sido asociadas de manera directa a índices de sensibilidad a la insulina, pero suelen ser estudios tamaño de muestra relativamente pequeña, y el estudio de población más grande de tipo prospectivo (n=2,695) no encontró asociaciones con el índice Gutt de sensibilidad a la insulina (Hruby, Meigs *et al.*, 2014).

Asimismo, se evaluó la función secretora de las células- β , la cual presenta en ocasiones una asociación inversa con el magnesio en suero o en la dieta (Akter *et al.*, 2018; Cahill *et al.*, 2013), en otras ocasiones una asociación directa (Rodríguez-Morán y Guerrero-Romero, 2011) a veces sin mostrar ninguna asociación (Akter *et al.*, 2018; Simental-Mendía *et al.*, 2009). Así, es posible observar que las asociaciones entre parámetros de la homeostasis de magnesio y los niveles de insulina, glucosa, control glicémico, sensibilidad a la insulina o función secretora de células- β requieren de mayor estudio en sujetos sin DMT2 para clarificar lo resultados de la literatura.

4.2 Estudios *in vivo* o *in vitro* que involucran la deficiencia de magnesio

Los experimentos recientes de los efectos de la deficiencia de Mg en modelos animales se han centrado en ratas sanas. En este modelo, la deficiencia de magnesio se induce al proporcionar dietas deficientes en Mg. Takaya *et al.* (2012) describieron que en ratas con dieta deficiente (3.6% del Mg de la dieta normal), después de sólo 2 semanas, aumentaron los niveles de insulina en ayuno, así como el índice HOMA-IR y los niveles de dimetilarginina asimétrica (ADMA) (Takaya *et al.*, 2012), el cual es un potencial biomarcador de resistencia a la insulina (Lee *et al.*, 2018). Sin embargo no encontró una variación en los niveles de glucosa, observación paralela a estudios en humanos sin DMT2; aunque informó de una disminución en la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la PEPCK, enzima involucrada en el almacenamiento de la glucosa en el hígado (Takaya *et al.*, 2012).

Sales *et al.*, (2014) alimentaron ratas sanas con dietas altas en grasa y deficientes en Mg (34% de la dieta control) por 32 días, lo que no produjo cambios que los niveles de glucosa en ayuno, los niveles de glucosa en respuesta al ensayo de tolerancia a la insulina, y los niveles de insulina en ayuno con respecto a las ratas alimentadas sólo con dietas altas en grasa (Sales *et al.*, 2014). Asimismo, encontraron una disminución de la autofosforilación del receptor de insulina, así como de la fosforilación de IRS-1 y de Akt en extractos de hígado (Sales *et al.*, 2014).

Por otro lado, Reis *et al.*, (2001) alimentaron ratas sanas con dietas deficientes en Mg (14% del Mg de la dieta control) durante 11 semanas, describiendo un aumento en la tolerancia a la glucosa, al elevarse la tasa de desaparición de la glucosa en comparación con el grupo con dieta normal (Reis *et al.*, 2001). Como en los estudios anteriores, se presentó un aumento en la secreción basal de insulina, así como la secreción de insulina estimulada por glucosa, en comparación con el grupo con dieta normal al final de las 11 semanas.

De manera similar, Chaudhary *et al.*, (2004) reportaron igualmente un aumento en los niveles de insulina en sangre, así como un aumento en los niveles de glucosa en ayuno en ratas con dieta deficiente en Mg ($\approx 0\%$ de la dieta control) proporcionada por 3 meses, lo que sugiere que los efectos de una dieta deficiente pueden desarrollarse en el transcurso de varios meses (Chaudhary *et al.*, 2004).

En resumen, los estudios *in vivo* generalmente mostraron que en ratas sanas con dietas deficientes en Mg los niveles de insulina aumentan (Chaudhary *et al.*, 2004; Takaya *et al.*,

2012), así como la secreción basal y la secreción estimulada por glucosa normal (Reis *et al.*, 2001). Los niveles de glucosa en ayuno no variaron hasta por 32 días (Sales *et al.*, 2014; Takaya *et al.*, 2012), pero después de 3 meses de dieta sin magnesio se vio un aumento en las concentraciones de ésta (Chaudhary *et al.*, 2004). Asimismo, se observó un aumento en la resistencia a la insulina en las ratas alimentadas con dietas deficientes en Mg desde las 2 semanas (Chaudhary *et al.*, 2004; Takaya *et al.*, 2012); pero la deficiencia a largo plazo aumentó la tolerancia a la glucosa en uno de los estudios (Reis *et al.*, 2001).

Solaimani *et al.* (2014) variaron las concentraciones de magnesio en cultivos de la línea celular de insulinoma de rata INS-1 así como en cultivos de islotes de Langerhans de ratón, sin encontrar cambios en la secreción de insulina inducida por glucosa. Sin embargo las concentraciones evaluadas (1-20,000 μM) no se asemejan a las concentraciones fisiológicas, lo que hace que los resultados no sean totalmente concluyentes (Solaimani *et al.*, 2014).

5. Homeostasis de magnesio como agente etiológico de la DMT2

Como se mencionó anteriormente, diferentes parámetros de deficiencia de magnesio se han asociado con la prevalencia de la DMT2. Asimismo, ciertos parámetros de la homeostasis de Mg se han reportado como disminuidos en estudios transversales que estudian poblaciones con DMT2. Los estudios prospectivos han mostrado un mayor riesgo de desarrollar DMT2 tanto con un aumento en la ingesta de Mg en la dieta como con mayores niveles de Mg en la sangre. Los mecanismos propuestos que involucran una disfunción en la homeostasis de Mg, y que explicarían los resultados anteriores, se presentan a continuación.

5.1 Cambios en la secreción de insulina

Varios puntos en el mecanismo de liberación de insulina en las células- β podrían ser influenciados por el ion magnesio, resumidos en la Figura 6, y presentados a continuación:

1. Transportador GLUT2. Este transportador de glucosa es la isoforma principal presente en la membrana en células- β pancreáticas, en donde representa el 90% de los transportadores de glucosa (Etwebi, 2011). Un estudio en la línea celular de hepatoma humano HepG2 reportó que concentraciones de cultivo de 0.4 mM, ligeramente menores a las concentraciones normales intracelulares de 0.8 mM, aumentaron la expresión del ARNm de GLUT2 en un 250% (Etwebi, 2011). Al contrario, en ratas alimentadas por 8 semanas con dietas con el 75% del magnesio de la dieta control, la expresión del ARNm de GLUT2 disminuía. Sin embargo, la expresión de la proteína no varió ni en la línea HepG2 ni en el modelo animal (Etwebi, 2011). Estos resultados sugieren que el magnesio extracelular probablemente no influye en la expresión final del receptor en hepatocitos a pesar del efecto positivo en la expresión de su ARNm.
2. Glucocinasa. Moines et al. (2011) concluyeron que el cultivo de GCK pancreática humana en bajas concentraciones del quelato Mg^{2+} -ATP reduce la cooperatividad positiva con respecto a la glucosa, influyendo en la cinética de la enzima. Sin embargo, trabajaron con concentraciones de 2.5 mM de Mg^{2+} adicionales, más elevadas que las concentraciones fisiológicas normales (0.5-1.2 mM), por lo que no se lograron observar si los cambios en las concentraciones de Mg^{2+} intracelular podían influir en la cinética enzimática (Molnes et al., 2011). Además, es de notar que el exceso de Mg^{2+} asegura

que cerca del 90% del ATP se encuentre formando complejos con el ion, comparado con el 66-85% del ATP sin exceso de Mg^{2+} (Storer y Cornish-Bowden, 1976), lo que podría afectar a la cinética enzimática. Un experimento más reciente en la línea celular INS-1 y en islotes de Langerghans de ratón reveló que muy bajas concentraciones de Mg^{2+} (0.1 mM) no influían en la expresión del ARNm de la GCK comparado con la expresión a 1.0 mM (Gommers *et al.*, 2019). A falta de otros estudios que evalúen los efectos de las variaciones en rango fisiológico de las concentraciones de Mg^{2+} intracelulares sobre la GCK, no hay evidencia contundente de la influencia de las variaciones fisiológicas de magnesio sobre la actividad de la enzima.

3. Enzimas de la glicólisis. Desde el siglo pasado se ha reportado que la glicólisis es disminuida en condiciones de deficiencia extrema de magnesio, en parte por la disminución de la actividad de la hexocinasa (no presente en células- β), fosfofructocinasa y piruvato cinasa por las bajas concentraciones de Mg^{2+} -ATP (Jacobasch, Gerth, y Fabricius, 1977), aunque las concentraciones a las que se ejerce una mayor influencia limitante sobre las enzimas de la glicólisis son probablemente un orden de magnitud menor a las fisiológicas (Laughlin y Thompson, 1996), por lo que en teoría siempre hay suficiente magnesio intracelular para el adecuado funcionamiento de las enzimas. A pesar de las observaciones anteriores, Etwebi, (2011) observó que en la línea celular de hepatoma humano HepG2, las células incubadas en niveles subcelulares de magnesio (0.4 mM) contenían un 35% menos de ATP que células en condiciones normales de magnesio (35%), mostrando una probable disminución global en la actividad de las enzimas de la glicólisis y del ciclo de Krebs con niveles ligeramente disminuidos de Mg^{2+} (Etwebi, 2011).
4. Enzimas del ciclo de Krebs. Desde el siglo pasado se ha observado que 3 enzimas del ciclo de Krebs se activan por el Mg^{2+} . En primer lugar, la isocitrato deshidrogenasa aumenta su actividad con una mayor concentración del Mg^{2+} dentro de las variaciones fisiológicas, pero de manera dependiente a las variaciones fisiológicas del Ca^{2+} mitocondrial (Rutter y Denton, 1989). En segundo lugar, la α -cetoglutarato deshidrogenasa es activada por Mg^{2+} , observándose una mayor sensibilidad al ion varios órdenes de magnitud menores (0.025 mM) a las concentraciones mitocondriales normales (Panov y Scarpa, 1996). La tercera enzima es la piruvato deshidrogenasa fosfatasa, la cual estimula indirectamente a la piruvato deshidrogenasa. La actividad de

la enzima es altamente sensible al Mg^{2+} en el rango de variación de las concentraciones de Mg^{2+} mitocondriales aunque, como la isocitrato deshidrogenasa, su actividad es dependiente de los niveles de Ca^{2+} mitocondriales (Thomas *et al.*, 1986). Como es posible observar, la actividad de estas enzimas es altamente sensible a variaciones de Mg^{2+} dentro de las concentraciones reportadas de magnesio libre en la mitocondria (0.8-1.5 mM) (Z. Xu *et al.*, 2016), lo que demuestra que variaciones en la homeostasis de Mg^{2+} pueden influir en la producción de ATP por el ciclo de Krebs.

5. Canal de potasio dependiente de ATP (K_{ATP}). Este canal se encuentra constituido por 4 subunidades Kir6.2, las cuales constituyen los márgenes del poro, y por 4 subunidades reguladores SUR1 (Sperling *et al.*, 2014). En condiciones de reposo el canal se encuentra abierto, permitiendo la salida de K^+ de la célula; y es cerrado por un aumento en el cociente ATP/ADP- Mg^{2+} intracelulares, produciendo la despolarización que estimula el flujo de Ca^{2+} al interior de la célula y la liberación de insulina (Schmeltz y Metzger, 2006; Sperling *et al.*, 2014). Se ha reportado que tanto el Mg^{2+} -ATP como el Mg^{2+} -ADP presentan un efecto estimulador del canal K_{ATP} , que involucra a los dominios de unión a nucleótidos en las subunidades SUR1 (Nichols, 2006). Sin embargo, con concentraciones de nucleótidos fisiológicas, a falta absoluta de Mg^{2+} el ATP presenta un efecto inhibitorio, mayor incluso que el estimulador del Mg^{2+} -ATP (Gribble *et al.*, 1998; Nichols, 2006), y el ADP disminuye su efecto excitatorio sobre el canal (Hopkins *et al.*, 1992; Nichols, 2006). Como es posible observar, una falta absoluta de Mg^{2+} produce una inhibición del canal K_{ATP} , aunque no se han reportado los efectos de variaciones en las concentraciones fisiológicas. Además, Gommers *et al.*, (2019) concluyeron que el cultivo de células de insulinoma de rata, así como de islotes de Langerhans de ratón, en medios con concentraciones de Mg^{2+} ligeramente disminuidas (0.4 mM) por 24 horas no presentaban una diferencia significativa en la expresión de los genes KCNJ11 ni ABCC8. Ambos genes transcriben a las subunidades del canal K_{ATP} , KCNJ11 para la subunidad Kir6.2, y ABCC8 para la subunidad SUR1 (Gommers *et al.*, 2019), aunque al no extenderse el cultivo por más de 24 horas no es posible concluir si la expresión del canal varía con medios de cultivo que simulan una deficiencia crónica.
6. Canal de calcio tipo L. Se ha reportado en cultivos de células- β murinos que el Mg^{2+} en el medio reduce la entrada de Ca^{2+} cuando se compara con medios sin el ion, lo que

sugiere que una disminución considerable en las concentraciones de Mg^{2+} puede influir en el transporte de Ca^{2+} (Berggren *et al.*, 1983; Gow *et al.*, 2011). Asimismo, en una línea celular de insulinoma de rata (RINm5F), al estimular la secreción de insulina, las concentraciones intracelulares de Mg^{2+} aumentaron; y la adición de verapamilo, un bloqueador de canales de calcio tipo L, inhibía tal aumento. Los estudios anteriores demostraron que el Mg^{2+} extracelular puede inhibir competitivamente el canal de calcio tipo L presente en las células- β (de Baaij *et al.*, 2015; Murakami *et al.*, 1992). Experimentos en cardiomiocitos de rata han mostrado que un aumento en las concentraciones de magnesio intracelular producen un efecto inhibitorio de la corriente de calcio a concentraciones ligeramente fuera del rango fisiológico (0.2-1.8 mM) (Wang y Berlin, 2006; Wang *et al.*, 2004). Zhang *et al.*, (2007) realizaron una observación similar en células vasculares de ratón, aunque utilizaron concentraciones un orden de magnitud mayores a las fisiológicas (1.2-10 mM) (Zhang *et al.*, 2007). Shimaoka *et al.*, (2015) alimentaron ratas sanas con una dieta totalmente libre de magnesio por 16 semanas, y reportaron una disminución en el ARNm del canal de calcio tipo L (Cav1.2), así como una disminución en la corriente de los canales de calcio tipo L en cardiomiocitos (Shimaoka *et al.*, 2015). Los resultados anteriores sugieren que condiciones de deficiencia de magnesio extremas, así como una disminución ligera de magnesio intracelular pueden aumentar la actividad de los canales de calcio tipo L tanto en células- β como en cardiomiocitos. Al contrario, un aumento en los niveles de Mg^{2+} pueden disminuir la corriente de Ca^{2+} y disminuir la secreción de insulina, aunque se requieren nuevos ensayos para replicar las observaciones de cambios en la expresión de Cav1.2 en cardiomiocitos, pero en células- β pancreáticas.

Otra medida de la función secretora de las células- β pancreáticas es el índice HOMA- β , el cual, con base en los mecanismos anteriores, debería verse disminuido por un aumento en los niveles de Mg^{2+} . Esto, sin embargo, es disputado por diversos estudios de tipo transversal, los cuales han reportado una asociación directa entre los niveles de Mg en suero y el índice HOMA- β . Rodríguez-Morán y Guerrero Romero (2011) detectaron un índice HOMA- β menor en sujetos con bajos niveles de magnesio en suero (<1.8 mg/dL) comparado con el grupo con normomagnesemia. Asimismo, reportaron una disminución en la secreción de la insulina en la primera y segunda fases en sujetos con hipomagnesemia, y concluyeron que bajos niveles de magnesio en suero se correlacionaban con una menor secreción de insulina por las células- β

pancreáticas (Rodríguez-Morán y Guerrero-Romero, 2011). Simental-Mendía et al., (2009) revelaron que bajos niveles de magnesio en suero impiden observar la curva hiperbólica de secreción de insulina contra sensibilidad de insulina en sujetos sanos, concluyendo que las células- β no pueden compensar la disminución en la sensibilidad a la insulina cuando se presentan niveles bajos de magnesio (<0.74 mM), al contrario de sujetos con normomagnesemia (Simental-Mendía et al., 2009). Guerrero-Romero y Rodríguez-Morán, (2011) repitieron el estudio, observando igualmente que la presencia de hipomagnesemia (<0.70 mM) impedía observar la curva hiperbólica de secreción de insulina vs sensibilidad a la insulina (Guerrero-Romero y Rodríguez-Morán, 2011). Sin embargo, la suplementación de magnesio permitió en sujetos con hipomagnesemia permitió observar nuevamente la curva hiperbólica de secreción vs sensibilidad a la insulina, al contrario del grupo placebo (Guerrero-Romero y Rodríguez-Morán, 2011). Este cambio en la curva sugiere que la sensibilidad a la glucosa de las células- β mejora con la suplementación de magnesio, y probablemente la hipomagnesemia pueda causar una disminución en la respuesta secretora de las células- β (Bergman et al., 2002; Guerrero-Romero y Rodríguez-Morán, 2011).

Al contrario de lo reportado anteriormente, un ensayo en la línea celular INS-1 que suprimió la expresión genética de TRPM7, principal canal iónico del magnesio en las células- β pancreáticas, mostró un aumento en la secreción de la insulina en un 300% (Gommers et al., 2019). El equipo concluyó que una disminución intracelular de magnesio, o posiblemente la disminución de calcio por ser el canal TRPM7 también un transportador de Ca^{2+} , puede aumentar la secreción de insulina (Gommers et al., 2019). Asimismo, en un estudio piloto en sujetos sanos se observó una disminución pronunciada en los niveles de insulina al realizarse una infusión intravenosa de $MgSO_4$ (Gow et al., 2011). Considerando ambos estudios, los niveles de Mg^{2+} parecen influir de una manera inversa en la secreción de insulina por las células- β .

Como es posible observar, ya que hay resultados contradictorios, aún no hay consenso definitivo sobre la influencia de los niveles de magnesio en la secreción de insulina por células- β . Estos resultados muestran un paralelo a lo reportado en estudios transversales en sujetos sin DMT2, en los cuales se reportaron tanto asociaciones directas entre Mg en suero y el índice HOMA- β (Rodríguez-Morán y Guerrero-Romero, 2011), asociaciones indirectas entre Mg en la dieta y HOMA- β (Akter et al., 2018; Cahill et al., 2013), o definitivamente ninguna asociación (Akter et al., 2018; Simental-Mendía et al., 2009). Lamentablemente, no se ha evaluado

relación entre la función secretora de las células- β y parámetros de la homeostasis de magnesio en pacientes con DMT2.

