



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Eficacia de la Suplementación Oral
con Magnesio en el Control Metabólico
de Pacientes con Diabetes Mellitus
Tipo 2 e Hipomagnesemia**

D. Emilio Sánchez Navarro

2020

**EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN ORAL CON
MAGNESIO EN EL CONTROL METABÓLICO DE PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 E HIPOMAGNESEMIA**

Tesis doctoral

Autor: D. Emilio Sánchez Navarro

Directora de la tesis:

Dra. María Fátima Illán Gómez

Tutor de la tesis:

Dr. Antonio Miguel Hernández Martínez

Departamento de Medicina Interna

Facultad de Medicina

Universidad de Murcia

2020



D. Aníbal Nieto Díaz, Catedrático de Universidad del Área de Obstetricia y Ginecología y **Presidente Comisión Académica programa doctorado *** en Ciencias de la Salud, INFORMA:

Que una vez evaluado, de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 21 del Reglamento de doctorado de la Universidad de Murcia, el expediente completo de la tesis doctoral titulada "EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN ORAL CON MAGNESIO EN EL CONTROL METABÓLICO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 E HIPOMAGNESEMIA", realizada por D. Emilio Sánchez Navarro, bajo la inmediata dirección y supervisión de D^a. María Fátima Illán Gómez, esta Comisión Académica, en sesión celebrada en fecha 18 de mayo de 2020, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 18 de mayo de 2020

Firmado con certificado electrónico reconocido.
La información sobre el firmante, la fecha de firma y el código de verificación del documento se encuentra disponible en los márgenes izquierdo e inferior

Doctorando: D. Emilio Sánchez Navarro

**Informe del Departamento para alumnos del RD 778/1998.*

**Informe de La Comisión Académica del Programa para alumnos del RD 56/2005 y RD 1393/2007.*



Código seguro de verificación: RUXPmtYO-6k1iZWAS-bLs1cZuR-bnKc2+P2

Mod: T-40

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

A Emilio y Finita por habérmelo dado todo

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Fátima Illán Gómez, por sus sabios consejos, por dirigir esta tesis, por su entrega y su apoyo incondicional, por ser mi mentora, jefa y amiga.

A todos mis compañeros y amigos del Hospital Morales Meseguer, médicos, enfermeras, auxiliares... por haberme acompañado en esta maravillosa etapa y haberme ayudado siempre desde el punto de vista profesional, enriqueciéndome personalmente. Ojalá seguir compartiendo muchos años más juntos.

A mis compañeros del Hospital Virgen de la Arrixaca, con los que compartí unos meses maravillosos; entre ellos al Dr. Antonio Miguel Hernández Martínez, tutor de esta tesis, por su supervisión y por su interés siempre en todos los aspectos relacionados con mi desarrollo profesional.

A toda la Unidad de Nutrición del Hospital Gregorio Marañón, con quienes compartí cuatro intensos meses de rotación, y en especial a la Dra. Irene Bretón Lesmes, por haberme iniciado en el mundo del magnesio.

Quiero dar las gracias a mi padre, hermana, abuela, familia y amigos por acompañarme en todas las etapas de mi formación profesional con cariño y paciencia. Soy muy afortunado por tenerlos a todos en mi vida.

Y por último, y no por ello menos importante, a Teresa, mi futura mujer y compañera de vida. Sin tu amor y tu paciencia nada sería posible.