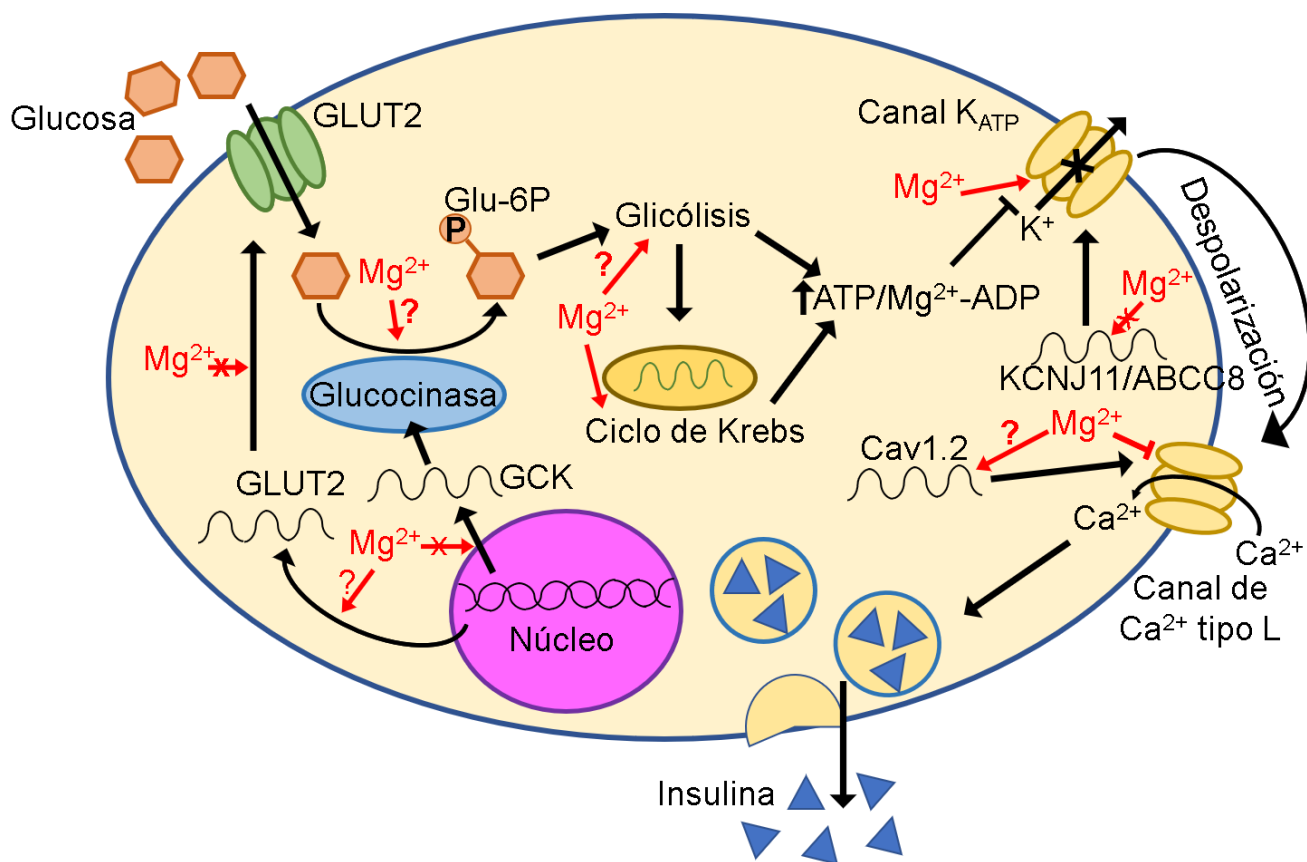


Figura 6. Probables mecanismos del efecto de la homeostasis de magnesio sobre la liberación de insulina en células- β pancreáticas. El Mg^{2+} intracelular podría ejercer un efecto estimulador sobre la GCK y otras enzimas de la glucólisis como la fosfofructocinasa y piruvato cinasa, además de enzimas del ciclo de Krebs. Este aumento en la actividad enzimática se traduce como un aumento en los niveles de ATP, que tienen un efecto inhibitorio sobre el canal K_{ATP} . Este canal permite la salida de iones K^+ de la célula, y es influido por los niveles de Mg^{2+} , los cuales mantienen su apertura cuando se encuentran conjugados a ADP. Al cerrarse el canal K_{ATP} , ocurre la despolarización de la membrana celular, lo que estimula la entrada de Ca^{2+} por los canales de Ca^{2+} tipo L. El Mg^{2+} puede inhibir competitivamente estos canales, lo que produce una disminución en la subsecuente liberación de insulina. En estudios de expresión genética se describió que el Mg^{2+} podría modificar la expresión de los genes que transcriben el canal GLUT2 y los canales de Ca^{2+} tipo L; aunque no se ha reportado que ejerza un efecto sobre la expresión del ARNm de GCK; o sobre KCNJ11 o ABCC8, que transcriben las subunidades del canal K_{ATP} . ADP: Adenosín difosfato; ATP: adenosín trifosfato; Ca^{2+} : ion calcio; GLUT2: transportador de glucosa 2; Glu-6P: glucosa 6 fosfato; GCK: glucocinasa; K^+ : ion potasio; K_{ATP} : canal de potasio dependiente de ATP; Mg^{2+} : ion magnesio.

5.2 Papel del magnesio en la resistencia a la insulina periférica

Etwebi, (2011) observó que células de la línea celular de hepatoma humano HepG2 mostraron una disminución en la captación de glucosa inducida por insulina cuando éstas se cultivaron en niveles subfisiológicos de magnesio (0.4 mM), con respecto al cultivo en niveles normales (0.8 mM) (Etwebi, 2011). Asimismo, se reportó que los niveles del ARNm de SREBP-1c, un factor de transcripción dependiente de insulina, disminuía con concentraciones de 0.4 mM de Mg^{2+} (Etwebi, 2011). Lo anterior sugiere que incluso variaciones ligeras en la concentración de Mg^{2+} pueden afectar la respuesta a la insulina en hepatocitos. Sin embargo, es de aclarar que, como se discutió anteriormente, la evidencia de los cambios en la homeostasis de magnesio sobre la resistencia a la insulina en pacientes con prediabetes o sujetos sanos es aún contradictoria, observándose una evidencia más uniforme en pacientes con DMT2 diagnosticada. Los mecanismos a través de los cuales el ion magnesio podría influir en la resistencia a la insulina a continuación, y se resumen en la Figura 7.

5.2.1 Expresión y actividad de receptores a insulina

La evaluación de la expresión de receptores de insulina presenta resultados contradictorios. En ratas sanas alimentadas con dietas deficientes en magnesio (13.8% de Mg en dieta control) por 11 semanas, el número de receptores de insulina en hígado aumentaban, pero no se observaron cambios en el número de receptores en el músculo (Reis *et al.*, 2000). Al contrario, estudios en ratas con diabetes inducida han reportado que la suplementación de magnesio aumentaba la expresión de receptores de insulina en músculo esquelético (Morakinyo *et al.*, 2018). Esta diferencia en la expresión de receptores podría deberse a una respuesta tejido-específica de la homeostasis de magnesio sobre la expresión de receptores de insulina, y una respuesta diferente en ratas con diabetes inducida con respecto a ratas sanas. Por el contrario, la constante de afinidad del receptor de insulina en hepatocitos de ratas sanas aumentó al ser alimentadas con dietas suplementadas de 1000 mg/kg de Mg (Liu *et al.*, 2020).

Aunque no hay consenso definitivo en la variación de la expresión del receptor, se ha reportado que su actividad aumenta con mayores niveles de magnesio. Paxton y Ye, (2005) reportaron que en tejido cardiaco de rata, conejo y oveja la estimulación de la tirosina cinasa

del receptor de insulina alcanza la mitad de su respuesta máxima con una concentración de 8.5 mM de Mg^{2+} , un orden de magnitud mayor que las concentraciones fisiológicas (Paxton y Ye, 2005). Este reporte confirma observaciones anteriores de que cambios de las concentraciones fisiológicas pueden afectar la actividad de la tirosina cinasa de manera significativa (Vicario y Bennun, 1990; Viñals *et al.*, 1997). Asimismo, Sales *et al.*, (2014) evaluaron la actividad de la tirosina cinasa en ratas alimentadas con dietas altas en grasa y con bajos niveles de Mg (34% del Mg en dietas control). El equipo observó que en hepatocitos de ratas con dietas deficientes en Mg, la autofosforilación de la subunidad- β del receptor de insulina disminuyó, independientemente de la disminución de la autofosforilación observada por la dieta alta en grasa (Sales *et al.*, 2014). Estos resultados corroboran las conclusiones de Suárez *et al.*, 1995, que reportaron una reducción de hasta 50% en la autofosforilación de la subunidad- β del receptor de insulina en músculo esquelético de ratas con dietas deficientes en Mg (Suárez *et al.*, 1995).

5.2.2 Cascada de señalización de insulina

Los sustratos del receptor de insulina (IRS también se ven afectados por cambios en los niveles de magnesio, aumentando su expresión y actividad. Sales *et al.*, (2014) reportaron que la deficiencia de magnesio en la dieta en ratas sanas (34% del Mg en dietas control) reducía la fosforilación del IRS-1 en el hígado a los 32 días, independientemente de la ingesta de altos niveles de grasa (Sales *et al.*, 2014). Por otra parte, en ratas con diabetes inducida, la suplementación de magnesio aumentó la expresión del gen IRS1 y su proteína, el sustrato del receptor de insulina-1, en un extracto de músculo esquelético (Kamran *et al.*, 2019). Asimismo, se observó un aumento en la expresión del ARNm del IRS2 en hepatocitos con la suplementación de magnesio en ratas con diabetes inducida (Liu *et al.*, 2020). Al contrario de las observaciones anteriores, Reis *et al.*, (2000) reportaron que en ratas sanas la deficiencia de magnesio en la dieta (13.8% de Mg en dieta control) por 11 semanas incrementaba la velocidad de disminución de niveles de glucosa en respuesta a insulina, la cual regresaba a niveles normales con la suplementación de magnesio posterior, sugiriendo una mayor sensibilidad a la insulina con deficiencia de magnesio. Asimismo, el estudio observó que la deficiencia de magnesio aumentaba los niveles de la proteína IRS-1, sus niveles de fosforilación, así como la asociación de IRS-1 con la subunidad p85 de PI3K en hígado, sin cambios observados en músculo (Reis *et al.*, 2000). Es de notar que Sales *et al.* y Reis *et al.* reportaron observaciones contradictorias, al utilizar ambos modelos de ratas sanas

alimentadas con dietas deficientes en Mg y observando en hígado un aumento (Reis *et al.*, 2000) y una disminución (Sales *et al.*, 2014) de la fosforilación de IRS-1. Si los cambios en la fosforilación de IRS-1 dependen de la diferencia en los niveles de Mg en la dieta o el tiempo del estudio aún no se evalúa.

En ratas sanas, se ha reportado que una dieta rica en grasa y deficiente en magnesio (34% de Mg en dieta control) disminuye la fosforilación de la proteína cinasa B (Akt) en el hígado (Sales *et al.*, 2014). Por otra parte, en el músculo esquelético de ratas con diabetes inducida se reportó un aumento en la expresión del gen AKT2 y su proteína (Kamran *et al.*, 2019) una serina/treonina proteína cinasa involucrada en diversos efectos metabólicos de la insulina (Cho *et al.*, 2001), después de la suplementación de magnesio por 16 semanas.

Barooti *et al.*, (2019) reportaron que en el hígado y músculo esquelético de ratas con diabetes inducida, la suplementación de magnesio por 16 semanas reducía la expresión tanto del gen como de la proteína del factor de transcripción FOXO1. Este factor de transcripción estimula la expresión de PEPCK y de la glucosa-6 fosfatasa (G6Pasa), lo que promueve la gluconeogénesis con su activación (Barooti *et al.*, 2019).

En resumen, en general la cascada de señalización de la insulina es modulada de manera positiva por un aumento en el consumo de Mg. Por el contrario, una deficiencia en la dieta modula de manera negativa la cascada de señalización, lo que está asociado con efectos negativos sobre la homeostasis de glucosa. Por ejemplo, la deficiencia de IRS-1, probablemente modulada por Mg, está relacionada con la resistencia a la insulina (Rondinone *et al.*, 1997). Además, una deficiencia de AKT2 está involucrada en una homeostasis de glucosa deficiente (Cho *et al.*, 2001) y su mutación se ha relacionado con resistencia a la insulina severa y DMT2 (George *et al.*, 2004). Esta proteína se encuentra modulada de manera positiva por la suplementación de Mg (Kamran *et al.*, 2019).

Liu *et al.*, (2020) encontraron que los niveles de β -arrestina 2 (la cual mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina) aumentaban con la suplementación de magnesio en ratas con diabetes inducida (Liu *et al.*, 2020). Las concentraciones de la molécula β -arrestina 2 disminuyen en músculo de modelos de diabetes en ratón (Luan *et al.*, 2009), con lo cual se observa que otra molécula involucrada en la sensibilidad a la insulina es modulada de manera positiva por el Mg.

5.2.3 GLUT4

Se ha reportado de manera extensa la modulación positiva del magnesio sobre la expresión y translocación de la proteína GLUT4, principal proteína de transporte de glucosa en músculo esquelético y tejido adiposo (Schmeltz y Metzger, 2006). Ensayos en ratas con diabetes inducida reportaron que la suplementación de magnesio por 8 semanas elevaba los niveles del ARNm del transportador de glucosa 4 (GLUT4) en un 23% en músculo esquelético, un aumento incluso mayor que el presentado por el grupo con tratamiento con insulina (Solaimani *et al.*, 2014). Los resultados fueron comprobados por un estudio similar en donde la suplementación de magnesio por 12 semanas en ratas con diabetes inducida incrementaba los niveles de ARNm de GLUT4 en músculo, al tiempo que aumentaba la traslocación a la membrana celular (Sohrabipour *et al.*, 2018). Asimismo, se vio un aumento en los niveles de expresión de la proteína GLUT4 en el músculo esquelético de ratas con DMT2 inducida después de 4 semanas de suplementación de magnesio (Morakinyo *et al.*, 2018). Fapohunda y Balogun, (2019) detectaron un aumento del ARNm de GLUT4 en el hígado después de 4 semanas de suplementación de magnesio combinada con metformina en ratas con diabetes inducida, un aumento incluso mayor que el producido por el tratamiento con metformina sola (Fapohunda y Balogun, 2019).

Khosravi *et al.*, (2018) determinaron que la suplementación de magnesio por 16 semanas en ratas con diabetes inducida incrementaba la expresión del gen y la proteína PPAR- γ en el músculo esquelético. Aunque no evaluaron la expresión de GLUT4, sugirieron que el incremento de PPAR- γ podría inducir la expresión de GLUT4 (Khosravi *et al.*, 2018). Así, el magnesio podría modular la traslocación de GLUT4 con la activación de PPAR γ de una manera que recuerda al mecanismo de las tiazolidinedionas (Nyenwe *et al.*, 2011).

5.2.4 Efectos específicos en hígado

En el hígado, la insulina inhibe la actividad de la G6Pasa, interrumpiendo así la producción de glucosa; y estimula la glucógeno sintasa y la fosfofructocinasa-1 (PFK-1), aumentando el almacenamiento de glucosa (Schmeltz y Metzger, 2006). Se ha reportado que el Mg²⁺ presenta efectos similares a los de la insulina en diversos estudios. Por ejemplo, la alimentación de dietas deficientes en Mg (75% respecto a control) en ratas sanas aumentó la actividad de la G6Pasa hepática hasta en un 25%, sin cambios en la expresión de la proteína,

y se presentaba junto con una disminución en el Mg^{2+} intracelular (Barfell *et al.*, 2011). El estudio anterior consideró que la G6Pasa podría disminuir su actividad al elevar las concentraciones de Mg^{2+} intracelulares, sea por cambios en su actividad *per se* o por el transporte de glucosa-6-fosfato al retículo endoplásmico, un efecto que mimetiza aquel de la insulina (Barfell *et al.*, 2011). Por el contrario, la suplementación de magnesio por 12 semanas en ratas con diabetes inducida disminuyó los niveles de ARNm de la G6Pasa y de PEPCK (Sohrabipour *et al.*, 2018).

La observación de Sohrabipour *et al.* sobre la expresión de PEPCK fue corroborado por Barooti *et al.*, (2019) quienes administraron un suplemento de magnesio por 16 semanas en ratas con diabetes inducida, y observaron una reducción en la expresión tanto del gen como de la proteína de PEPCK y del factor de transcripción FOXO1, el cual estimula la expresión de PEPCK y de la G6Pasa (Barooti *et al.*, 2019). En aparente contradicción a los reportes anteriores, la administración de dietas deficientes en Mg (3.6% del Mg en dietas control) por 2 semanas en ratas sanas disminuye los niveles del ARNm de PEPCK (Takaya *et al.*, 2012). El estudio concluyó que la disminución en la expresión de PEPCK probablemente se debió a los altos niveles de insulina observados y no a una mayor sensibilidad a la insulina (Takaya *et al.*, 2012).

Asimismo, se ha observado en ratas con diabetes inducida que la metformina logra aumentar los niveles de ARNm de PFK-1, enzima de la glucólisis estimulada por insulina, pero si se combina con la suplementación de magnesio ésta es promovida aún más (Fapohunda y Balogun, 2019). Así, es probable que el magnesio ejerza un efecto similar a la insulina en la ruta de la gluconeogénesis en un estado de diabetes, pero no ejerza el mismo efecto en sujetos con liberación y sensibilidad normal de la insulina, como se sugiere por los estudios *in vivo* anteriores.

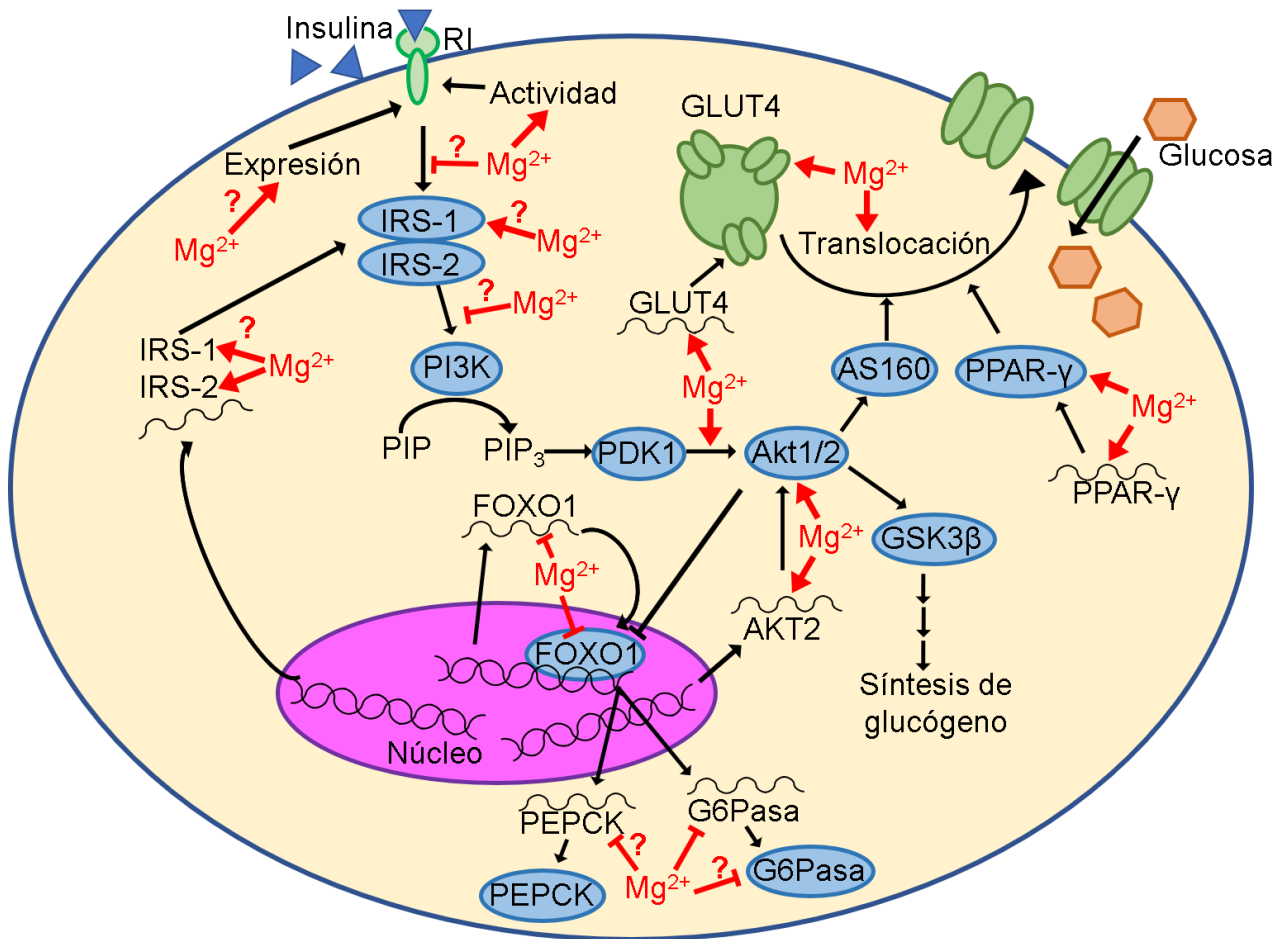


Figura 7. Probables mecanismos del efecto de la homeostasis de magnesio sobre la sensibilidad a la insulina. El Mg^{2+} ejerce un posible efecto positivo sobre la expresión y actividad de los receptores de insulina (RI). Se ha observado una modulación del Mg^{2+} sobre la expresión genética de IRS-1 e IRS-2 y la expresión de la proteína IRS-1, en una probable forma tejido-específica o dependiendo del estatus de salud. Asimismo, la fosforilación de IRS-1 y su asociación con PI3K son probablemente moduladas por Mg^{2+} . El Mg^{2+} también modula la fosforilación de Akt, y se ha observado que la suplementación aumenta la expresión del gen y la proteína de AKT2. La expresión del gen y la proteína FOXO1 es reducida por el Mg^{2+} ; pero la expresión del gen y la proteína de GLUT4 es aumentada por Mg^{2+} . Además, el Mg^{2+} aumenta la translocación de las vesículas de GLUT4, al menos en parte por un aumento en la expresión y proteína PPAR- γ . En el hígado, el Mg^{2+} parece modular la expresión del ARNm de PEPCK de forma dependiente del estatus de salud, y disminuye la expresión del gen como de la enzima G6Pasa. Akt: proteína cinasa B; AS160: sustrato de Akt de 160 kDa; FOXO1: Forkhead Box O1; G6Pasa: glucosa 6 fosfatasa; GLUT4: transportador de glucosa 4; IRS-1: sustrato del receptor de insulina 1; IRS-2: sustrato del receptor de insulina 2; Mg^{2+} : ion magnesio; PDK1: proteína cinasa 1 dependiente de 3-fosfoinosítido 1; PEPCK: fosfoenolpiruvato carboxicinasa; PI3K: fosfoinositol 3 cinasa; PIP: fosfatidilinositol; PIP_3 : fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato; PPAR- γ : receptor activado por proliferadores de peroxisoma- γ ; RI: receptor de insulina.

5.2.5 Inflamación y estrés oxidativo

Se ha descrito anteriormente que la inflamación y el estrés oxidativo están relacionados con la patogénesis de la DMT2 (Bloch-Damti y Bashan, 2005; Rains y Jain, 2011), lo cual es soportado por los reportes de asociaciones entre marcadores de inflamación y la incidencia de DMT2 o complicaciones. Por ejemplo, King et al., (2003) reportaron que la prevalencia de altos niveles de proteína C reactiva (PCR) incrementaba con el aumento en los niveles de HbA1c en pacientes con DMT2 (n=1,018). Como la PCR es comúnmente utilizada para evaluar el estado inflamatorio del cuerpo (Black *et al.*, 2004), el estudio sugirió una asociación entre el control glicémico y la inflamación sistémica (King *et al.*, 2003). Asimismo, estudios prospectivos han concluido que sujetos con altos niveles de PCR presentaban un mayor riesgo de desarrollar DMT2 (Han *et al.*, 2002; Laaksonen *et al.*, 2004). Por ello se ha considerado que los efectos que ejerza la alteración en la homeostasis de magnesio sobre la producción/actividad de moléculas que participan en la inflamación o estrés oxidativo, podrían influir sobre la resistencia a la insulina de forma indirecta.

En la población general, la incidencia de altos niveles de PCR en sujetos con un menor consumo de Mg en dieta que el recomendado era significativamente mayor con respecto a la población con adecuado consumo (n=5,773) (King *et al.*, 2005), observación también realizada en niños sanos (n=5,007) (King *et al.*, 2007). Asimismo, se reportó una relación inversa entre el consumo de magnesio y las concentraciones de PCR en la población general, con ajuste a diversas variables (n=1,653) (Bo *et al.*, 2006); así como en mujeres adultas ajustado a edad e IMC (n=11,686) (Song *et al.*, 2005); o ajustado a la actividad física, edad, consumo calórico, de alcohol, de tabaco e IMC (n=657) (Song *et al.*, 2007). Estudios transversales también han reportado una correlación inversa entre los niveles de magnesio en suero/plasma y los niveles de PCR en sujetos sanos (n=599) (Chen *et al.*, 2017) y en niños sanos (n=488) (Rodríguez-Morán y Guerrero-Romero, 2008). Asimismo, un estudio de cohorte prospectivo por 20 años en sujetos sanos (n=4,497) mostró que tanto la ingesta de magnesio como los niveles en suero presentaban una asociación inversa con los niveles de PCR (Kim *et al.*, 2010). Al contrario, King et al., (2006) concluyeron que el consumo de suplementos de magnesio disminuían la prevalencia de altos niveles de PCR, incluso en individuos con un consumo menor al 50% del recomendado (n=10,024) (King *et al.*, 2006).

6. Efectos de la DMT2 en la homeostasis de magnesio

Anteriormente se revisaron los efectos de la deficiencia de magnesio sobre la secreción y sensibilidad a la insulina. Estos efectos soportan la teoría de que la homeostasis alterada de magnesio está involucrada en la patogénesis de la DMT2. Sin embargo, se considera que la DMT2 también produce alteraciones en la homeostasis de magnesio, principalmente al permitir una mayor excreción urinaria de magnesio.

6.1 Efectos en riñón

Estudios transversales han reportado una mayor excreción urinaria de magnesio en pacientes con DMT2 con respecto a los grupos control (Doşa *et al.*, 2011; Farid, 2016; J. Xu *et al.*, 2013). Wälti *et al.*, (2003b) reportaron que la absorción intestinal, la fracción excretada de Mg (FEMg) y la excreción urinaria de magnesio radioactivo no variaban entre pacientes con DMT2 y el grupo control, aunque su grupo de estudio fue relativamente pequeño (n=12/10 para casos/control) (Wälti *et al.*, 2003b). Asimismo, Peters *et al.*, (2013) describió que pacientes con DMT2 de reciente diagnóstico y controlada por dieta presentaban un menor riesgo de padecer hipomagnesemia en comparación con pacientes con DMT2 más avanzada tratados con metformina, lo que sugiere una mayor alteración en la homeostasis de magnesio conforme progresa la DMT2 (Peters *et al.*, 2013). Asimismo, se ha reportado que la FEMg es mayor en pacientes con DMT2 con respecto a sujetos sanos, y aún mayor si los pacientes presentaban microalbuminuria, en cuyo caso la FEMg podía ser utilizada como biomarcador para el diagnóstico y pronóstico de microalbuminuria (Ozcelik *et al.*, 2020). Estos estudios sugieren que en pacientes con DMT2 hay una mayor excreción de magnesio y mayor FEMg con respecto a sujetos sin DMT2, lo cual implica una menor reabsorción urinaria de magnesio en pacientes con DMT2. Xu y Maalouf (2017) evaluaron el efecto de la hiperinsulinemia aguda en pacientes con DMT2, observando una disminución de la FEMg (p=0.03), pero no en sujetos sanos (Xu y Maalouf, 2017), lo que sugiere que la resistencia a la insulina podría aumentar la excreción urinaria de magnesio.

Si la DMT2 llega a controlarse, tanto por ciertos fármacos como por cirugía bariátrica, los marcadores de la homeostasis de magnesio presentan una mejoría. J. Xu *et al.*, (2013) encontraron una reducción en la excreción de magnesio al tratar a pacientes con DMT2 con

simvastatina (J. Xu *et al.*, 2013). Asimismo, el tratamiento con metformina reduce la excreción urinaria de magnesio, con un efecto mayor si se combina con una sulfonilurea (Peters *et al.*, 2013). Doşa *et al.*, (2011) informaron que el tratamiento con metformina por 3 meses aumentó los niveles de magnesio total en eritrocito, y disminuyó la excreción urinaria en 24 horas de magnesio con respecto al grupo sin tratamiento (Doşa *et al.*, 2011). Curiosamente, el mismo estudio indicó que la metformina disminuía los niveles de Mg en suero, observación que demuestra la falta de correlación entre el magnesio en suero y otros marcadores de homeostasis de magnesio (Elin, 2010). Asimismo, después de cirugía bariátrica, ciertos pacientes logran resolver la DMT2 (Nyenwe *et al.*, 2011). Por ejemplo, Lecube *et al.*, (2012) reportaron que en pacientes con DMT2 sometidos a cirugía bariátrica los niveles de magnesio en suero incrementaron en los pacientes que lograron resolver la DMT2, comparados con los niveles en suero de pacientes que no la resolvieron (Lecube *et al.*, 2012).

Así, es posible observar una mayor excreción urinaria de magnesio y una mayor fracción de excreción de magnesio (FEMg) en pacientes con DMT2 cuando se comparan con sujetos sanos. Los mecanismos por los que la DMT2 podría producir la mayor excreción de magnesio se resumen en la Figura 8, y se presentan a continuación.

6.1.1. Cambios en el glomérulo

En pacientes con DMT2, la FEMg aumenta, con una correlación moderada, al aumentar el cociente albúmina-creatinina, indicadora de daño renal (Ozcelik *et al.*, 2020), sugiriendo que una mayor excreción de magnesio está asociada con el avance en las complicaciones renales en la DMT2. Rafsanjani *et al.*, (2009) reportaron que en pacientes con DMT2 y enfermedad renal en estadios tempranos se presentaba una correlación negativa entre el magnesio en suero y los niveles de metaloproteinasa-9 (MMP-9), quinasa que podría estar involucrada en la patogénesis y progresión de la nefropatía (Rafsanjani *et al.* 2019). Así, probables mecanismos de hipomagnesemia, o mayor excreción urinaria en DMT2, son los cambios estructurales de la barrera de filtración glomerular que desembocan en el incremento de la microalbuminuria o proteinuria (Singh y Satchell, 2011). Este posible mecanismo es sustentado por estudios transversales que han reportado una asociación entre los bajos niveles de magnesio en suero y la mayor prevalencia de microalbuminuria en pacientes con DMT2 (Arpaci *et al.*, 2015; Corica *et al.*, 2006; Lu *et al.*, 2016; Nasreen *et al.*, 2018; B. Xu *et al.*, 2013) (n=290,

n=1829, n=673, n=3100 y n=120 respectivamente). Es de notar que en otros estudios no se han reportado diferencias de magnesio en suero entre los grupos con y sin microalbuminuria, aunque son generalmente estudios con tamaños de muestra pequeños (Dasgupta *et al.*, 2012; Sales *et al.*, 2011) (n=51 y n=150, respectivamente).

Además, en un análisis multivariable, se identificó a la proteinuria como factor de riesgo de la hipomagnesemia en pacientes sin diabetes, aunque no en pacientes con DMT2 (n=556 y 488 respectivamente) lo que, combinado con la identificación de la DMT2 *per se* como factor de riesgo, sugiere que otros factores intrínsecos de la DMT2 tienen mayor peso en el desarrollo de la deficiencia de magnesio/hipomagnesemia (Oka *et al.*, 2019). Este estudio se complementa con la observación de que la suplementación de magnesio por un año aumentó los niveles de magnesio en suero, pero el aumento era significativamente menor con la presencia de proteinuria elevada en los grupos de estudio (Oka *et al.*, 2019). Al tener la enfermedad renal una prevalencia de entre el 30 y 40% entre pacientes con DMT2, el daño renal podría ser una causa común de mayor excreción de magnesio (Schrijvers *et al.*, 2004).

6.1.2 Diuresis osmótica

La diuresis osmótica se ha propuesto como posible mecanismo por el que incrementa la excreción urinaria de magnesio, y se produce una disminución de magnesio en suero, lo cual se ha inferido de las asociaciones entre la glucosuria y la excreción urinaria o niveles plasmáticos de magnesio del siglo pasado (Mather *et al.*, 1979; McNair *et al.*, 1982). Es de notar la observación de Djurhuus *et al.*, (2000) que reportaron un aumento inducido en la glucosa en sangre, de 95 a 221 mg/dL, y un aumento en la excreción de magnesio 2.4 veces, independientemente de la glucosuria o los niveles de insulina en pacientes con DMT1 (Djurhuus *et al.*, 2000). El aumento en la excreción se produjo en un mayor grado de lo que cabría esperar sólo por el aumento en la tasa de filtración glomerular, ya que la hiperglicemia en pacientes con DMT1 se ha reportado que aumenta sólo entre 15.3-17.5% la tasa de filtración glomerular (Cherney *et al.*, 2000). Como es posible observar, una mayor glucosuria no es necesaria para que la hiperglicemia ejerza un efecto sobre la excreción urinaria de magnesio, aunque falta por confirmar si el efecto se observa en pacientes con DMT2 y con un tamaño de muestra mayor.

6.1.3 Cambios en el asa de Henle

La zona ancha cortical del asa de Henle es el sitio principal de reabsorción de magnesio en el riñón (Curry y Yu, 2018). Esta zona es responsable por la reabsorción de entre el 65 y 75% del total de magnesio filtrado por la nefrona (Al Alawi *et al.*, 2018; Vormann, 2016). La reabsorción de Mg ocurre por un mecanismo paracelular, posible gracias a un potencial transepitelial altamente positivo (Curry y Yu, 2018). Este potencial es mantenido por el transportador NKCC2, el cual permite la entrada de los iones Na^+ y K^+ y la salida de dos iones Cl^- . El potasio es secretado posteriormente por el transportador ROMK al espacio urinario (Curry y Yu, 2018), produciendo el potencial positivo que permite la reabsorción de Mg^{2+} a través de las claudinas 16 y 19 (Curry y Yu, 2018).

Un estudio del siglo pasado realizó una microperfusión en la rama ascendente del asa de Henle de ratón y encontró que la insulina aumentaba la reabsorción de magnesio en la rama ascendente gruesa del asa, específicamente en la zona ancha cortical. Este efecto se observó que fue concomitante con el incremento sostenido y reversible de la diferencia de potencial transepitelial, y el aumento en la reabsorción de Na^+ y Cl^- (Mandon *et al.*, 1993) que podría indicar un aumento en la actividad del transportador NKCC2 (Curry y Yu, 2018). Las observaciones de Mandon *et al.* no han sido corroboradas en estudios recientes. Sin embargo, el efecto positivo de la insulina sobre el potencial transepitelial podría ser producido por un aumento en la actividad del canal ROMK, ya que se ha reportado que la insulina aumenta la salida de K^+ a través de un aumento en la actividad de ROMK en el túbulo colector de ratas sanas (Frindt y Palmer, 2012). Es de notar que tanto mutaciones en el gen *KCNJ1*, que transcribe para el canal ROMK; como en el gen *SLC12A1*, que transcribe para NKCC2, producen el síndrome de Bartter, caracterizado, entre otros signos, por una hipomagnesemia moderada (de Baaij *et al.*, 2015). Lo anterior sugiere que una disminución en la reabsorción de magnesio producida por la disminución en la actividad de ROMK podría compensarse por una mayor reabsorción en el túbulo contorneado distal (de Baaij *et al.*, 2015).

Takayanagi *et al.*, (2015) no encontraron diferencias significativas ni en la expresión genética ni en la expresión de la proteína claudina 16 en la rama ascendente del asa de Henle, a pesar de un aumento en la excreción urinaria en ratas obesas con diabetes espontánea (DMT2) (Takayanagi *et al.*, 2015). Lee *et al.*, (2006) tampoco encontraron cambios en la expresión genética o en la expresión de la proteína claudina 16 en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina (STZ) con respecto al grupo control; y tampoco se presentó una variación

con la infusión de insulina (Lee *et al.*, 2006). Ambos estudios indicaron que en modelos animales de DMT2 (Takayanagi *et al.*, 2015) y DMT1 (con altos niveles de glucosa en ayuno y niveles deficientes de insulina) (Lee *et al.*, 2006) no se presentan cambios en la expresión de la claudina 16, y probablemente su expresión no es regulada de forma directa por la insulina. Así, en el caso de resistencia a la insulina, el principal mecanismo reportado por el que disminuye la reabsorción de magnesio es la disminución en la diferencia de potencial transepitelial, posible en teoría por una disminución en la actividad de ROMK.

6.1.4 Cambios en el túbulo contorneado distal

En el túbulo contorneado distal, la reabsorción de magnesio es un proceso transcelular positivo, a diferencia del proceso en el asa de Henle (Curry y Yu, 2018). El principal transportador de Mg^{2+} en esta zona es el canal TRPM6, el cual requiere una diferencia de potencial positivo proporcionado por los canales de potasio dependientes de voltaje (Kv1.1), que secretan K^+ al espacio urinario (Curry y Yu, 2018). En esta zona se produce la reabsorción de entre el 5% y 10% del Mg^{2+} (Curry y Yu, 2018; de Baaij *et al.*, 2015).

Diversos estudios han identificado al canal TRPM6 como probable enlace entre la insulina y la reabsorción de magnesio en el túbulo contorneado distal. Se observó un aumento en los niveles de ARNm de TRPM6 en el túbulo contorneado distal de riñones de ratas con diabetes inducida con STZ con respecto a ratas sanas, pero el tratamiento con insulina devolvió los niveles de ARNm de TRPM6 a niveles normales (Lee *et al.*, 2006). Nair *et al.*, (2012) reportaron que la insulina aumentaba la actividad del canal TRPM6 de manera dependiente a la activación del receptor de insulina, de PI3K, de una GTPasa de la familia Rho (RAC1) y de la cinasa dependiente de ciclina 5 (CDK5) en la línea celular de riñón embrionario humano transfectado (HEK-293T). Los resultados del estudio, en conjunto, mostraron que la insulina modulaba la actividad de TRPM6 mediante dos mecanismos: la fosforilación del canal, y la translocación del mismo desde vesículas hacia la membrana plasmática (Nair *et al.*, 2012). Aparentemente, esta modulación sobre TRPM6 podría ser suficiente para producir la hipomagnesemia, ya que una mutación en el gen de TRPM6 produce hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (Chubanov *et al.*, 2004).

En resumen, se ha reportado que la insulina en el túbulo contorneado distal disminuye los niveles de ARNm de TRPM6, pero aumenta su actividad al permitir la translocación del

canal hacia la membrana plasmática y su posterior fosforilación. Los resultados anteriores sugieren que la resistencia periférica a la insulina, observada en la DMT2, podría disminuir la actividad y la translocación de TRPM6 a la membrana, y (Lee *et al.*, 2006; Nair *et al.*, 2012). Asimismo, la resistencia a la insulina teóricamente podría aumentar el ARNm de TRPM6 como mecanismo compensatorio, pero se requieren estudios para determinar si la expresión del ARNm o de la proteína varían en condiciones de resistencia a la insulina. Estos efectos finalmente podrían disminuir la reabsorción de magnesio, produciendo el aumento en la excreción urinaria de magnesio observado en pacientes con DMT2.

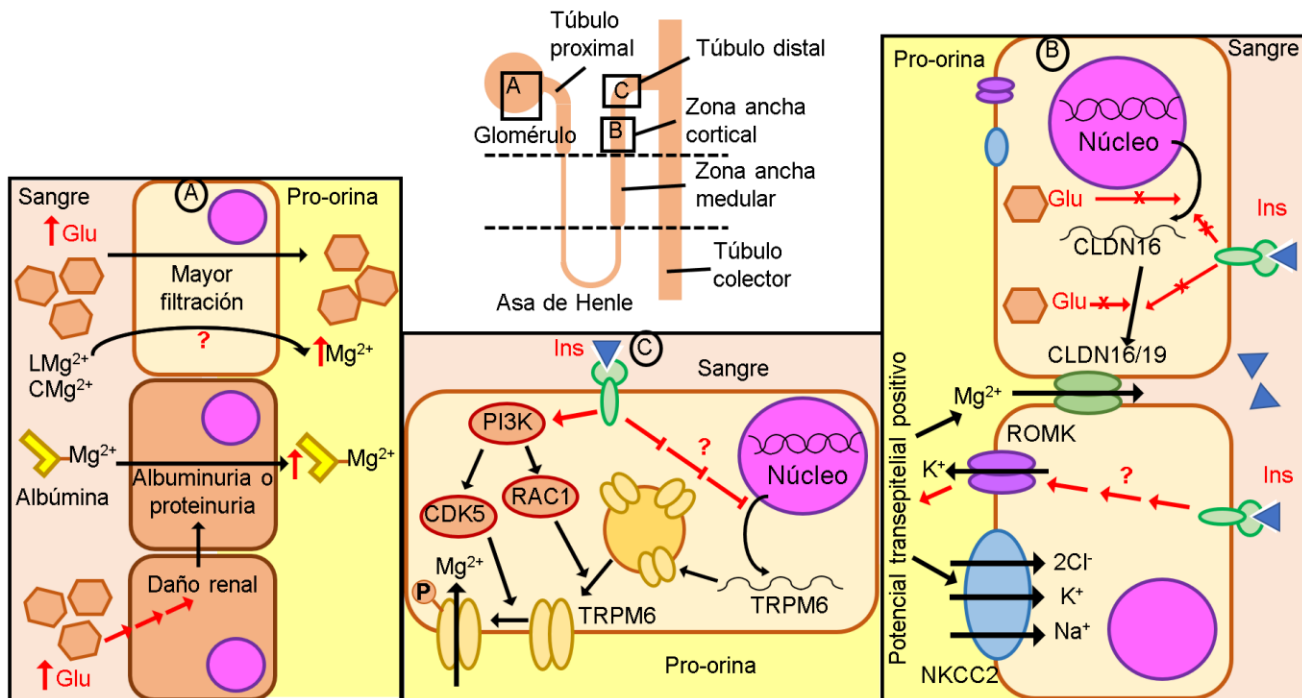


Figura 8. Probables mecanismos de los efectos de la DMT2 sobre la excreción urinaria de magnesio. La DMT2 puede producir cambios estructurales en la barrera de filtración glomerular que desembocan en microalbuminuria o proteinuria, asociadas con un aumento en la excreción de magnesio libre. Altos niveles de glucosa (Glu) en sangre, y en consecuencia la glucosuria producen un aumento en la excreción urinaria, probablemente por otros mecanismos además de la diuresis osmótica, que afecta al Mg^{2+} libre ($L Mg^{2+}$) y al magnesio que forma complejos con aniones ($C-Mg^{2+}$). En el asa de Henle, la resistencia a la insulina (Ins) disminuye la reabsorción de magnesio al disminuir su efecto positivo sobre la diferencia de potencial transepitelial probablemente al disminuir la actividad del canal ROMK, sin efecto en la expresión del ARNm o de la proteína claudina 16 (CLDN16). Finalmente, en el túbulo contorneado distal, la resistencia a la insulina podría disminuir la actividad y la transfección del canal TRPM6 al disminuir la translocación de vesículas mediada por RAC1 y la fosforilación del canal por CDK5,. Imagen obtenida y modificada de Quamme (1997), de Baaij *et al.* (2015), y Curry y Yu (2018). CDK5: cinasa dependiente de ciclina 5; CLDN: claudina; Mg^{2+} : ion magnesio; NKCC2: Cotransportador $Na^+/K^+/Cl^-$; PI3K: Fosfoinositol 3 cinasa; RAC1: GTPasa

de la familia Rho; ROMK: canal medular renal de potasio; TRPM6: Transient receptor potential ion channel 6.