ÍNDICE

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	17
ÍNDICE DE TABLAS	20
ÍNDICE DE FIGURAS	25
1. RESUMEN.....	29
1.2 ABSTRACT	31
2. INTRODUCCIÓN	35
2.1. DIABETES MELLITUS.....	35
2.1.1. Definición.....	35
2.2.2. Diagnóstico	35
2.2.3. Clasificación	37
2.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2	39
2.2.1. Prevalencia.....	39
2.2.2. Fisiopatología.....	40
2.3. LA INSULINA.....	42
2.3.1. Acciones de la insulina	43
2.3.2. Mecanismos moleculares de las acciones de la insulina	44
2.3.3. La resistencia a la insulina.....	45
2.2. EL MAGNESIO	47
2.2.1. Características generales y recomendaciones.....	47
2.2.2. Regulación de la homeostasis del magnesio	48
2.2.3. Implicaciones terapéuticas del magnesio.....	49
2.2.4. Causas de hipomagnesemia	50
2.2.5. Hipomagnesemia y diabetes.....	51
2.2.6. Estudios con magnesio y diabetes.....	52
3. HIPÓTESIS	55
4. OBJETIVOS	59
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL	59
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	59
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	63
5.1. DESCRIPCIÓN DEL DISEÑO DEL ESTUDIO.....	63
5.2. SUJETOS DE ESTUDIO	63
5.2.1. Criterios de inclusión	63
5.2.2. Criterios de exclusión.....	64

5.3. INTERVENCIONES.....	64
5.4. VARIABLES DEL ESTUDIO	65
5.5. RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	67
5.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	67
5.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	68
5.8. CONFLICTO DE INTERESES	68
5.9. PLAN DE TRABAJO Y CALENDARIO DE ACTUACIÓN.....	69
5.9.1. Primera visita	69
5.9.2. Segunda consulta.....	69
5.9.3. Tercera consulta	70
5.9.4. Cuarta consulta.....	70
6. RESULTADOS.....	73
6.1. PERFIL DE LOS PACIENTES	73
6.2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES.....	73
6.2.1. Datos sociodemográficos.....	73
6.2.2. Datos clínicos	74
6.2.2.1 Complicaciones macrovasculares de la diabetes.....	74
6.2.2.2. Complicaciones microvasculares de la diabetes.....	74
6.2.2.3. Dislipemia.....	75
6.2.2.4. Hipertensión arterial.....	75
6.2.2.5. Tratamiento de la diabetes.....	75
6.2.2.6. Antropometría	76
6.2.3. Datos analíticos iniciales.....	79
6.2.3.1. Niveles de magnesio plasmático.....	79
6.2.3.2. Niveles de HbA1c	79
6.2.3.3. Niveles de glucemia en ayunas	79
6.2.3.4. Niveles de insulina e índice HOMA-IR.....	79
6.2.3.5 Función renal	80
6.2.3.6 Metabolismo fosfo-cálcico.....	80
6.2.3.7 Perfil lipídico	80
6.3. RESULTADOS FINALES.....	83
6.3.1. Características clínicas finales.....	83
6.3.1.1. HTA (PAS y PAD finales)	83
6.3.1.2 Antropometría	83

6.3.2. Datos analíticos finales	88
6.3.2.1. Niveles finales de magnesio plasmático	88
6.3.2.2 Niveles finales de HbA1c.....	88
6.3.2.3 Niveles finales de glucemia en ayunas.....	88
6.3.2.4 Niveles finales de insulina e índice HOMA-IR	89
6.3.2.5 Función renal final	89
6.3.2.6 Metabolismo fosfo-cálcico final.....	90
6.3.2.7 Perfil lipídico final	90
7. DISCUSIÓN.....	99
7.1. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	99
7.2 PUNTOS FUERTES DE NUESTRO ESTUDIO	109
7.3 PUNTOS DÉBILES DE NUESTRO ESTUDIO	110
8. CONCLUSIONES	113
9. ANEXOS.....	117
9.1. ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	117
9.2 ANEXO 2: DOCUMENTO DE ACEPTACIÓN DEL ESTUDIO DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL MORALES MESEGUER.....	121
10. BIBLIOGRAFÍA	125