7. Efectos de la suplementación de magnesio sobre componentes de la DMT2

Como se ha discutido en capítulos anteriores, la deficiencia de magnesio presenta efectos negativos sobre la homeostasis de glucosa y la sensibilidad a la insulina. Establecida la DMT2, se ha asociado la deficiencia de magnesio con un peor control glicémico y una menor sensibilidad a la insulina en estudios clínicos. Estas asociaciones, sin embargo, no se presentan de manera uniforme en pacientes con prediabetes, sujetos sanos o en modelos animales sanos. Por lo anterior, recientemente se ha evaluado la suplementación de magnesio como posible terapia coadyuvante en el manejo de la DMT2 (Elderawi *et al.*, 2019). Adicionalmente, se ha explorado si la suplementación puede proporcionar efectos benéficos sobre el control glicémico en sujetos sin DMT2.

7.1 Estudios clínicos de la suplementación de magnesio

Los ensayos controlados aleatorizados que han estudiado los efectos de la suplementación de magnesio se centran en 3 poblaciones distintas: pacientes con DMT2, pacientes con alto riesgo de padecer DMT2 y sujetos sanos. A continuación, se presenta el resumen de los ensayos controlados aleatorizados recientes en estas poblaciones.

7.1.1 Efectos en pacientes con DMT2

En la Tabla 9 se enlistan los estudios más recientes del efecto de la suplementación de magnesio sobre el control de la DMT2 en pacientes con esta enfermedad.

Tabla 9. Efectos de la suplementación de magnesio en pacientes con DMT2 – Ensayos controlados aleatorizados

Referencia	Población (prueba/control)	Suplementación de Mg (dosis de Mg elemental diaria)	[Ins]	[Glu]	[HbA1c]	IR	IS
Elderawi <i>et al.</i> (2019)	Pacientes con DMT2 (20/20)	Óxido, gluconato y lactato de Mg	↓	= ^a	↓	↓HOMA-IR	↓HOMA-β

		por 3 meses (250 mg)					
Razzaghi <i>et al.</i> , (2018)	Pacientes con DMT2 y úlcera diabética (35/35)	Óxido de Mg por 12 semanas (250 mg)	↓	↓ ^a	↓	≠HOMA-IR	=HOMA-β ↑QUICKI
Solati <i>et al.</i> (2014)	Pacientes con DMT2 (25/22)	Sulfato de Mg por 3 meses (300 mg)	=	↓ ^a ↓ ^b	=	≠HOMA-IR	
Navarrete-Cortes <i>et al.</i> (2014)	Pacientes con DMT2 y normomagnesemia (56) (cruzado)	Lactato de Mg por 3 meses (360 mg)	=	= ^a	=	=HOMA-IR	
Barbagallo <i>et al.</i> (2010)	Pacientes con DMT2 mayores a 65 años (30/30)	Píldora de Mg por 1 mes (184 mg)		= ^a			
Guerrero-Romero y Rodríguez-Morán (2009)	Pacientes con DMT2 e hipertensión (40/39)	Cloruro de Mg por 4 meses (450 mg)		= ^a	=		
Barragán-Rodríguez <i>et al.</i> , (2008)	Pacientes con DMT2 mayores a 60 años (12/9)	Mg en agua por 12 semanas (450 mg)		= ^a	=		
Yokota <i>et al.</i> (2004)	Pacientes con DMT2 estable (9) (sin control)	Mg en agua por 30 días (300 mg)	↓	= ^a		↓HOMA-IR	
Rodríguez-Morán y Guerrero-Romero (2003)	Pacientes con DMT2, hipomagnesemia y recibiendo glibenclamida (32/31)	Cloruro de Mg por 16 semanas (300 mg)		↓ ^a	↓	↓HOMA-IR	
Vasudev <i>et al.</i> , (2002)	Pacientes con DMT2 (40)	Óxido de Mg por 12 semanas (360 mg)		= ^a = ^b			

↑ Niveles/índice aumenta ↓ Niveles/índice disminuye = Niveles sin cambios □ No evaluado
 [Ins] Concentraciones de insulina [Glu] Concentraciones de glucosa en sangre
 [HbA1c] Concentraciones de hemoglobina glicosilada
 IR Índices de resistencia a la insulina IS Índices de sensibilidad a la insulina
^a Evaluó niveles de glucosa en ayuno
^b Evaluó niveles con ensayo de tolerancia a la glucosa

Como se observa en la tabla 9, los ensayos controlados aleatorizados que evalúan la suplementación de magnesio en pacientes con DMT2 presentan resultados variables. Tres estudios reportaron una disminución en los niveles de insulina (Elderawi *et al.*, 2019; Razzaghi *et al.*, 2018; Yokota *et al.*, 2004) mientras que otros dos, con tamaños de muestra ligeramente mayores no reportaron variaciones (Navarrete-Cortes *et al.*, 2014; Solati *et al.*, 2014). Asimismo, la función secretora de las células- β fue solamente evaluada por Elderawi *et al.* (2019) y por Razzaghi *et al.*, (2018), los cuales no reportaron efectos uniformes de suplementación de Mg por 3 meses sobre el índice HOMA- β (Elderawi *et al.*, 2019; Razzaghi *et al.*, 2018).

Los efectos de la suplementación sobre parámetros de control glicémico presentaron resultados dispares. Por ejemplo, tres estudios reportaron que las concentraciones de glucosa disminuyeron después de la suplementación (Razzaghi *et al.*, 2018; Martha Rodríguez-Morán & Guerrero-Romero, 2003; Solati *et al.*, 2014) pero otros varios no reportaron cambios significativos en la concentración de glucosa en ayuno, incluyendo el estudio con la mayor dosis (450 mg) y mayor tiempo de estudio (4 meses) (Guerrero-Romero y Rodríguez-Morán, 2009). Adicionalmente, Solati *et al.*, (2014), que evaluaron las concentraciones a las 2 horas de la PTOG observaron una disminución significativa en el grupo con suplementación en comparación con el grupo control (Solati *et al.*, 2014), no reportado anteriormente por Vasudev *et al.*, (2002).

La evaluación de los niveles de HbA1c también reportaron resultados dispares, al observarse una disminución en tres estudios (Elderawi *et al.*, 2019; Razzaghi *et al.*, 2018; Martha Rodríguez-Morán & Guerrero-Romero, 2003) pero sin un efecto significativo en otros cuatro (Barragán-Rodríguez *et al.*, 2008; Guerrero-Romero y Rodríguez-Morán, 2009; Navarrete-Cortes *et al.*, 2014; Solati *et al.*, 2014). En paralelo a los resultados anteriores, se reportó que la suplementación de Mg disminuía la resistencia a la insulina, medida con el índice HOMA-IR, en tres estudios (Elderawi *et al.*, 2019; Rodríguez-Morán y Guerrero-Romero, 2003; Yokota *et al.*, 2004), sin observarse cambios en otros tres (Navarrete-Cortes *et al.*, 2014; Razzaghi *et al.*, 2018; Solati *et al.*, 2014). Asimismo, Razzaghi *et al.*, (2018) observaron un aumento en el índice de sensibilidad a la insulina QUICKI (Razzaghi *et al.*, 2018).

Finalmente, se han realizado meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados que evalúan la suplementación en pacientes con DMT2: Song *et al.*, (2006) (n=370 en total),

Veronese *et al.*, (2016) (n=336 tratamiento; n=334 placebo) . Estos han determinado que en pacientes con DMT2 la suplementación de magnesio únicamente disminuye de manera significativa los niveles de glucosa en ayuno (Song *et al.*, 2006; Veronese *et al.*, 2016). Sin embargo, la suplementación de magnesio no presenta un efecto sobre otros parámetros como los niveles de HbA1c, insulina en ayuno o los niveles de HOMA-IR (Veronese *et al.*, 2016). El estudio concluyó que la suplementación de magnesio mejoraba el metabolismo de la glucosa a pesar de una alta heterogeneidad. Asimismo, su administración era bien tolerada y sin efectos adversos significativos, por lo que era un buen candidato para el tratamiento de la DMT2.

Como es posible observar, existe una falta de consenso en la evidencia reportada, lo que se ha considerado que es atribuible a factores ambientales o del estatus basal de magnesio, el cual generalmente no se evalúa (Navarrete-Cortes *et al.*, 2014). Aunado a lo anterior, los estudios no controlan por el consumo de Mg en la dieta, lo cual puede ser controlado por la implementación de dietas prescritas con fases de estabilización previa a la suplementación, como fue implementado por Elderawi *et al.* (2019). Asimismo, se ha considerado que diferencias en la dosis de Mg, el tipo de sal administrada y la duración de la suplementación podrían influir en los resultados (Solati *et al.*, 2014), así como la forma de administración pues generalmente se realiza con tabletas de la sal pero un estudio disolvió la dosis primero en agua potable (Yokota *et al.*, 2004). Los resultados anteriores apuntan a que la suplementación de magnesio en pacientes con DMT2 probablemente podría disminuir los niveles de glucosa en ayuno, mejorar el control glicémico y la sensibilidad a la insulina, pero se requieren realizar más ensayos controlados aleatorizados para determinar si la suplementación de magnesio es efectiva, y qué factores adicionales pueden influir en la observación de tales efectos.

7.1.2 Efectos en pacientes con riesgo de DMT2

En la Tabla 10 se enlistan los reportes recientes de ensayos de control aleatorizados que han evaluado la suplementación de magnesio en pacientes con prediabetes o con mayor riesgo de desarrollar DMT2 que la población general.

Tabla 10. Efectos de la suplementación de magnesio en sujetos sin DMT2 – Ensayos controlados aleatorizados

Referencia	Población (prueba/control)	Suplementación de Mg (dosis de elemental diaria)	[Ins]	[Glu]	[HbA1c]	IR	IS
Toprak <i>et al.</i> , (2017)	Sujetos con prediabetes obesos con hipomagnesemia (57/61)	Óxido de Mg por 3 meses (365 mg)	↓		↓	↓HOMA-IR	
Guerrero-Romero <i>et al.</i> (2015)	Sujetos con prediabetes (57/57)	Cloruro de Mg por 16 semanas (382 mg)	=	↓ ^a ↓ ^b		↓HOMA-IR	
Cosaro <i>et al.</i> (2014)	Sujetos sanos (14) (Cruzado)	Pidolato de Mg por 8 semanas (197 mg)	=	= ^a	=	↔HOMA-IR	
Lima de Souza <i>et al.</i> (2014)	Sujetos con síndrome metabólico sin DMT2 (37/35)	Quelatos de Mg por 12 semanas (400 mg)	=	= ^a		↔HOMA-IR	
Rodríguez-Morán y Guerrero-Romero (2014)	Sujetos con peso normal con obesidad metabólica (24/23)	Cloruro de Mg por 4 meses (382 mg)	=	↓ ^a = ^b		↓HOMA-IR	
Simental-Mendía <i>et al.</i> (2014)	Sujetos con prediabetes e hipomagnesemia (<0.74 mM) (29/28)	Cloruro de Mg por 12 semanas (382 mg)		↓ ^a = ^b			
Chacko <i>et al.</i> (2011)	Sujetos con sobrepeso (14) (Cruzado)	Citrato de Mg por 4 semanas (500 mg)	=	= ^a	=		
Mooren <i>et al.</i> (2011)	Sujetos con sobrepeso y	Hidrocloruro de aspartato de Mg	=	↓ ^a = ^b			↔Gutt ↑Matsuda

	resistencia a la insulina (25/22)	por 6 meses (365 mg)					↑ISI-HOMA
Guerrero-Romero y Rodríguez-Morán (2011)	Sujetos sanos con hipomagnesemia (<0.70 mM) (54/52)	Cloruro de Mg por 3 meses (638 mg)	=	= ^a			↑Belfiore ↓HOMA-β
Lee <i>et al.</i> (2009)	Sujetos con sobrepeso (75/80)	Óxido de Mg por 12 semanas (300 mg)	=	= ^a		=	
Guerrero-Romero <i>et al.</i> (2004)	Sujetos con resistencia a la insulina e hipomagnesemia (<0.74 mM) (32/31)	Cloruro de Mg por 12 semanas (300 mg)	↓	↓ ^a		↓HOMA-IR	
↑ Niveles/índice aumenta ↓ Niveles/índice disminuye = Niveles sin cambios □ No evaluado [Ins] Concentraciones de insulina [Glu] Concentraciones de glucosa en sangre [HbA1c] Concentraciones de hemoglobina glicosilada IR Índices de resistencia a la insulina IS Índices de sensibilidad a a la insulina ^a Evaluó niveles de glucosa en ayuno ^b Evaluó niveles con ensayo de tolerancia a la glucosa							

Como se observa en la tabla anterior, los resultados de ensayos de suplementación de magnesio en sujetos sin DMT2 no son uniformes. Por ejemplo, únicamente dos ensayos reportaron una disminución en niveles de insulina en pacientes con resistencia a la insulina e hipomagnesemia tratados con suplementos de magnesio (Guerrero-Romero *et al.*, 2004), o en sujetos con prediabetes, obesidad e hipomagnesemia (Toprak *et al.*, 2017). Sin embargo, otros 8 estudios no reportaron cambios en los niveles de insulina. Esta observación se complementa por lo reportado en un estudio piloto realizado en sujetos sanos, que observó una disminución en las concentraciones de insulina con la administración aguda de MgSO₄, pero la infusión de mantenimiento de MgSO₄ devolvía los niveles de insulina a los valores iniciales (Gow *et al.*, 2011), por lo que el efecto del magnesio sobre la secreción de insulina podría disminuir con administraciones relativamente elevadas de magnesio. Curiosamente, el único estudio que evaluó la función secretora de las células-β reportó una disminución en su función al administrarse cloruro de magnesio en sujetos sanos con hipomagnesemia por 3 meses (Guerrero-Romero y Rodríguez-Morán, 2011), en paralelo con las observaciones de Elderawi *et al.*, (2019) que evaluaron pacientes con DMT2 (Elderawi *et al.*, 2019).

Diversos estudios evaluaron el efecto de la suplementación sobre la sensibilidad a la insulina, observándose una disminución en la resistencia únicamente en pacientes con prediabetes (F. Guerrero-Romero, Simental-Mendía, Hernández-Ronquillo, & Rodríguez-Morán, 2015; Toprak *et al.*, 2017), resistencia a la insulina (Guerrero-Romero *et al.*, 2004), o en sujetos con obesidad metabólica (Rodríguez-Morán y Guerrero-Romero, 2014). Otros estudios que evaluaron la resistencia a la insulina en sujetos sin las características anteriores no reportaron cambios (Cosaro *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2009; Lima de Souza *et al.*, 2014), lo que sugiere que la suplementación de magnesio tiene efectos benéficos únicamente en sujetos con sensibilidad a la insulina disminuida. Por otra parte, Guerrero-Romero y Rodríguez-Morán, (2011), así como Mooren *et al.*, (2011) encontraron un aumento en los índices de sensibilidad a la insulina con la suplementación de magnesio tanto en sujetos con sobrepeso y resistencia a la insulina, o en sujetos sanos con hipomagnesemia (Guerrero-Romero y Rodríguez-Morán, 2011; Mooren *et al.*, 2011), pero se requieren más ensayos para corroborar sus hallazgos.

La observación de que la suplementación de magnesio disminuye los niveles de glucosa en ayuno en sujetos sanos es disputable, pues no se han observado variaciones en los niveles de glucosa en sujetos sanos, incluso si se presenta sobrepeso o hipomagnesemia (Chacko *et al.*, 2011; Cosaro *et al.*, 2014; Guerrero-Romero y Rodríguez-Morán, 2011; Lee *et al.*, 2009). Sin embargo, en pacientes con resistencia a la insulina, la cual podría indicar una progresión hacia la prediabetes, (Guerrero-Romero *et al.*, 2004; Mooren *et al.*, 2011) así como en pacientes con prediabetes diagnosticada (Guerrero-Romero *et al.*, 2015; Simental-Mendía *et al.*, 2014), la suplementación de magnesio disminuyó las concentraciones de glucosa en ayuno. Asimismo, los niveles de HbA1c solamente disminuían en pacientes con prediabetes con la suplementación de magnesio (Toprak *et al.*, 2017), mientras que no se observó un cambio en sujetos sanos (Chacko *et al.*, 2011; Cosaro *et al.*, 2014). Sin embargo, estos ensayos fueron realizados con poblaciones de estudio pequeñas y un modelo cruzado. Los niveles de glucosa a las 2 horas del a PTOG, únicamente disminuyeron en los ensayos de Guerrero-Romero *et al.* (2015) en sujetos con prediabetes y el ensayo de Guerrero-Romero *et al.* (2004) en sujetos con resistencia a la insulina. Otros estudios no revelaron variaciones, incluyendo un ensayo similar en pacientes con prediabetes e hipomagnesemia (Simental-Mendía *et al.*, 2014).

Finalmente, un meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados reportó que en sujetos con alto riesgo de desarrollar DMT2 (n=227 tratamiento; n=226 placebo), la

suplementación de magnesio únicamente lograba disminuir los niveles de glucosa a las 2 horas del ensayo de tolerancia a la glucosa de manera significativamente, mientras que los niveles de glucosa en ayuno, insulina en ayuno u HOMA-IR no presentaban cambios significativos (Veronese *et al.*, 2016). El meta-análisis concluyó que la suplementación de magnesio mejoraba el metabolismo de la glucosa a pesar de una alta heterogeneidad, por lo que era buen candidato la prevención de la diabetes en pacientes de alto riesgo.

El estudio exploratorio del equipo de Chacko en 2011 de tipo cruzado (n=14) reportó una alteración en la expresión de los genes C1QTNF9 y PPBP, TRPM6 y 7 con la suplementación de magnesio (Chacko *et al.*, 2011). Estos genes están involucrados en vías de transducción de señales metabólicas, inflamatorias y la transcripción de canales iónicos. El gen C1QTNF9 es un parálogo de la adiponectina, cuya proteína se ha visto implicada en cambios en los niveles de glucosa, insulina y sensibilidad a ésta última, y cuya disminución podría deberse a una respuesta compensatoria por una mejora en la sensibilidad a la insulina o niveles de glucosa en sangre (Chacko *et al.*, 2011; Jia *et al.*, 2017). El gen PPBP codifica la proteína básica pro-plaquetaria, la cual es un quimio atrayente y activador de neutrófilos, cuya expresión también se encontraba disminuida (Chacko *et al.*, 2011), y que podría estar implicada en un aumento en la inflamación. Finalmente, los genes TRPM6 y TRPM7 tuvieron una expresión aumentada; genes que codifican canales iónicos involucrados en el transporte de magnesio y calcio en el intestino y riñón (Chacko *et al.*, 2011), pero cuya variación no se estudió en ninguno de los órganos anteriores.

7.2 Estudios *in vivo* de la suplementación de magnesio

En la Tabla 11 se resumen los resultados de los estudios que evaluaron la suplementación de magnesio en modelos *in vivo*.

Tabla 11. Relación entre el estatus de magnesio y componentes de la DMT2 – enfoque en suplementación de magnesio *in vivo*

Referencia	Modelo experimental	Suplementación de Mg (seguimiento)	[Ins]	[Glu]	IR
Barooti <i>et al.</i> , (2019)	Ratas con diabetes inducida	Mg en agua 10 g/L(16 semanas)		↓ ^a ↓ ^b	
Kamran <i>et al.</i> , (2019)	Ratas con diabetes inducida	Mg en agua 10 g/L(16 semanas)		↓ ^a ↓ ^b	
Morakinyo <i>et al.</i> , (2018)	Ratas con DMT2 inducida	Mg en dieta 1-2 mg/Kg/día (4 semanas)	=	↓ ^a ↓ ^b	↓ HOMA-IR
Parvizi <i>et al.</i> , (2014)	Ratas con diabetes inducida	Mg en agua 10 g/L(8 semanas)		↓ ^a	
Solaimani <i>et al.</i> , (2014)	Ratas con diabetes inducida	Mg en agua 10 g/L(8 semanas)	=	↓ ^a ↓ ^b	
Nagai e Ito, (2013)	Ratas con DMT2 de desarrollo espontáneo	Mg en agua 200 mg/L (8 semanas)	↑	↓ ^a	
Rondón <i>et al.</i> , (2010)	Ratas con diabetes inducida	Mg en agua 296 mg/L (3 semanas)	↑	= ^a	
Olatunji y Soladoye, (2007)	Ratas con dietas altas en fructosa	1000% de Mg en dieta	↓	↓ ^a	↓ HOMA-IR
Soltani <i>et al.</i> , (2007)	Ratas con diabetes inducida	Mg en agua 10 g/L (8 semanas)		↓ ^a	
Soltani <i>et al.</i> , (2005 ^a)	Ratas con diabetes inducida	Mg en agua 10 g/L (8 semanas)		↓ ^a	
Soltani <i>et al.</i> , (2005 ^b)	Ratas con diabetes inducida	Mg en agua 10 g/L (8 semanas)		↓ ^a	
↑Niveles/índice aumenta ↓Niveles/índice disminuye =Niveles sin cambios □No evaluado [Ins] Concentraciones de insulina [Glu] Concentraciones de glucosa en sangre IR Índices de resistencia a la insulina ^a Evaluó niveles de glucosa en ayuno ^b Evaluó niveles con ensayo de tolerancia intraperitoneal a la glucosa					

Como se observa en la Tabla 11, los efectos de la suplementación de magnesio en modelos *in vivo* presentan resultados variables, en paralelo con la falta de uniformidad reportada por los estudios clínicos. No hubo consenso del efecto de la suplementación sobre

los niveles de insulina en ayuno. Sin embargo, los dos estudios que evaluaron la resistencia a la insulina reportaron que la suplementación disminuía el índice HOMA-IR en ratas con DMT2 inducida con STZ y nicotinamida (Morakinyo *et al.*, 2018); así como en ratas con dietas altas en fructosa (Olatunji y Soladoye, 2007). Sin embargo, es de notar que en la casi totalidad de los estudios *in vivo* se ha descrito una disminución en los niveles de glucosa en sangre o una disminución en el área bajo la curva de los ensayos de tolerancia intraperitoneal a la glucosa, lo que presenta un paralelo con los estudios clínicos y con los resultados del meta-análisis de Veronese *et al.* Esta observación también se reportó en el modelo de DMT2 (Morakinyo *et al.*, 2018), modelo en el que la DMT2 se induce con el efecto citotóxico de la STZ sobre las células- β pancreáticas, con una parcial protección de la nicotinamida (Szkudelski, 2012).

8. Perspectivas

El efecto de la homeostasis alterada del magnesio sobre la patogénesis de la DMT2 se ha evaluado ampliamente en estudios prospectivos. Asimismo, se han descrito asociaciones significativas entre parámetros que revelan una deficiencia de magnesio y la prevalencia de la DMT2, la hiperglicemia o la resistencia a la insulina. Sin embargo, se requieren más estudios que evalúen características específicas de la relación entre el magnesio y la DMT2, así como confirmar los mecanismos a través de los cuales se influencia entre sí. Asimismo, se necesitan más ensayos que determinen la capacidad del magnesio de mejorar la secreción de insulina y el control glicémico en la DMT2.

8.1 Homeostasis de magnesio en DMT2

Los estudios prospectivos reportan en general un aumento del riesgo si se consumen niveles inadecuados de magnesio, o los niveles de Mg en circulación son menores con respecto a otros individuos. Sin embargo, estos métodos de evaluación de magnesio, a pesar de su simplicidad y capacidad de evaluar gran cantidad de individuos, son malos predictores del estatus general de magnesio en el cuerpo (Elin, 2010). Por el contrario, la evaluación del estado de magnesio en el cuerpo con el examen de retención de magnesio (MLT) no se ha utilizado todavía en estudios que evalúen la DMT2. Por ello incluso un estudio clínico de tamaño de muestra relativamente pequeña que utilice el MLT, podría proporcionar información precisa del estado de magnesio en pacientes con DMT2 en comparación con sujetos sanos, o la relación entre el estado de magnesio en el cuerpo y el control glicémico o la sensibilidad a la insulina.

Aún se requieren estudios adicionales para dilucidar completamente los mecanismos por los que una alteración en la homeostasis de magnesio puede influir en el desarrollo de la DMT2. Ejemplo de esto es la falta de estudios que evalúen los mecanismos por los que el magnesio influye en la función secretora de las células- β ya que, por ejemplo, los estudios más recientes que observan una disminución del transporte de Ca^{2+} a través de los canales de calcio tipo L provienen de experimentos en cardiomiocitos. Por ello, se recomienda que los estudios que evaluaron los efectos de magnesio en medio de cultivo sobre cardiomiocitos (Wang y Berlin, 2006; Wang *et al.*, 2004) se repitan para confirmar variaciones en el transporte

de Ca^{2+} en células- β puesto que anteriormente se observó un efecto inhibitorio del Mg^{2+} en concentraciones muy por debajo del rango fisiológico (Berggren *et al.*, 1983; Gow *et al.*, 2011).

También se requiere que otros mecanismos se clarifiquen, como el efecto de la deficiencia del magnesio sobre la fosforilación de los sustratos del receptor de insulina (IRS). En este contexto, Reis *et al.* y Sales *et al.* describieron efectos opuestos de la deficiencia de magnesio sobre la fosforilación de IRS-1 en modelos de ratas sanas alimentadas con dietas deficientes en magnesio, describiendo Reis *et al.* (2000) un aumento y Sales *et al.* (2014) una disminución. Debido a lo anterior, aún se requiere aclarar el efecto del magnesio sobre la fosforilación de IRS1, y si otros factores podrían influir en los resultados, como los niveles de Mg en la dieta, el tiempo de estudio o el modelo animal.

8.2 Efectos de la DMT2 en la excreción urinaria de magnesio

Los mecanismos que involucran a la DMT2 en la deficiencia de magnesio han sido considerablemente estudiados, aunque quedan aún mecanismos por dilucidar totalmente. Uno de estos mecanismos es la reabsorción de magnesio en el asa de Henle. Se considera actualmente que la resistencia a la insulina podría reducir la reabsorción de magnesio por una disminución en el potencial transepitelial (Mandon *et al.*, 1993). Sin embargo, no se ha confirmado el efecto de la resistencia a la insulina, o en su caso la hiperglicemia, sobre la actividad de ROMK en el asa de Henle, ni la cascada de señalización involucrada, al haberse estudiado únicamente el efecto de la insulina sobre la actividad de ROMK en el túbulo colector (Frindt y Palmer, 2012).

Otro mecanismo que podría inducir la deficiencia de magnesio es un cambio en la expresión de la proteína TRPM6 en el túbulo contorneado distal. Anteriormente, Lee *et al.* encontraron que ratas con diabetes inducida presentaban un aumento en el ARNm del TRPM6 que posteriormente disminuía con el tratamiento de insulina (Lee *et al.*, 2006). Sin embargo, los efectos de la insulina no se han evaluado aún en modelos animales de DMT2, ni tampoco la expresión de la proteína TRPM6 en respuesta a la insulina.

Djurhuus *et al.* reportaron que la hiperglicemia aumentaba 2.4 veces la excreción de magnesio, independientemente de la glucosuria o de los niveles de insulina (Djurhuus *et al.*, 2000). Por ello, se ha postulado que la hiperglicemia puede producir un aumento en la

excreción urinaria de magnesio a través de mecanismos diferentes de la glucosuria, que aún no se han evaluado. Asimismo, el aumento de la excreción de magnesio se evaluó en una muestra pequeña (n=10) de pacientes con DMT1, por lo que es necesario clasificar esta observación en pacientes con DMT2 y con un tamaño de muestra mayor para evaluar el mecanismo de la hiperglicemia en pacientes con esta patología.

8.3 Evaluación de efectos de la suplementación de magnesio

Los efectos de la suplementación de magnesio tanto en pacientes con DMT2 como en sujetos en riesgo de desarrollarla han reportado un efecto benéfico sobre los parámetros de glucosa, confirmados por el meta-análisis de Song *et al.* y Veronese *et al.* (Song *et al.*, 2006; Veronese *et al.*, 2016). Sin embargo, los tamaños de muestra de los ensayos controlados aleatorizados son pequeños, incluso en los meta-análisis. Asimismo, pocos estudios evalúan la suplementación por un periodo mayor a 3 meses y no siempre se ajusta por la ingesta de magnesio en la dieta, o por el estado basal de magnesio. Además, ningún ensayo evaluó la influencia del tiempo de evolución de la DMT2 la cual produce una mayor alteración en la homeostasis de magnesio de acuerdo con lo reportado por Peters *et al.*, (2013). Esto representa un área de oportunidad para realizar estudios con mayores tamaños de muestra y que controlen por los factores antes mencionados, pues la evaluación del control glicémico y la sensibilidad de insulina ha arrojado resultados inconsistentes. Aunado a lo anterior, los efectos de la suplementación en sujetos sin DMT2 sugieren que es requerido un estado inicial de menor sensibilidad a la insulina o prediabetes para que la suplementación de magnesio ejerza efectos benéficos (Guerrero-Romero *et al.*, 2015, 2004; Mooren *et al.*, 2011; Simental-Mendía *et al.*, 2014), por lo que se requieren más estudios en esta población que evalúen los efectos de la suplementación.

Vinculado a lo anterior, en pocos estudios clínicos de suplementación de magnesio se ha evaluado la función secretora de las células- β , cuantificada con el índice HOMA- β (Elderawi *et al.*, 2019; Guerrero-Romero y Rodríguez-Morán, 2011). Asimismo, sólo ensayos en sujetos sin DMT2 han estudiado la asociación entre parámetros de la homeostasis de magnesio y el índice HOMA- β , los cuales presentan resultados contradictorios (Akter *et al.*, 2018; Cahill *et al.*, 2013; Rodríguez-Morán y Guerrero-Romero, 2011; Simental-Mendía *et al.*, 2009). Por ello, se requieren más estudios que evalúen el papel de la homeostasis de magnesio y/o su

suplementación sobre la función secretora de las células- β . En estudios en sujetos sanos se ha descrito previamente que la presencia de hipomagnesemia impide observar la curva hiperbólica de secreción de insulina contra sensibilidad a la insulina, indicando una posible disfunción de las células- β , que posteriormente se resuelve con la suplementación de magnesio por 3 meses (Guerrero-Romero y Rodríguez-Morán, 2011; Simental-Mendía *et al.*, 2009). Un estudio similar realizado en pacientes con DMT2 podría proporcionar evidencia efectiva de los efectos de la suplementación de magnesio sobre la función secretora de las células- β y su respuesta a la resistencia periférica a la insulina.

Los efectos de la suplementación de magnesio *in vivo* se han centrado en ratas con diabetes inducida con STZ. Este modelo se caracteriza por una severa reducción de la masa función de células- β que se ha utilizado como modelo de diabetes mellitus tipo 1. A excepción del estudio de Morakinyo *et al.*, que utilizaron un modelo con DMT2 inducida por STZ y nicotinamida (Morakinyo *et al.*, 2018), no se han evaluado la suplementación en modelos que asemejen las condiciones fisiológicas de la DMT2. Futuros estudios con este modelo podrían proporcionar mayor información de los efectos del magnesio en condiciones de parcial muerte de células- β , más cercano a un modelo de DMT2 que el modelo con STZ, el cual se asemeja a un modelo tardío de DMT2 con dependencia de insulina que los pacientes no siempre desarrollan (Association, 2020; Schmeltz y Metzger, 2006).

9. Conclusiones

- Se presenta una asociación entre la diabetes mellitus tipo 2 y la prevalencia de parámetros de deficiencia de magnesio, incluidas concentraciones disminuidas en circulación, en tejidos y mayor excreción urinaria de magnesio.
- Una menor ingesta de magnesio, así como menores niveles en circulación, están asociados a un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en la población general.
- La deficiencia de magnesio está asociada con un peor control glicémico y mayor resistencia a la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, pero no hay evidencia contundente de que esta relación se presente también en sujetos sin la enfermedad.
- Se han descrito efectos de la alteración en la homeostasis de magnesio sobre el mecanismo de secreción de insulina en las células- β , pero se requieren más estudios que exploren los mecanismos por los que el magnesio influye en éstas, por encontrarse efectos contradictorios en la literatura. Por otra parte, se han reportado diversos efectos de la homeostasis de magnesio alterada sobre la resistencia a la insulina y una disminución en la cascada de señalización de insulina en tejidos periféricos.
- Se han asociado componentes de la diabetes mellitus tipo 2 con parámetros de deficiencia de magnesio. Específicamente, se ha reportado que la hiperglicemia y la resistencia a la insulina producen una mayor excreción urinaria de magnesio a través de diversos mecanismos en el riñón, principalmente en el túbulo contorneado distal.
- Se requieren más estudios que evalúen los efectos de la suplementación de magnesio sobre la secreción y resistencia a la insulina en la diabetes mellitus tipo 2 con el fin de determinar si puede utilizarse la suplementación como terapia coadyuvante en el control glicémico. Asimismo, se han reportado resultados contradictorios acerca de los efectos de la suplementación de magnesio en sujetos sin diabetes mellitus tipo 2 sobre parámetros del control glicémico y resistencia a la insulina, por lo que se requiere establecer si presenta un efecto benéfico en esta población.

Referencias

- Agrawal, P., Arora, S., Singh, B., Manamalli, A., & Dolia, P. B. (2011). Association of macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus with serum magnesium levels. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 5(1), 41–44. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2010.12.003>
- Aguilar-Salinas, C. A., Rojas, R., Gómez-Pérez, F. J., García, E., Valles, V., Ríos-Torres, J. M., ... Rull, J. A. (2002). Prevalence and characteristics of early-onset type 2 diabetes in Mexico. *American Journal of Medicine*, 113(7), 569–574. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01314-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01314-1)
- Aguilar-Salinas, C., Velazquez-Monroy, O., & Gomez-Perez, F. (2003). Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes in México. *Diabetes Care*, 26(7), 2021–2026.
- Ahmed, A. M., Khabour, O. F., Awadalla, A. H., & Waggiallah, H. A. (2018). Serum trace elements in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes: A comparative study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 11, 887–892. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S186602>
- Akter, S., Eguchi, M., Nanri, A., Kochi, T., Kashino, I., Kuwahara, K., ... Mizoue, T. (2018). Association of dietary and serum magnesium with glucose metabolism markers: The Furukawa Nutrition and Health Study. *Clinical Nutrition ESPEN*, 24, 71–77. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.01.011>
- Al Alawi, A. M., Majoni, S. W., & Falhammar, H. (2018). Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions. *International Journal of Endocrinology*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9041694>
- Anetor, J. I., Senjobi, A., Ajose, O. A., & Agbedana, E. O. (2002). Decreased Serum Magnesium and Zinc Levels: Atherogenic Implications in Type-2 Diabetes Mellitus in Nigerians. *Nutrition and Health*, 16(4), 291–300. <https://doi.org/10.1177/026010600201600403>
- Arnaud, M. J. (2008). Update on the assessment of magnesium status. *British Journal of Nutrition*, 99(SUPPL. 3), 24–36. <https://doi.org/10.1017/S000711450800682X>

- Arpaci, D., Tocoglu, A. G., Ergenc, H., Korkmaz, S., Ucar, A., & Tamer, A. (2015). Associations of serum Magnesium levels with diabetes mellitus and diabetic complications. *Hippokratia*, 19(2), 153–157.
- Association, A. D. (2020). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43(1), 14. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>
- Atalay, H., Boyuk, B., Guzel, S., Altay, M., Kiziler, A. R., & Aydemir, B. (2017). Serum trace elements in type 2 diabetes mellitus. *Acta Medica Mediterranea*, 33, 795. <https://doi.org/10.19193/0393-6384>
- Ayuk, J., & Gittoes, N. J. L. (2011). How should hypomagnesaemia be investigated and treated? *Clinical Endocrinology*, 75(6), 743–746. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04092.x>
- Badyal, A., Sodhi, K. S., Pandey, R., & Singh, J. (2011). Serum magnesium levels: A key issue for diabetes mellitus. *JK Science*, 13(3), 132–134.
- Barbagallo, M., Dominguez, L. J., Galioto, A., Pineo, A., & Belvedere, M. (2010). Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. *Magnesium Research*, 23(3), 131–137. <https://doi.org/10.1684/mrh.2010.0214>
- Barfell, A., Crumbly, A., & Romani, A. (2011). Enhanced glucose 6-phosphatase activity in liver of rats exposed to Mg 2+-deficient diet. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 509(2), 157–163. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2011.03.003>
- Barooti, A., Kamran, M., Kharazmi, F., Eftakhar, E., Malekzadeh, K., Talebi, A., & Soltani, N. (2019). Effect of oral magnesium sulfate administration on blood glucose hemostasis via inhibition of gluconeogenesis and FOXO1 gene expression in liver and muscle in diabetic rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 109(October 2018), 1819–1825. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.164>
- Barragán-Rodríguez, L., Rodríguez-Morán, M., & Guerrero-Romero, F. (2008). Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: A randomized, equivalent trial. *Magnesium Research*, 21(4), 218–223. <https://doi.org/10.1684/mrh.2008.0149>
- Barragán, R., Llopis, J., Portolés, O., Sorlí, J. V., Coltell, O., Rivas-García, L., ... Sánchez-

- González, C. (2020). Influence of Demographic and Lifestyle Variables on Plasma Magnesium Concentrations and Their Associations with Cardiovascular Risk Factors in a Mediterranean Population. *Nutrients*, 12(4), 2018.
- Bartlett, H., & Eperjesi, F. (2005). Possible contraindications and adverse reactions associated with the use of ocular nutritional supplements. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 25(3), 179–194. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2005.00294.x>
- Berggren, P.-O., Bergsten, P., Gylfe, Er., Larsson, R., & Hellman, B. (1983). Interactions between magnesium and calcium in beta-cell-rich pancreatic islets. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 244(6), 541–547.
- Bergman, R. N., Ader, M., Huecking, K., & Citters, G. Van. (2002). Accurate Assessment of Beta-Cell Function: The Hyperbolic Correction. *Diabetes*, 51(1), 212–220.
- Bertinato, J., Wang, K. C., & Hayward, S. (2017). Serum magnesium concentrations in the Canadian population and associations with diabetes, glycemic regulation, and insulin resistance. *Nutrients*, 9(3), 1–13. <https://doi.org/10.3390/nu9030296>
- Bertinato, J., Xiao, C. W., Ratnayake, W. M. N., Fernandez, L., Lavergne, C., Wood, C., & Swist, E. (2015). Lower serum magnesium concentration is associated with diabetes, insulin resistance, and obesity in South Asian and white Canadian women but not men. *Food and Nutrition Research*, 59(May). <https://doi.org/10.3402/fnr.v59.25974>
- Black, S., Kushner, I., & Samols, D. (2004). C-reactive protein. *Journal of Biological Chemistry*, 279(47), 48487–48490. <https://doi.org/10.1074/jbc.R400025200>
- Bloch-Damti, A., & Bashan, N. (2005). Proposed mechanisms for the induction of insulin resistance by oxidative stress. *Antioxidants and Redox Signaling*, 7(11–12), 1553–1567. <https://doi.org/10.1089/ars.2005.7.1553>
- Bo, S., Durazzo, M., Guidi, S., Carello, M., Sacerdote, C., Silli, B., ... Pagano, G. (2006). Dietary magnesium and fiber intakes and inflammatory and metabolic indicators in middle-aged subjects from a population-based cohort. *American Journal of Clinical Nutrition*, 84(5), 1062–1069. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.5.1062>
- Borrás, G. J. (2008). Métodos para la determinación de la sensibilidad a la insulina basados en la sobrecarga oral de glucosa. *Avances en diab*, 24(4), 296–304.