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ADA	American Diabetes Association
ATP	Adenosin trifosfato
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMG	Diabetes mellitus gestacional
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
GBA	Glucemia basal alterada
GC	Grupo control
GI	Grupo intervención
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HOMA-IR	Homeostatic model assessment-insulin resistance (índice de resistencia a la insulina)
HTA	Hipertensión arterial
IBPs	Inhibidores de la bomba de protones
IDF	Federación internacional de diabetes
IG	Intolerancia a la glucosa
IL	Interleuquina
IMC	Índice de masa corporal
IRS	Sustrato del receptor de insulina
OMS	Organización mundial de la salud
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PI3K	Fosfatidilinositol-3-quinasa

PKB	Proteína quinasa B
SOG	Sobrecarga oral de glucosa
SNP	Polimorfismos en un único nucleótido

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Criterios diagnósticos de diabetes	36
TABLA 2. Criterios de riesgo incrementado de diabetes (prediabetes).....	37
TABLA 3. Características sociodemográficas.....	74
TABLA 4. Características clínicas iniciales.....	77
TABLA 5. Datos analíticos iniciales.....	81
TABLA 6. Datos clínicos finales del grupo placebo.....	85
TABLA 7. Datos clínicos finales del grupo magnesio.....	86
TABLA 8. Diferencias clínicas entre ambos grupos tras la intervención.....	87
TABLA 9. Datos analíticos finales del grupo placebo.....	91
TABLA 10. Datos analíticos finales del grupo magnesio.....	93
TABLA 11. Diferencias analíticas entre ambos grupos tras la intervención.....	95
TABLA 12. Características de los estudios (Song).....	103
TABLA 13. Características de los estudios (Simental-Mendía).....	105

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Prevalencia DM2 en el mundo y previsión en el futuro.....	40
FIGURA 2. Etiopatogenia de la DM.....	42
FIGURA 3. Vías de señalización de la insulina.....	45
FIGURA 4. Homeostasis del magnesio.....	49

RESUMEN

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO: El magnesio es un ion esencial para la salud, existiendo en los últimos años un creciente interés por las diferentes acciones que desempeña en la fisiopatología de múltiples enfermedades. El objetivo principal de este estudio es evaluar la eficacia de la suplementación oral con magnesio durante 6 meses en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hipomagnesemia. Para ello se ha tenido en cuenta, de forma principal, el control glucémico y la resistencia a la insulina, mediante la medida del índice HOMA-IR (homeostatic model assessment-insulin resistance). Como objetivo secundario, se evaluó su eficacia en el control de la presión arterial, el perfil lipídico, el metabolismo fosfo-cálcico, el peso, índice de masa corporal y composición corporal.

MATERIAL Y MÉTODOS: Ensayo clínico aleatorizado, controlado, a doble ciego, diseñado para evaluar la eficacia de la suplementación oral con magnesio en una población de pacientes con DM2 e hipomagnesemia, pertenecientes al Área de salud VI de la Región de Murcia. La recogida de datos se realizó de manera prospectiva, incluyendo en el estudio a aquellos pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, descartando previamente criterios de exclusión. Una vez seleccionados los sujetos participantes del estudio, éstos fueron aleatorizados en 2 grupos: grupo intervención (GI), a los cuales se les proporcionó 2 sobres al día de magnesio vía oral, y grupo control (GC), a los cuales se les proporcionó 2 sobres al día de placebo vía oral.

RESULTADOS: se estudiaron 100 pacientes con DM2 e hipomagnesemia, de los cuales 49 fueron aleatorizados en el GC y 51 en el GI. Tras 6 meses de tratamiento, en el grupo tratado con magnesio oral, encontramos una mejora en la glucemia en ayunas: $141,1 \pm 26,89$ mg/dl vs $134,81 \pm 23,88$ mg/dl ($p=0,015$); la insulina plasmática: $20,32 \pm 15,42$ uUI/ml vs $14,2 \pm 9,58$ uUI/ml ($p=0,001$); el HOMA-IR: $7,08 \pm 4,9$ vs $4,63 \pm 3,06$ puntos ($p<0,0001$); la hemoglobina glicosilada (HbA1c): $7,03 \pm 0,70$ % vs $6,75 \pm 0,67$ % ($p=0,002$); el HDL-colesterol: $46,18 \pm 10,63$ mg/dl vs $48,11 \pm 11,2$ mg/dl ($p=0,043$) y en los niveles de presión arterial (PA), tanto sistólica (PAS): $148,47 \pm 19,8$ mm