- Cahill, F., Shahidi, M., Shea, J., Wadden, D., Gulliver, W., Randell, E., ... Sun, G. (2013). High Dietary Magnesium Intake Is Associated with Low Insulin Resistance in the Newfoundland Population. *PLoS ONE*, 8(3), 2–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058278>
- Chacko, S. A., Sul, J., Song, Y., Li, X., LeBlanc, J., You, Y., ... Liu, S. (2011). Magnesium supplementation, metabolic and inflammatory markers, and global genomic and proteomic profiling: A randomized, double-blind, controlled, crossover trial in overweight individuals. *American Journal of Clinical Nutrition*, 93(2), 463–473. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.002949>
- Chaudhary, D. P., Boparai, R. K., Sharma, R., & Bansal, D. D. (2004). Studies on the development of an insulin resistant rat model by chronic feeding of low magnesium high sucrose diet. *Magnesium Research*, 17(4), 293–300.
- Chen, S., Jin, X., Liu, J., Sun, T., Xie, M., Bao, W., ... Liu, L. (2017). Association of Plasma Magnesium with Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. *Scientific Reports*, 7(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13050-7>
- Cherney, D. Z. I., Sochett, E. B., Dekker, M. G., & Perkins, B. A. (2010). Pathophysiology ability of cystatin C to detect acute changes in glomerular filtration rate provoked by hyperglycaemia in uncomplicated Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, 27(12), 1358–1365. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03121.x>
- Cho, H., Mu, J., Kim, J. K., Thorvaldsen, J. L., Chu, Q., Iii, E. B. C., ... Birnbaum, M. J. (2001). Insulin Resistance and a Diabetes Mellitus – Like Syndrome in Mice Lacking the Protein Kinase Akt2 (PKB-beta). *Science*, 292(5522), 1728–1731.
- Chubanov, V., Waldegger, S., Mederos Y Schnitzler, M., Vitzthum, H., Sassen, M. C., Seyberth, H. W., ... Gudermann, T. (2004). Disruption of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(9), 2894–2899. <https://doi.org/10.1073/pnas.0305252101>
- Chutia, H., & Lynrah, K. G. (2015). Association of Serum Magnesium Deficiency with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Laboratory Physicians*, 7(2), 075–078. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.163131>

- Corica, F., Allegra, A., Ientile, R., & Buemi, M. (1997). Magnesium concentrations in plasma, erythrocytes, and platelets in hypertensive and normotensive obese patients [1]. *American Journal of Hypertension*, 10(11), 1311–1313. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(97\)00313-0](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(97)00313-0)
- Corica, Francesco, Cucinotta, D., Di Benedetto, A., Ientile, R., Corsonello, A., Perticone, F., ... Barbagallo, M. (2006). Serum Ionized Magnesium Levels in Relation to Metabolic Syndrome in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of the American College of Nutrition*, 25(3), 210–215. <https://doi.org/10.1080/07315724.2006.10719534>
- Cosaro, E., Bonafini, S., Montagnana, M., Danese, E., Trettene, M. S., Minuz, P., ... Fava, C. (2014). Effects of magnesium supplements on blood pressure, endothelial function and metabolic parameters in healthy young men with a family history of metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24(11), 1213–1220. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.05.010>
- Curry, J. N., & Yu, A. S. L. (2018). Magnesium Handling in the Kidney. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 25(3), 236–243. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.01.003>
- Dasgupta, A., Saikia, U., & Sarma, D. (2012). Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(6), 1000. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.103020>
- de Baaij, J. H. F., Hoenderop, J. G. J., & Bindels, R. J. M. (2015). Magnesium in man: Implications for health and disease. *Physiological Reviews*, 95(1), 1–46. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2014>
- De Baaij, J. H. F., Hoenderop, J. G. J., & Bindels, R. J. M. (2012). Regulation of magnesium balance: Lessons learned from human genetic disease. *CKJ: Clinical Kidney Journal*, 5(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr164>
- Del Giorno, R., Riva, H., Donato, G., & Gabutti, L. (2018). Ionized and total serum magnesium in hemodialysis: predictors and variability. A longitudinal cross-sectional study. *Clinical and Experimental Nephrology*, 22(3), 620–628. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1494-6>
- Deuster, P. A., Trostmann, U. H., Bernier, L. L., & Dolev, E. (1987). Indirect vs direct

measurement of magnesium and zinc in erythrocytes. *Clinical Chemistry*, 33(4), 529–532. <https://doi.org/10.1093/clinchem/33.4.529>

DiNicolantonio, J. J., O’Keefe, J. H., & Wilson, W. (2018). Subclinical magnesium deficiency: A principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*, 5(1). <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000668>

Djurhuus, M. S., Skott, P., Vaag, A., Hother-Nielsen, O., Andersen, P., Parving, H. H., & Klitgaard, N. A. H. (2000). Hyperglycaemia enhances renal magnesium excretion in Type 1 diabetic patients. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 60(5), 403–410. <https://doi.org/10.1080/003655100750019314>

Doddigarla, Z., Parwez, I., & Ahmad, J. (2016). Correlation of serum chromium, zinc, magnesium and SOD levels with HbA1c in type 2 diabetes: A cross sectional analysis. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 10(1), S126–S129. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.10.008>

Dong, J. Y., Xun, P., He, K., & Qin, L. Q. (2011). Magnesium intake and risk of type 2 diabetes meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care*, 34(9), 2116–2122. <https://doi.org/10.2337/dc11-0518>

Doşa, M. D., Hangan, L. T., Crauciuc, E., Galeş, C., & Nechifor, M. (2011). Influence of therapy with metformin on the concentration of certain divalent cations in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Biological Trace Element Research*, 142(1), 36–46. <https://doi.org/10.1007/s12011-010-8751-9>

Elderawi, W. A., Naser, I. A., Taleb, M. H., & Abutair, A. S. (2019). The effects of oral magnesium supplementation on glycemic response among type 2 diabetes patients. *Nutrients*, 11(1), 12–14. <https://doi.org/10.3390/nu11010044>

Elin, R. J. (2010). Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnesium Research*, 23(4), 194–198. <https://doi.org/10.1684/mrh.2010.0213>

Erdal, G. Ş., Karandere, F., Mısıroğlu, F., Tevetoğlu, I. Ö., Okuturlar, Y., Koçoğlu, H., & Hurşitoğlu, M. (2019). Assessment of relationship between serum magnesium and serum glucose levels and HOMA-IR in diabetic and prediabetic patients. *Archives of Clinical and Experimental Medicine*, 4(1), 6–9. <https://doi.org/10.25000/acem.451930>

- Etwebi, Z. (2011). *Magnesium regulation of glucose and fatty acid metabolism in HEPG2 cells.*
- Fang, Xin, Han, H., Li, M., Liang, C., Fan, Z., Aaseth, J., ... Cao, Y. (2016). 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. *Nutrients*, 8(11). <https://doi.org/10.3390/nu8110739>
- Fang, Xuexian, Wang, K., Han, D., He, X., Wei, J., Zhao, L., ... Wang, F. (2016). 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. *BMC Medicine*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0742-z>
- Fapohunda, O., & Balogun, O. (2019). Oral magnesium supplementation modulates hepatic and intestinal expression of some carbohydrate metabolizing genes in type 2 diabetic rats. *International Journal of Molecular Biology*, 4(6), 189–194. <https://doi.org/10.15406/ijmboa.2019.04.00119>
- Farid, S. M. (2016). Serum and Urine Levels of Magnesium in Adult Males with Type 2 Diabetes Mellitus in Jeddah, Saudi Arabia. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*, 24(4), 116–122. <https://doi.org/10.5505/ias.2016.27147>
- Ferdousi, S., Mia, A. R., Mahzabeen, L., Nath, R. K., & Mollah, F. H. (2013). Serum zinc and magnesium level in newly diagnosed type-2 diabetic subjects. *Mymensingh medical journal : MMJ*, 22(3), 552–556.
- Ferrè, S., De Baaij, J. H. F., Ferreira, P., Germann, R., De Klerk, J. B. C., Lavrijsen, M., ... Bindels, R. J. M. (2014). Mutations in PCBD1 cause hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(3), 574–586. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013glasda3040337>
- Ford, E. S. (1999). Serum magnesium and ischaemic heart disease: Findings from a national sample of US adults. *International Journal of Epidemiology*, 28(4), 645–651. <https://doi.org/10.1093/ije/28.4.645>
- Frayling, T. M. (2007). Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nature Reviews Genetics*, 8(9), 657–662.

- Frindt, G., & Palmer, L. G. (2012). Effects of insulin on Na and K transporters in the rat CCD. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 302(10), 1227–1233. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00675.2011>
- Fung, T. T., Manson, J. A. E., Solomon, C. G., Liu, S., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2003). The association between magnesium intake and fasting insulin concentration in healthy middle-aged women. *Journal of the American College of Nutrition*, 22(6), 533–538. <https://doi.org/10.1080/07315724.2003.10719332>
- George, S., Rochford, J. J., Wolfrum, C., Gray, S. L., Schinner, S., Wilson, J. C., ... Barroso, I. (2004). A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in AKT2. *Science*, 304(5675), 1325–1328. <https://doi.org/10.1126/science.1096706>
- Glasdam, S. M., Glasdam, S., & Peters, G. H. (2016). The Importance of Magnesium in the Human Body: A Systematic Literature Review. *Advances in Clinical Chemistry*, 73, 169–193. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.10.002>
- Gommers, L. M. M., Hill, T. G., Ashcroft, F. M., & de Baaij, J. H. F. (2019). Low extracellular magnesium does not impair glucose-stimulated insulin secretion. *PLoS ONE*, 14(6), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217925>
- Gommers, L. M. M., Hoenderop, J. G. J., Bindels, R. J. M., & De Baaij, J. H. F. (2016). Hypomagnesemia in type 2 diabetes: A vicious circle? *Diabetes*, 65(1), 3–13. <https://doi.org/10.2337/db15-1028>
- Gow, I. F., O'Donnell, M., Flint, L., & Flapan, A. D. (2011). Infusion of Mg in humans acutely reduces serum insulin levels: A pilot study. *Magnesium Research*, 24(4), 189–195. <https://doi.org/10.1684/mrh.2011.0295>
- Gribble, F. M., Tucker, S. J., Haug, T., & Ashcroft, F. M. (1998). MgATP activates the beta cell KATP channel by interaction with its SUR1 subunit. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 7185–7190.
- Gröber, U., Schmidt, J., & Kisters, K. (2015). Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*, 7(9), 8199–8226. <https://doi.org/10.3390/nu7095388>
- Guerrero-Romero, F., Rascón-Pacheco, R. A., Rodríguez-Morán, M., De La Peña, J. E., Wacher, N., Chavez-Negrete, A., ... Flores-Martínez, S. E. (2008). Hypomagnesaemia

and risk for metabolic glucose disorders: A 10-year follow-up study. *European Journal of Clinical Investigation*, 38(6), 389–396. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.01957.x>

Guerrero-Romero, F., & Rodríguez-Morán, M. (2002). Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Acta Diabetologica*, 39(4), 209–213. <https://doi.org/10.1007/s005920200036>

Guerrero-Romero, F., & Rodríguez-Morán, M. (2009). The effect of lowering blood pressure by magnesium supplementation in diabetic hypertensive adults with low serum magnesium levels: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Human Hypertension*, 23(4), 245–251. <https://doi.org/10.1038/jhh.2008.129>

Guerrero-Romero, F., Simental-Mendía, L. E., Hernández-Ronquillo, G., & Rodríguez-Morán, M. (2015). Oral magnesium supplementation improves glycaemic status in subjects with prediabetes and hypomagnesaemia: A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes and Metabolism*, 41(3), 202–207. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.03.010>

Guerrero-Romero, F., Tamez-Perez, H., González-González, G., Salinas-Martínez, A., Montes-Villarreal, J., Treviño-Ortiz, J., & Rodríguez-Morán, M. (2004). Oral Magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects. *Diabetes & Metabolism*, 253(8), 253–258.

Guerrero-Romero, Fernando, & Rodríguez-Morán, M. (2005). Complementary therapies for diabetes: The case for chromium, magnesium, and antioxidants. *Archives of Medical Research*, 36(3), 250–257. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.01.004>

Guerrero-Romero, Fernando, & Rodríguez-Morán, M. (2011). Magnesium improves the beta-cell function to compensate variation of insulin sensitivity: Double-blind, randomized clinical trial. *European Journal of Clinical Investigation*, 41(4), 405–410. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02422.x>

Guo, S. (2014). Insulin signaling, resistance, and metabolic syndrome: Insights from mouse models into disease mechanisms. *Journal of Endocrinology*, 220(2). <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0327>

Guo, W., Nazim, H., Liang, Z., & Yang, D. (2016). Magnesium deficiency in plants: An urgent problem. *Crop Journal*, 4(2), 83–91. <https://doi.org/10.1016/j.cj.2015.11.003>

- Gutch, M., Kumar, S., Razi, S. M., Gupta, K., & Gupta, A. (2015). Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(1), 160–164. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.146874>
- Guthrie, R. A., & Guthrie, D. W. (2004). Pathophysiology of Diabetes Mellitus. *Critical Care Nursing Quarterly*, 27(2), 113–125. <https://doi.org/10.1097/00002727-200404000-00003>
- Hadjistavri, L. S., Sarafidis, P. A., Georgianos, P. I., Tziolas, I. M., Aroditis, C. P., Hitoglou-Makedou, A., ... Lasaridis, A. N. (2010). Beneficial effects of oral magnesium supplementation on insulin sensitivity and serum lipid profile. *Medical Science Monitor*, 16(6).
- Hamdan, T. K., Al-Mussawi, A. M. R., & Al-Shamma, G. A. A. (2011). Hypomagnesemia and obesity in relation to insulin resistance and glycemic control in type 2 diabetic patients. *Iraqi Journal of Medical Sciences*, 9(2), 162–169.
- Han, T. S., Sattar, N., Williams, K., Gonzalez-Villalpando, C., Lean, M. E. J., & Haffner, S. M. (2002). Prospective Study of C-Reactive Protein in Relation to the Development of Diabetes and Metabolic Syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*, 25, 2016–2021.
- Hasan, M., Sultan, S., Ashfaq, S., & Irfan, S. M. (2017). Hypomagnesemia in Type II Diabetes Mellitus Patients ; An Experience From a Tertiary Care Center. *Annals of Pakistan Institute of Medical Sciences*, 13(2), 146–150.
- Hata, A., Doi, Y., Ninomiya, T., Mukai, N., Hirakawa, Y., Hata, J., ... Kiyohara, Y. (2013). Magnesium intake decreases Type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: The Hisayama Study. *Diabetic Medicine*, 30(12), 1487–1494. <https://doi.org/10.1111/dme.12250>
- Hodge, A. M., English, D. R., O'Dea, K., & Giles, G. G. (2004). Glycemic index and dietary fiber and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27(11), 2701–2706. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.11.2701>
- Hopkins, W. F., Fatherazi, S., Peter-riesch, B., Corkey, B. E., & Cook, D. L. (1992). Two Sites for Adenine-Nucleotide Regulation of ATP-Sensitive Potassium Channels in Mouse Pancreatic beta-cells and HIT Cells. *Journal of Membrane Biology*, 1229, 287–295.

- Hopping, B. N., Erber, E., Grandinetti, A., Verheus, M., Kolonel, L. N., & Maskarinec, G. (2010). Dietary Fiber, Magnesium, and Glycemic Load Alter Risk of Type 2 Diabetes in a Multiethnic Cohort in Hawaii. *The Journal of Nutrition*, *140*(1), 68–74. <https://doi.org/10.3945/jn.109.112441>
- Houillier, P. (2013). Calcium-sensing in the kidney. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, *22*(5), 566–571. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e328363ff5f>
- Hruby, A., Guasch-Ferré, M., Bhupathiraju, S. N., Manson, J. A. E., Willett, W. C., McKeown, N. M., & Hu, F. B. (2017). Magnesium intake, quality of carbohydrates, and risk of type 2 diabetes: Results from three U.S. cohorts. *Diabetes Care*, *40*(12), 1695–1702. <https://doi.org/10.2337/dc17-1143>
- Hruby, A., Meigs, J. B., O'Donnell, C. J., Jacques, P. F., & McKeown, N. M. (2014). Higher magnesium intake reduces risk of impaired glucose and insulin metabolism and progression from prediabetes to diabetes in middle-aged americans. *Diabetes Care*, *37*(2), 419–427. <https://doi.org/10.2337/dc13-1397>
- Hruby, A., O'Donnell, C. J., Jacques, P. F., Meigs, J. B., Hoffmann, U., & McKeown, N. M. (2014). Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification: The framingham heart study. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *7*(1), 59–69. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.10.006>
- Huang, J. H., Lu, Y. F., Cheng, F. C., Lee, J. N. Y., & Tsai, L. C. (2012). Correlation of magnesium intake with metabolic parameters, depression and physical activity in elderly type 2 diabetes patients: A cross-sectional study. *Nutrition Journal*, *11*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-41>
- Huerta, M. G., Roemmich, J. N., Kington, M. L., Bovbjerg, V. E., Weltman, A. L., Holmes, V. F., ... Nadler, J. L. (2005). Magnesium deficiency is associated with insulin resistance in obese children. *Diabetes Care*, *28*(5), 1175–1181. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1175>
- Hwang, D. L., Yen, C. F., & Nadler, J. L. (1993). Insulin increases intracellular magnesium transport in human platelets. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *76*(3), 549–553. <https://doi.org/10.1210/jcem.76.3.8445010>

- Institute of Medicine of the National Academies. (1997). 6. Magnesium. En *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride* (pp. 190–249).
<https://doi.org/10.17226/5776>
- Ismail, A. A., & Ismail, N. A. (2016). Magnesium: A Mineral Essential for Health Yet Generally Underestimated or Even Ignored. *Journal of Nutrition & Food Sciences*, 6(4), 4–11.
<https://doi.org/10.4172/2155-9600.1000523>
- Jacobasch, G., Gerth, C., & Fabricius, P. G. (1977). Control of Glycolysis in Magnesium Deficiency : Studies on Intact Red Cells and Hemolysates. *Acta Biologica et Medica Germanica*, 36(3), 587–596.
- Jahnen-Dechent, W., & Ketteler, M. (2012). Magnesium basics. *CKJ: Clinical Kidney Journal*, 5(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr163>
- Jia, Y., Luo, X., Ji, Y., Xie, J., Jiang, H., Fu, M., & Li, X. (2017). Circulating CTRP9 levels are increased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and correlated with insulin resistance. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 131, 116–123.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.003>
- Johnson, S. (2001). The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. *Medical Hypotheses*, 56(2), 163–170. <https://doi.org/10.1054/mehy.2000.1133>
- Joosten, M. M., Gansevoort, R. T., Mukamal, K. J., Van Der Harst, P., Geleijnse, J. M., Feskens, E. J. M., ... Bakker, S. J. L. (2013). Urinary and plasma magnesium and risk of ischemic heart disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 97(6), 1299–1306.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.112.054114>
- Kamran, M., Kharazmi, F., Malekzadeh, K., Talebi, A., Khosravi, F., & Soltani, N. (2019). Effect of Long-term Administration of Oral Magnesium Sulfate and Insulin to Reduce Streptozotocin-Induced Hyperglycemia in Rats: the Role of Akt2 and IRS1 Gene Expressions. *Biological Trace Element Research*, 190(2), 396–404.
<https://doi.org/10.1007/s12011-018-1555-z>
- Khan, A. M., Sullivan, L., McCabe, E., Levy, D., Vasan, R. S., & Wang, T. J. (2010). Lack of association between serum magnesium and the risks of hypertension and cardiovascular disease. *American Heart Journal*, 160(4), 715–720.

<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.06.036>

- Khosravi, F., Kharazmi, F., Kamran, M., Malekzadeh, K., Talebi, A., & Soltani, N. (2018). The role of PPAR- γ and NFKB genes expression in muscle to improve hyperglycemia in STZ-induced diabetic rat following magnesium sulfate administration. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 10(3), 124–131. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30042813><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6055085>
- Kieboom, B. C. T., Ligthart, S., Dehghan, A., Kurstjens, S., de Baaij, J. H. F., Franco, O. H., ... Hoorn, E. J. (2017). Serum magnesium and the risk of prediabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*, 60(5), 843–853. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4224-4>
- Kim, D. J., Xun, P., Liu, K., Loria, C., Yokota, K., Jacobs, D. R., & He, K. (2010). Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. *Diabetes Care*, 33(12), 2604–2610. <https://doi.org/10.2337/dc10-0994>
- King, D. E., Mainous, A. G., Buchanan, T. A., & Pearson, W. S. (2003). C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 26(5), 1535–1539. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1535>
- King, D. E., Mainous, A. G., Geesey, M. E., Egan, B. M., & Rehman, S. (2006). Magnesium supplement intake and C-reactive protein levels in adults. *Nutrition Research*, 26(5), 193–196. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2006.05.001>
- King, D. E., Mainous, A. G., Geesey, M. E., & Ellis, T. (2007). Magnesium intake and serum C-reactive protein levels in children. *Magnesium Research*, 20(1), 32–36. <https://doi.org/10.1684/mrh.2007.0090>
- King, D. E., Mainous, A. G., Geesey, M. E., & Woolson, R. F. (2005). Dietary Magnesium and C-reactive Protein Levels. *Journal of the American College of Nutrition*, 24(3), 166–171. <https://doi.org/10.1080/07315724.2005.10719461>
- Kirii, K., Iso, H., Date, C., Fukui, M., & Tamakoshi, A. (2010). Magnesium Intake and Risk of Self-Reported Type 2 Diabetes among Japanese. *Journal of the American College of Nutrition*, 29(2), 99–106. <https://doi.org/10.1080/07315724.2010.10719822>

- Kostov, K., & Halacheva, L. (2018). Role of magnesium deficiency in promoting atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffening as risk factors for hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(6), 1–23.
<https://doi.org/10.3390/ijms19061724>
- Kurstjens, S., de Baaij, J. H. F., Bouras, H., Bindels, R. J. M., Tack, C. J. J., & Hoenderop, J. G. J. (2017). Determinants of hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology*, *176*, 11–19.
- Laaksonen, D. E., Niskanen, L., Nyssönen, K., Punnonen, K., Tuomainen, T. P., Valkonen, V. P., ... Salonen, J. T. (2004). C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia*, *47*(8), 1403–1410.
<https://doi.org/10.1007/s00125-004-1472-x>
- Laires, M. J., Monteiro, C. P., & Bicho, M. (2004). Role of cellular magnesium in health and human disease. *Frontiers in Bioscience*, *9*(February), 262–276.
<https://doi.org/10.2741/1223>
- Laires, M. J., Moreira, H., Monteiro, C. P., Sardinha, L., Limão, F., Veiga, L., ... Bicho, M. (2004). Magnesium, insulin resistance and body composition in healthy postmenopausal women. *Journal of the American College of Nutrition*, *23*(5), 510S-513S.
<https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719391>
- Larsson, S. C., & Wolk, A. (2007). Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis. *Journal of Internal Medicine*, *262*(2), 208–214. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01840.x>
- Laughlin, M. R., & Thompson, D. (1996). The regulatory role for magnesium in glycolytic flux of the human erythrocyte. *Journal of Biological Chemistry*, *271*(46), 28977–28983.
<https://doi.org/10.1074/jbc.271.46.28977>
- Lecube, A., Baena-Fustegueras, J. A., Fort, J. M., Pelegrí, D., Hernández, C., & Simó, R. (2012). Diabetes is the main factor accounting for hypomagnesemia in obese subjects. *PLoS ONE*, *7*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030599>
- Lee, C. T., Lien, Y. H. H., Lai, L. W., Chen, J. B., Lin, C. R., & Chen, H. C. (2006). Increased renal calcium and magnesium transporter abundance in streptozotocin-induced diabetes

- mellitus. *Kidney International*, 69(10), 1786–1791. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000344>
- Lee, S., Park, H. K., Son, S. P., Lee, C. W., Kim, I. J., & Kim, H. J. (2009). Effects of oral magnesium supplementation on insulin sensitivity and blood pressure in normo-magnesemic nondiabetic overweight Korean adults. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 19(11), 781–788.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.01.002>
- Lee, W., Lee, H. J., Jang, H. B., Kim, H. J., Ban, H. J., Kim, K. Y., ... Lee, H. J. (2018). Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is identified as a potential biomarker of insulin resistance in skeletal muscle. *Scientific Reports*, 8(1), 1–12.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-20549-0>
- Liebscher, D. H., & Liebscher, D. E. (2004). About the Misdiagnosis of Magnesium Deficiency. *Journal of the American College of Nutrition*, 23(6), 730S-731S.
<https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719416>
- Lima de Souza, M. de L. L. e S., Cruz, T., Rodrigues, L. E., Ladeia, A. M., Bomfim, O., Olivieri, L., ... Cedro, A. (2014). Magnesium Replacement Does Not Improve Insulin Resistance in Patients With Metabolic Syndrome: A 12-Week Randomized Double-Blind Study. *Journal of Clinical Medicine Research*, 6(6), 456–462.
<https://doi.org/10.14740/jocmr1580w>
- Lima, M. de L., Cruz, T., Rodrigues, L. E., Bomfim, O., Melo, J., Correia, R., ... Vicente, E. (2009). Serum and intracellular magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome-Evidences for its relation to insulin resistance. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 83(2), 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.11.019>
- Limaye, C. S., Londhey, V. A., Nadkar, M. Y., & Borges, N. E. (2011). Hypomagnesemia in critically ill medical patients. *Journal of Association of Physicians of India*, 59(1), 19–22.
- Liu, H., Li, N., Jin, M., Miao, X., Zhang, X., & Zhong, W. (2020). Magnesium supplementation enhances insulin sensitivity and decreases insulin resistance in diabetic rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 23, 990–998.
<https://doi.org/10.22038/ijbms.2020.40859.9650>
- Liu, Z., & Ho, S. C. (2011). The association of serum C-reactive protein , uric acid and

magnesium with insulin resistance in Chinese postmenopausal women with prediabetes or early untreated diabetes. *Maturitas*, 70(2), 176–181.

<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.07.007>

Lopez-Ridaura, R., Willett, W. C., Rimm, E. B., Liu, S., Stamfer, M. J., Manson, J. E., & Hu, F. B. (2004). Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care*, 27, 134–140. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01840.x>

Lu, J., Gu, Y., Guo, M., Chen, P., Wang, H., & Yu, X. (2016). Serum Magnesium Concentration Is Inversely Associated with Albuminuria and Retinopathy among Patients with Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, 2016.

Luan, B., Zhao, J., Wu, H., Duan, B., Shu, G., Wang, X., ... Pei, G. (2009). Deficiency of a B-arrestin-2 signal complex contributes to insulin resistance. *Nature*, 457(7233), 1146–1149. <https://doi.org/10.1038/nature07617>

Mandon, B., Siga, E., Chabardes, D., Firsov, D., Roinel, N., & de Rouffignac, C. (1993). Insulin stimulates Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺, and Mg²⁺ transports in TAL of mouse nephron: cross-potentialiation with AVP. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 265(3), 361–369.

Mann, c J. (2003). Observational research methods . Research design II : *Emergency Medicine Journal*, (October 2008), 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.afjem.2011.12.004>

Masood, N., Baloch, G. H., Ghori, R. A., Memon, I. A., Memon, M. A., & Memon, M. S. (2009). Serum zinc and magnesium in type-2 diabetic patients. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 19(8), 483–486.

Mather, H. M., Nisbet, J. A., Burton, G. H., Poston, G. J., Bland, J. M., Bailey, P. A., & Pilkington, T. R. E. (1979). Hypomagnesaemia in diabetes. *Clinica Chimica Acta*, 95(2), 235–242. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(79\)90364-4](https://doi.org/10.1016/0009-8981(79)90364-4)

McNair, P., Christensen, S., Christiansen, C., Madsbad, S., & Transbol, I. (1982). Renal hypomagnesaemia in human diabetes mellitus: its relation to glucose homeostasis. *European Journal of Clinical Investigation*, 12(1), 81–85. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1982.tb00942.x>

Mejía-Rodríguez, F., Shamah-Levy, T., Villalpando, S., García-Guerra, A., & Humarán, I. M.

- G. (2013). Iron, zinc, copper and magnesium deficiencies in mexican adults from the national health and nutrition survey 2006. *Salud Publica de Mexico*, 55(3), 275–284. <https://doi.org/10.21149/spm.v55i3.7210>
- Meyer, K. A., Kushi, L. H., Jacobs, D. R., Slavin, J., Sellers, T. A., & Folsom, A. R. (2000). Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71(4), 921–930. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.4.921>
- Møller Jensen, B., Klaaborg, K. E., Alstrup, P., Arendrup, H., Anders Klitgård, N., & Pedersen, K. E. (1991). Magnesium content of the human heart. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 25(2), 155–158. <https://doi.org/10.3109/14017439109098102>
- Molnes, J., Teigen, K., Aukrust, I., Bjørkhaug, L., & Søvik, O. (2011). Binding of ATP at the active site of human pancreatic glucokinase – nucleotide-induced conformational changes with possible implications for its kinetic cooperativity. *The FEBS Journal*, 278(13), 2372–2386. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08160.x>
- Mooren, F. C. (2015). Magnesium and disturbances in carbohydrate metabolism. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17(9), 813–823. <https://doi.org/10.1111/dom.12492>
- Mooren, F. C., Krüger, K., Völker, K., Golf, S. W., Wadepuhl, M., & Kraus, A. (2011). Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects - a double blind, placebo-controlled, randomized trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13(3), 281–284. <https://doi.org/10.3122/jabfm.19.6.648>
- Morakinyo, A. O., Samuel, T. A., & Adekunbi, D. A. (2018). Magnesium upregulates insulin receptor and glucose transporter-4 in streptozotocin-nicotinamide-induced type-2 diabetic rats. *Endocrine Regulations*, 52(1), 6–16. <https://doi.org/10.2478/enr-2018-0002>
- Moshfegh, A., Goldman, J., Ahuja, J., Rhodes, D., & LaComb, R. (2009). What we eat in America, NHANES 2005-2006: Usual nutrient intakes from food and water compared to 1997 dietary reference intakes for Vitamin D, alcium, phosphorus, and magnesium. *US department of agriculture, agricultural reserach service*, 1–24. Recuperado de www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/fsrg.
- Muñoz-Castañeda, J. R., Pendón-Ruiz De Mier, M. V., Rodríguez, M., & Rodríguez-Ortiz, M. E. (2018). Magnesium replacement to protect cardiovascular and kidney damage? Lack

of prospective clinical trials. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 1–19.
<https://doi.org/10.3390/ijms19030664>

Murakami, M., Ishizuka, J., Sumi, S., Nickols, G. A., Cooper, C. W., Townsend, C. M., & Thompson, J. C. (1992). Role of Extracellular Magnesium in Insulin Secretion from Rat Insulinoma Cells. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 200(4), 490–494.

Nagai, N., & Ito, Y. (2013). Effect of magnesium ion supplementation on obesity and diabetes mellitus in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats under excessive food intake. *Journal of Oleo Science*, 62(6), 403–408. <https://doi.org/10.5650/jos.62.403>

Nair, A. V., Hoherb, B., Verkaart, S., Van Zeeland, F., Pfab, T., Slowinski, T., ... Hoenderop, J. G. (2012). Loss of insulin-induced activation of TRPM6 magnesium channels results in impaired glucose tolerance during pregnancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(28), 11324–11329.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1113811109>

Najeeb, Q., Aziz, R., & Hamid, S. (2014). To evaluate the levels of glycosylated hemoglobin, serum calcium, magnesium, phosphate, uric acid and microalbuminuria in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *International Journal of research in Medical Sciences*, 2(4), 1462–1465. <https://doi.org/10.5455/2320-6012.ijrms20141140>

Nanri, A., Mizoue, T., Noda, M., Takahashi, Y., Kirii, K., Inoue, M., & Tsugane, S. (2010). Magnesium intake and type II diabetes in Japanese men and women: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(10), 1244–1247. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.138>

Nasreen, T., Ferdousi, S., Alam, K., Sultana, T., Dipta, T. F., & Selim, S. (2018). *Original Article Association of serum magnesium level with microalbumin in urine of newly detected type-2 diabetes mellitus*. 9(2), 291–294.

Navarrete-Cortes, A., Ble-castillo, J. L., Guerrero-romero, F., Cordova-uscanga, R., Juárez-rojop, I. E., Aguilar-mariscal, H., ... Lopez-guevara, M. R. (2014). No effect of magnesium supplementation on metabolic control and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients with normomagnesemia. *Magnesium Research*, 27(2), 48–56.
<https://doi.org/10.1684/mrh.2014.0361>

- NCD, R. F. C. (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*, 387, 1513–1530. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
- Nichols, C. G. (2006). KATP channels as molecular sensors of cellular metabolism. *Nature*, 440, 470–476.
- Noronha, L. J., & Matuschak, G. M. (2002). Magnesium in critical illness: Metabolism, assessment, and treatment. *Intensive Care Medicine*, 28(6), 667–679. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1281-y>
- Nyenwe, E. A., Jerkins, T. W., Umpierrez, G. E., & Kitabchi, A. E. (2011). Management of type 2 diabetes: Evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 60(1), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.09.010>
- Odusan, O. O., Familoni, O. B., Odewabi, A. O., Idowu, A. O., & Adekolade, A. S. (2017). Patterns and Correlates of Serum Magnesium Levels in Subsets of Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Nigeria. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 21(3), 439–442.
- Oka, T., Hamano, T., Sakaguchi, Y., Yamaguchi, S., Kubota, K., Senda, M., ... Isaka, Y. (2019). Proteinuria-associated renal magnesium wasting leads to hypomagnesemia: A common electrolyte abnormality in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34(7), 1154–1162. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy119>
- Olaiz-Fernández, G., Rojas, R., Aguilar-Salinas, C. A., Rauda, J., & Villalpando, S. (2007). Diabetes mellitus en adultos mexicanos. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. *Salud Publica de Mexico*, 49(SUPPL. 3). <https://doi.org/10.1590/s0036-36342007000900004>
- Olatunji, L. A., & Soladoye, A. O. (2007). Increased magnesium intake prevents hyperlipidemia and insulin resistance and reduces lipid peroxidation in fructose-fed rats. *Pathophysiology*, 14(1), 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2006.09.004>
- Olza, J., Aranceta-Bartrina, J., González-Gross, M., Ortega, R. M., Serra-Majem, L., Varela-Moreiras, G., & Gil, Á. (2017). Reported dietary intake, disparity between the reported

consumption and the level needed for adequacy and food sources of calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D in the Spanish population: Findings from the ANIBES study. *Nutrients*, 9(2). <https://doi.org/10.3390/nu9020168>

Ozcelik, F., Kactas, S., Pence, H. H., Kurcenli, S., Sertoglu, E., Toy, B. E., ... Kayatas, K. (2020). Fractional excretion of magnesium as an early indicator of renal tubular damage in normotensive diabetic nephropathy. *Turkish Journal of Biochemistry*, 0(0). <https://doi.org/10.1515/tjb-2019-0232>

Panov, A., & Scarpa, A. (1996). Independent modulation of the activity of α -ketoglutarate dehydrogenase complex by Ca^{2+} and Mg^{2+} . *Biochemistry*, 35(2), 427–432. <https://doi.org/10.1021/bi952101t>

Parvizi, M. R., Parviz, M., Tavangar, S. M., Soltani, N., Kadkhodae, M., Seifi, B., ... Keshavarz, M. (2014). Protective effect of magnesium on renal function in STZ-induced diabetic rats. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 13(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s40200-014-0084-3>

Paxton, R., & Ye, L. (2005). Regulation of heart insulin receptor tyrosine kinase activity by magnesium and spermine. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 277(1–2), 7–17. <https://doi.org/10.1007/s11010-005-5755-4>

Peters, K. E., Chubb, S. A. P., Davis, W. A., & Davis, T. M. E. (2013). The Relationship between Hypomagnesemia, Metformin Therapy and Cardiovascular Disease Complicating Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *PLoS ONE*, 8(9), 2–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074355>

Pham, P. C. T., Pham, P. M. T., Pham, S. V., Miller, J. M., & Pham, P. T. T. (2007). Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2(2), 366–373. <https://doi.org/10.2215/CJN.02960906>

Pham, P. T., Pham, S. V., Pham, P. T., Pham, P. T., & Pham, P. T. (2014). Hypomagnesemia : a clinical perspective. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 7, 219–230.

Pokharel, D. R., Khadka, D., Sigdel, M., Yadav, N. K., Kafle, R., Sapkota, R. M., & Jha, S. K. (2017). Association of serum magnesium level with poor glycemic control and renal

functions in Nepalese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 11, S417–S423.

<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.03.028>

Praveena, S., Pasula, S., & Sameera, K. (2013). Trace elements in diabetes mellitus.

Journal of Clinical and Diagnostic Research, 7(9), 1863–1865.

<https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5464.3335>

Rafsanjani, M. H., Mudjanarko, S. W., & Irwanadi, C. (2019). Association of Serum

Magnesium Levels with Matrix metalloproteinase-9 Urine in Patients with Diabetic Kidney Disease Stage 1 and 2. 02(02), 78–81.

Rains, J. L., & Jain, S. K. (2011). Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free*

Radical Biology and Medicine, 50(5), 567–575.

<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006>

Ramadass, S., Basu, S., & Srinivasan, A. R. (2015). SERUM magnesium levels as an

indicator of status of Diabetes Mellitus type 2. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 9(1), 42–45. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.04.024>

Rao, Y. S., & Rao, V. D. (2016). Serum magnesium levels in type 2 diabetes. *International*

Journal of Research in Medical Sciences, (January), 991–994.

<https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20160682>

Razzaghi, R., Pidar, F., Momen-Heravi, M., Bahmani, F., Akbari, H., & Asemi, Z. (2018).

Magnesium Supplementation and the Effects on Wound Healing and Metabolic Status in Patients with Diabetic Foot Ulcer: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.

Biological Trace Element Research, 181(2), 207–215. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1056-5>

Reaven, G. M. (2009). HOMA-beta in the UKPDS and ADOPT. Is the natural history of type 2 diabetes characterised by a progressive and inexorable loss of insulin secretory function?

Maybe? Maybe not? *Diabetes and Vascular Disease Research*, 6(2), 133–138.

<https://doi.org/10.1177/1479164109336038>

Reddi, A. S. (2017). Fluid, electrolyte and acid-base disorders: Clinical evaluation and

management. *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders: Clinical Evaluation and*

Management, 1–506. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-60167-0>

- Reis, M. A. B., Latorraca, M. Q., Carneiro, E. M., Boschero, A. C., Saad, M. J. A., Velloso, L. A., & Reyes, F. G. R. (2001). Magnesium deficiency improves glucose homeostasis in the rat: studies in vivo and in isolated islets in vitro . *British Journal of Nutrition*, *85*(5), 549–552. <https://doi.org/10.1079/bjn2000294>
- Reis, M. A. B., Reyes, F. G. R., Saad, M. J. A., & Velloso, L. A. (2000). Magnesium Deficiency Modulates the Insulin Signaling Pathway in Liver but Not Muscle of Rats. *The Journal of Nutrition*, *130*(2), 133–138. <https://doi.org/10.1093/jn/130.2.133>
- Resnick, L. M., Altura, B. T., Gupta, R. K., Laragh, J. H., Alderman, M. H., & Altura, B. M. (1993). Intracellular and extracellular magnesium depletion in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, *36*(8), 767–770. <https://doi.org/10.1007/BF00401149>
- Retnakaran, R., Shen, S., Hanley, A. J., Vuksan, V., Hamilton, J. K., & Zinman, B. (2008). Hyperbolic relationship between insulin secretion and sensitivity on oral glucose tolerance test. *Obesity*, *16*(8), 1901–1907. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.307>
- Reza, M., Rashid, M., Haque, M., Pervin, F., & Ali, L. (2015). Serum and intracellular levels of ionized sodium, potassium, and magnesium in type 2 diabetic subjects. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, *5*(2), 69–74. <https://doi.org/10.4103/2231-0738.153796>
- Rodriguez-Hernandez, H., Cervantes-Huerta, M., Rodriguez-Moran, M., & Guerrero-Romero, F. (2010). Oral magnesium supplementation decreases alanine aminotransferase levels in obese women. *Magnesium Research*, *23*(2), 90–96. <https://doi.org/10.1684/mrh.2010.0204>
- Rodríguez-Morán, M., & Guerrero-Romero, F. (2008). Serum magnesium and C-reactive protein levels. *Archives of Disease in Childhood*, *93*(8), 676–680. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.109371>
- Rodríguez-Morán, Martha, & Guerrero-Romero, F. (2003). Oral Magnesium Supplementation Improves Insulin Sensitivity and Metabolic Control in Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes Care*, *26*(4), 1147–1152.