Hg vs $141,6 \pm 17,21$ mmHg ($p= 0,02$); como diastólica (PAD): $87,84 \pm 12,32$ mmHg vs $82,81 \pm 12,54$ mmHg ($p=0,02$). Además, la diferencia observada entre ambos grupos fue estadísticamente significativa en los niveles de glucemia en ayunas ($p=0,004$), insulina plasmática ($p=0,002$), HOMA-IR ($p<0,0001$), HbA1c ($p=0,003$) y presión arterial sistólica ($p=0,015$) a favor del grupo tratado con magnesio respecto al tratado con placebo.

CONCLUSIONES: En nuestro estudio, los pacientes con DM2 e hipomagnesemia, tratados durante 6 meses con magnesio oral, presentaron una mejora en los niveles de resistencia a la insulina y en el control glucémico, alcanzándose así el objetivo principal de este estudio. Además, se encontraron en el grupo magnesio unas cifras más bajas de PA. Por todo ello, podemos afirmar que, en base a los resultados obtenidos en este estudio, el magnesio juega un papel fundamental en la DM2 y se debe tener en cuenta la importancia de evaluar y normalizar sus niveles en estos pacientes.

1.2 ABSTRACT

INTRODUCTION AND AIM: Magnesium is an essential ion for health and, over the last few years, there has been a growing interest in the different roles it plays in the pathophysiology of multiple diseases. This study aims at evaluating the efficacy of oral magnesium supplementation for 6 months in patients with diabetes mellitus type 2 (DM2) and hypomagnesemia. To this end, glycemic control and insulin resistance, measured by the HOMA-IR index, have been mainly taken into account. As a secondary objective, its efficacy in controlling blood pressure, lipid profile, phospho-calcium metabolism, weight, body mass index, and body composition was evaluated.

MATERIAL AND METHODS: Double-blind randomized controlled clinical trial, designed to evaluate the efficacy of oral magnesium supplementation in a patient population with DM2 and hypomagnesemia, within Health Area VI of the Region of Murcia. Data collection was carried out prospectively, including those patients who met the inclusion criteria, having previously discarded exclusion criteria. Once the participants had been selected, they were randomized into 2 groups: intervention group, who were given 2 sachets of oral magnesium per day, and control group, who were given 2 sachets of oral placebo per day.

RESULTS: 100 patients with DM2 and hypomagnesemia were studied; 49 of them were randomized in the control group and 51 in the intervention group. After a 6 month-treatment period, the group treated with oral magnesium showed an improvement in fasting glucose: $141,1 \pm 26,89$ mg/dl vs $134,81 \pm 23,88$ mg/dl ($p=0,015$); plasma insulin: $20,32 \pm 15,42$ uUI/ml vs $14,2 \pm 9,58$ uUI/ml ($p=0,001$); HOMA-IR index: $7,08 \pm 4,9$ vs $4,63 \pm 3,06$ points ($p<0,0001$); glycated hemoglobin (HbA1c): $7,03 \pm 0,70$ % vs $6,75 \pm 0,67$ % ($p=0,002$); el HDL-cholesterol: $46,18 \pm 10,63$ mg/dl vs $48,11 \pm 11,2$ mg/dl ($p= 0,043$) and in blood pressure levels, both systolic: $148,47 \pm 19,8$ mm Hg vs $141,6 \pm 17,21$ mmHg ($p= 0,02$); and diastolic: $87,84 \pm 12,32$ mmHg vs $82,81 \pm 12,54$ mmHg ($p=0,02$). Moreover, the difference observed between both groups was statistically significant in fasting glucose values ($p=0,004$), plasma insulin ($p=0,002$), HOMA-IR ($p<0,0001$), HbA1c ($p=0,003$) and systolic blood pressure

($p=0,015$), in favor of the magnesium-treated group compared to the placebo-treated group.