- Rodríguez-Morán, Martha, & Guerrero-Romero, F. (2011). Insulin secretion is decreased in non-diabetic individuals with hypomagnesaemia. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 27(6), 590–596. <https://doi.org/10.1002/dmrr>
- Rodríguez-Morán, Martha, & Guerrero-Romero, F. (2014). Oral Magnesium Supplementation Improves the Metabolic Profile of Metabolically Obese , Normal-weight Individuals : A Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial. *Archives of Medical Research*, 45, 388–393. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.05.003>
- Rondinone, C. M., Wang, L.-M., Lonroth, P., Wesslau, C., Pierce, J. H., & Smith, U. (1997). Insulin receptor substrate (IRS) 1 is reduced and IRS-2 is the main docking protein for phosphatidylinositol 3-kinase in adipocytes from subjects with non-insulin- dependent diabetes mellitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, 4171–4175.
- Rondón, L. J., Privat, A. M., Daulhac, L., Davin, N., Mazur, A., Fialip, J., ... Courteix, C. (2010). Magnesium attenuates chronic hypersensitivity and spinal cord NMDA receptor phosphorylation in a rat model of diabetic neuropathic pain. *Journal of Physiology*, 588(21), 4205–4215. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.197004>
- Rosolová, H., Mayer, O., & Reaven, G. M. (2000). Insulin-mediated glucose disposal is decreased in normal subjects with relatively low plasma magnesium concentrations. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 49(3), 418–420. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(00\)90462-1](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(00)90462-1)
- Rumawas, M. E., McKeown, N. M., Rogers, G., Jacques, P. F., Meigs, J. B., & Wilson, P. W. F. (2006). Magnesium intake is related to improved insulin homeostasis in the framingham offspring cohort. *Journal of the American College of Nutrition*, 25(6), 486–492. <https://doi.org/10.1080/07315724.2006.10719563>
- Rutter, G. A., & Denton, R. M. (1989). Rapid purification of pig heart NAD⁺-isocitrate dehydrogenase. *Biochemical Journal*, 263, 445–452.
- Sales, C. H., Pedrosa, L. F. C., Lima, J. G., Lemos, T. M. A. M., & Colli, C. (2011). Influence of magnesium status and magnesium intake on the blood glucose control in patients with type 2 diabetes. *Clinical Nutrition*, 30(3), 359–364. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.12.011>

- Sales, C. H., Santos, A. R. dos, Cintra, D. E. C., & Colli, C. (2014). Magnesium-deficient high-fat diet: Effects on adiposity, lipid profile and insulin sensitivity in growing rats. *Clinical Nutrition*, 33(5), 879–888. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.10.004>
- Schmeltz, L., & Metzger, B. (2006). Diabetes/Syndrome X. En *Comprehensive Medicinal Chemistry II* (pp. 417–458).
- Schrijvers, B. F., De Vriese, A. S., & Flyvbjerg, A. (2004). From hyperglycemia to diabetic kidney disease: The role of metabolic, hemodynamic, intracellular factors and growth factors/cytokines. *Endocrine Reviews*, 25(6), 971–1010. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0018>
- Schulze, M. B., Schulz, M., Heidemann, C., Schienkiewitz, A., Hoffmann, K., & Boeing, H. (2007). Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: A prospective study and meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, 167(9), 956–965. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.9.956>
- Schutten, J. C., Gomes-Neto, A. W., Navis, G., Gansevoort, R. T., Dullaart, R. P. F., Kootstra-Ros, J. E., ... Bakker, S. J. L. (2019). Lower Plasma Magnesium, Measured by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, is Associated with Increased Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus in Women: Results from a Dutch Prospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, 8(2), 169. <https://doi.org/10.3390/jcm8020169>
- Seyoum, B., Siraj, E. S., Saenz, C., & Abdulkadir, J. (2008). Hypomagnesemia in Ethiopians with Diabetes Mellitus. *Ethnicity & disease*, 18(2), 147–151.
- Shaikh, M. K., Devrajani, B. R., Soomro, A. A., Shah, S. Z. A., Devrajani, T., & Das, T. (2011). Hypomagnesemia in patients with Diabetes mellitus. *World Applied Sciences Journal*, 12(10), 1803–1806.
- Shimaoka, T., Wang, Y., Morishima, M., Miyamoto, S., & Ono, K. (2015). Hypomagnesemic down-regulation of L-type Ca²⁺ channel in cardiomyocyte as an arrhythmogenic substrate in rats. *Pathophysiology*, 22(2), 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2015.01.002>
- Simental-Mendía, L. E., Rodríguez-Morán, M., & Guerrero-Romero, F. (2009). Failure of β -cell function for compensate variation in insulin sensitivity in hypomagnesemic subjects.

Magnesium Research, 22(3), 151–156. <https://doi.org/10.1684/mrh.2009.0180>

Simental-Mendía, L. E., Rodríguez-Morán, M., & Guerrero-Romero, F. (2014). Oral magnesium supplementation decreases C-reactive protein levels in subjects with prediabetes and hypomagnesemia: A clinical randomized double-blind placebo-controlled trial. *Archives of Medical Research*, 45(4), 325–330. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.04.006>

Simmons, D., Joshi, S., & Shaw, J. (2010). Hypomagnesaemia is associated with diabetes: Not pre-diabetes, obesity or the metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(2), 261–266. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.11.003>

Singh, A., & Satchell, S. C. (2011). Microalbuminuria : causes and implications. *Pediatric Nephrology*, 26, 1957–1965. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1777-1>

Skalnaya, M. G., Skalny, A. V., Yurasov, V. V., Demidov, V. A., Grabeklis, A. R., Radysh, I. V., & Tinkov, A. A. (2017). Serum Trace Elements and Electrolytes Are Associated with Fasting Plasma Glucose and HbA1c in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Biological Trace Element Research*, 177(1), 25–32. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0868-z>

Sohrabipour, S., Sharifi, M. R., Sharifi, M., Talebi, A., & Soltani, N. (2018). Effect of magnesium sulfate administration to improve insulin resistance in type 2 diabetes animal model: using the hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 32(6), 603–616. <https://doi.org/10.1111/fcp.12387>

Solaimani, H., Soltani, N., Malekzadeh, K., Sohrabipour, S., Zhang, N., Nasri, S., & Wang, Q. (2014). Modulation of GLUT4 expression by oral administration of Mg 2+ to control sugar levels in STZ-induced diabetic rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 92(6), 460–466. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2013-0403>

Solati, M., Ouspid, E., Hosseini, S., Soltani, N., Keshavarz, M., & Dehghani, M. (2014). Oral magnesium supplementation in type II diabetic patients. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 28(1).

Soltani, N., Keshavarz, M., & Dehpour, A. R. (2007). Effect of oral magnesium sulfate administration on blood pressure and lipid profile in streptozocin diabetic rat. *European*

Journal of Pharmacology, 560(2–3), 201–205.

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.12.020>

- Soltani, N., Keshavarz, M., Minaii, B., Mirershadi, F., Asl, S. Z., & Dehpour, A. R. (2005). Effects of administration of oral magnesium on plasma glucose and pathological changes in the aorta and pancreas of diabetic rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 32(8), 604–610. <https://doi.org/10.1111/j.0305-1870.2005.04238.x>
- Soltani, N., Keshavarz, M., Sohanaki, H., Dehpour, A. R., & Asl, S. Z. (2005). Oral magnesium administration prevents vascular complications in STZ-diabetic rats. *Life Sciences*, 76(13), 1455–1464. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.07.027>
- Song, Y., He, K., Levitan, E. B., Manson, J. E., & Liu, S. (2006). Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabetic Medicine*, 23(10), 1050–1056. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01852.x>
- Song, Yiqing, Li, T. Y., Van Dam, R. M., Manson, J. A. E., & Hu, F. B. (2007). Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85(4), 1068–1074. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.4.1068>
- Song, Yiqing, Manson, J. E., Buring, J. E., & Liu, S. (2004). Dietary Magnesium Intake in Relation to Plasma Insulin Levels and Risk of Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care*, 27(1), 59–65. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.59>
- Song, Yiqing, Ridker, P. M., Manson, J. E., Cook, N. R., Buring, J. E., & Liu, S. (2005). Magnesium Intake, C-Reactive Protein, and the Prevalence of Metabolic Syndrome in Middle-Aged and Older. *Diabetes Care*, 28(6), 1438–1444.
- Sontia, B., Montezano, A. C. I., Paravicini, T., Tabet, F., & Touyz, R. M. (2008). Downregulation of renal TRPM7 and increased inflammation and fibrosis in aldosterone-infused mice: Effects of magnesium. *Hypertension*, 51(4), 915–921. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100339>
- Spellman, C. W. (2010). Pathophysiology of Type 2 Diabetes: Targeting Islet Cell Dysfunction. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 110(3), 2–7.

<https://doi.org/10.1093/med/9780199235292.003.1336>

- Sperling, M. A., Tamborlane, W. V, Battelino, T., Weinzimer, S. A., & Phillip, M. (2014). Diabetes Mellitus. En *Pediatric Endocrinology* (FOURTH EDI, pp. 846–900).
<https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4858-7.00028-7>
- Storer, A. C., & Cornish-Bowden, A. (1976). Concentration of MgATP²⁻ and Other Ions in Solution: calculation of the true concentrations of species present in mixtures of associating ions. *Biochemistry*, 159, 1–5.
- Suárez, A., Pulido, N., Casla, A., Casanova, B., Arrieta, F. J., & Rovira, A. (1995). Impaired tyrosine-kinase activity of muscle insulin receptors from hypomagnesaemic rats. *Diabetologia*, 38(11), 1262–1270. <https://doi.org/10.1007/BF00401757>
- Swaminathan, R. (2003). Magnesium metabolism and its disorders. *The Clinical biochemist. Reviews*, 24(2), 47–66. Recuperado de
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18568054><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1855626>
- Szkudelski, T. (2012). Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Experimental Biology and Medicine*, 237(5), 481–490.
<https://doi.org/10.1258/ebm.2012.011372>
- Takaya, J., Iharada, A., Okihana, H., & Kaneko, K. (2012). Down-regulation of hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase expression in magnesium-deficient rats. *Magnesium Research*, 25(3), 131–139. <https://doi.org/10.1684/mrh.2012.0321>
- Takayanagi, K., Shimizu, T., Tayama, Y., Ikari, A., Anzai, N., Iwashita, T., ... Hasegawa, H. (2015). Downregulation of transient receptor potential M6 channels as a cause of hypermagnesiuric hypomagnesemia in obese type 2 diabetic rats. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 308, 1386–1397.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00593.2013>
- Tao, M. H., Dai, Q., Millen, A. E., Nie, J., Edge, S. B., Trevisan, M., ... Freudenheim, J. L. (2016). Associations of intakes of magnesium and calcium and survival among women with breast cancer: Results from Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) Study. *American Journal of Cancer Research*, 6(1), 105–113.

- Thomas, A. P., Diggle, T. A., & Denton, R. M. (1986). Sensitivity of pyruvate dehydrogenase phosphate phosphatase to magnesium ions. Similar effects of spermine and insulin. *Biochemical Journal*, *238*(1), 83–91. <https://doi.org/10.1042/bj2380083>
- Toprak, O., Kurt, H., Sarl, Y., Şarklı, C., Us, H., & Klrk, A. (2017). Magnesium replacement improves the metabolic profile in obese and pre-diabetic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease: A 3-month, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Kidney and Blood Pressure Research*, *42*(1), 33–42. <https://doi.org/10.1159/000468530>
- Touyz, R. M. (2004). Magnesium in clinical medicine. *Frontiers in Bioscience*, *9*, 1278–1293.
- Ucak, S., Basat, O., Satir, E., & Altuntas, Y. (2012). Evaluation of various insulin sensitivity indices in lean idiopathic hirsutism patients. *Endocrine Journal*, *59*(4), 291. <https://doi.org/10.1507/endocrj>
- Ulger, Z., Ariogul, S., Cankurtaran, M., Halil, M., Yavuz, B. B., Orhan, B., ... Akyol, O. (2010). Intra-erythrocyte magnesium levels and their clinical implications in geriatric outpatients. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, *14*(10), 810–814. <https://doi.org/10.1007/s12603-010-0121-y>
- Uwitonze, A. M., & Razzaque, M. S. (2018). Role of magnesium in vitamin d activation and function. *Journal of the American Osteopathic Association*, *118*(3), 181–189. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2018.037>
- van Dam, R. M., Hu, F. B., Rosenberg, L., Krishnan, S., & Palmer, J. R. (2006). Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in U.S. black women. *Diabetes Care*, *29*(10), 2238–2243. <https://doi.org/10.2337/dc06-1014>
- Velayutharaj, A., Saraswathi, R., Shivakumar, R., Saha, S., Nlranjan, G., Ramesh, R., & Sreenivasan, A. R. (2016). Association of Serum Magnesium With Glycemic Control and Insulin Resistance in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Current Research and Review*, *8*(13), 17–23.
- Velissaris, D., Karamouzos, V., Pierrakos, C., Aretha, D., & Karanikolas, M. (2015). Hypomagnesemia in critically ill sepsis patients. *Journal of Clinical Medicine Research*, *7*(12), 911–918. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0291-y>
- Veronese, N., Watutantrige-Fernando, S., Luchini, C., Solmi, M., Sartore, G., Sergi, G., ...

- Stubbs, B. (2016). Effect of magnesium supplementation on glucose metabolism in people with or at risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 70(12), 1354–1359. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.154>
- Vicario, P. P., & Bennun, A. (1990). Separate effects of Mg²⁺, MgATP, and ATP⁴⁻ on the kinetic mechanism for insulin receptor tyrosine kinase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 278(1), 99–105. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(90\)90236-R](https://doi.org/10.1016/0003-9861(90)90236-R)
- Villalpando, S., de la Cruz, V., Rojas, R., Shamah-Levy, T., Ávila, M. A., Gaona, B., ... Hernández, L. (2010). Prevalencia y distribución de la diabetes mellitus tipo 2 en población adulta mexicana. Una encuesta probabilística. *Salud Publica de Mexico*, 52(SUPPL.1), 19–26. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342010000700005>
- Villegas, R., Gao, Y.-T., Dai, Q., Yang, G., Cai, H., Li, H., ... Shu, X. O. (2009). Dietary patterns and the incidence of type 2 diabetes: The shanghai women health study. *Diabetes*, 58(13), no pagination. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27182>.INTRODUCTION
- Viñals, F., Camps, M., Testar, X., Palacín, M., & Zorzano, A. (1997). Effect of cations on the tyrosine kinase activity of the insulin receptor: Inhibition by fluoride is magnesium dependent. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 171(1–2), 69–73. <https://doi.org/10.1023/A:1006836001489>
- Vormann, J. (2016). Magnesium: Nutrition and Homoeostasis. *AIMS Public Health*, 3(2), 329–340. <https://doi.org/10.3934/publichealth.2016.2.329>
- Wahid, A., Verma, G. C., Meena, C. P., & Pathan, A. R. (2017). Study of serum magnesium level in patients with type 2 diabetes mellitus and it's correlation with glycosylated hemoglobin and diabetic complications. *International Journal of Advances in Medicine*, 4(2), 311. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20170614>
- Wälti, M. K., Zimmermann, M. B., Spinas, G. A., Jacob, S., & Hurrell, R. F. (2002). Dietary magnesium intake in type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Nutrition*, 56(5), 409–414. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601327>
- Wälti, Monika K., Zimmermann, M. B., Spinas, G. A., & Hurrell, R. F. (2003). Low plasma

magnesium in type 2 diabetes. *Swiss Medical Weekly*, 133(19–20), 289–292.
<https://doi.org/2003/19/smw-10170>

Wälti, Monika K., Zimmermann, M. B., Walczyk, T., Spinaz, G. A., & Hurrell, R. F. (2003). Measurement of magnesium absorption and retention in type 2 diabetic patients with the use of stable isotopes. *American Journal of Clinical Nutrition*, 78(3), 448–453.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/78.3.448>

Wang, J., Pursuitte, G., Olendzki, B. C., Wedick, N. M., Zhang, Z., Merriam, P. A., ... Ma, Y. (2013). Dietary magnesium intake improves insulin resistance among non-diabetic individuals with metabolic syndrome participating in a dietary trial. *Nutrients*, 5(10), 3910–3919. <https://doi.org/10.3390/nu5103910>

Wang, M., & Berlin, J. R. (2006). Channel phosphorylation and modulation of L-type Ca²⁺ currents by cytosolic Mg²⁺ concentration. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 291, 83–92. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00579.2005>.

Wang, M., Tashiro, M., & Berlin, J. R. (2004). Regulation of L-type calcium current by intracellular magnesium in rat cardiac myocytes. *Journal of Physiology*, 552(2), 383–396. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.048538>

Weng, L. C., Lee, N. J., Yeh, W. T., Ho, L. T., & Pan, W. H. (2012). Lower intake of magnesium and dietary fiber increases the incidence of type 2 diabetes in Taiwanese. *Journal of the Formosan Medical Association*, 111(11), 651–659.
<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.07.038>

Wu, J., Xun, P., Tang, Q., Cai, W., & He, K. (2017). Circulating magnesium levels and incidence of coronary heart diseases, hypertension, and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition Journal*, 16(1), 1–13.
<https://doi.org/10.1186/s12937-017-0280-3>

Wu, Z., Xie, Y., Morrison, R. F., Bucher, N. L. R., & Farmer, S. R. (1998). PPAR γ induces the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the absence of C/EBP α during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes. *Journal of Clinical Investigation*, 101(1), 22–32. <https://doi.org/10.1172/JCI1244>

Xu, B., Sun, J., Deng, X., Huang, X., Sun, W., Xu, Y., ... Bi, Y. (2013). Low serum magnesium

level is associated with microalbuminuria in Chinese diabetic patients. *International Journal of Endocrinology*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/580685>

Xu, J., Xu, W., Yao, H., Sun, W., Zhou, Q., & Cai, L. (2013). Associations of Serum and Urinary Magnesium with the Pre-Diabetes, Diabetes and Diabetic Complications in the Chinese Northeast Population. *PLoS ONE*, 8(2).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056750>

Xu, L. H. R., & Maalouf, N. M. (2017). Effect of acute hyperinsulinemia on magnesium homeostasis in humans. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 33(2), 1–7.
<https://doi.org/10.1002/dmrr.2844>

Xu, T., Chen, G. C., Zhai, L., & Ke, K. F. (2015). Nonlinear reduction in risk for type 2 diabetes by magnesium intake: An updated meta-analysis of prospective Cohort studies. *Biomedical and Environmental Sciences*, 28(7), 527–534.
<https://doi.org/10.3967/bes2015.075>

Xu, Z., Zhang, D., He, X., Huang, Y., & Shao, H. (2016). Transport of Calcium Ions into Mitochondria. *Current Genomics*, 17(3), 215–219.
<https://doi.org/10.2174/1389202917666160202215748>

Yadav, C., Manjrekar, P. A., Agarwal, A., Ahmad, A., Hegde, A., & Srikantiah, R. M. (2017). Association of Serum Selenium, Zinc and Magnesium Levels with Glycaemic Indices and Insulin Resistance in Pre-diabetes: a Cross-Sectional Study from South India. *Biological Trace Element Research*, 175(1), 65–71. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0766-4>

Yee, J. (2018). Magnesium: An Important Orphan. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 25(3), 217–221. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.04.001>

Yokota, K., Kato, M., Lister, F., Li, H., Hayakawa, T., Kikuta, T., ... Tajima, N. (2004). Clinical efficacy of magnesium supplementation in patients with type 2 diabetes. *Journal of the American College of Nutrition*, 23(5), 506S-509S.
<https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719390>

Zhang, J., Berra-romani, R., Sinnegger-brauns, M. J., Blaustein, M. P., & Matteson, D. R. (2007). Role of $Ca_v1.2$ L-type Ca^{2+} channels in vascular tone: effects of nifedipine and Mg^{2+} . *American Journal of Physiology - Heart and Circulation Physiology*, 292,

415–425. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01214.2005>.

Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, *14*(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>