CONCLUSIONS: In our study, patients with DM2 and hypomagnesemia, supplemented with oral magnesium for 6 months, presented an improvement in insulin resistance levels and in glycemic control, thus achieving the main aim of this study. In addition, lower blood pressure figures were found in the magnesium-treated group. Therefore, we can affirm that, based on the results obtained in this study, magnesium plays a fundamental role in DM2 and the importance of evaluating and normalizing its levels in these patients must be taken into consideration.

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1. DIABETES MELLITUS

2.1.1. Definición

La OMS define actualmente la diabetes mellitus (DM) como un grupo de enfermedades metabólicas de diversa etiología, caracterizadas por hiperglucemia crónica y alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas, derivadas de defectos en la síntesis de insulina, en su acción, o ambos (1).

A largo plazo da lugar a complicaciones específicas (retinopatía, nefropatía y neuropatía, entre otras), acelera el proceso aterosclerótico y conlleva un aumento del riesgo cardiovascular. Por esto último se ha llegado a definir como “una enfermedad cardiovascular” (2).

En todos los tipos de DM, a pesar de diferir en su etiología, encontramos como rasgo principal la hiperglucemia. Esta es la responsable de las complicaciones que afectarán a la calidad de vida y a la mortalidad a largo plazo de los pacientes que sufren esta condición (3).

2.2.2. Diagnóstico

A día de hoy, los criterios diagnósticos de la DM se fundamentan en los niveles de glucosa plasmática en ayunas, niveles de glucemia plasmática dos horas después de una sobrecarga oral con 75 gramos de glucosa, o bien en los niveles de HbA1c (4).

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES (5)

1. **Glucemia plasmática en ayunas >126 mg/dl (7.0 mmol/L).** El ayuno es definido como la ausencia de ingesta calórica al menos durante 8 horas.*

O

2. **Glucemia plasmática \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/L) a las 2 horas en un Test de Tolerancia Oral a la Glucosa.** El test debería ser realizado, según las indicaciones de la OMS, con 75 gramos de glucosa en solución acuosa. *

O

3. **HbA1c \geq 6.5% (48 mmol/mol).** Este test debería realizarse en un laboratorio usando un método que esté certificado por el NGSP y estandarizado de acuerdo al ensayo DCCT. *

O

4. **En pacientes con síntomas de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, una determinación de glucosa plasmática al azar \geq 200mg/dl (11.1 mmol/L)**

* *En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los resultados deberían ser confirmados con la repetición del test.* DCCT: Diabetes Control and Complications Trial, NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program

Para el diagnóstico durante el embarazo se utilizan otros criterios. La aproximación más empleada es la propuesta por el National Institute of Health, que propone una estrategia de dos pasos: una sobrecarga oral glucosa (SOG) inicial con 50 gramos de glucosa; si el valor tras 2 horas es > 140 mg/dl, se realiza otra SOG con 100 gramos durante 3 horas, requiriéndose dos valores elevados para confirmar el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional (6).

2.2.3. Clasificación

La clasificación de la DM ha sufrido diversas modificaciones a lo largo de los años. En la década de los 90, se acuñó el término prediabetes para identificar a un grupo de individuos con niveles de glucosa demasiado elevados como para ser considerados “normales” pero que no llegaban a cumplir criterios diagnósticos de diabetes (7).

El término “prediabetes”, se reintrodujo por la American Diabetes Association (ADA) en 2002 para englobar las categorías de Intolerancia a la glucosa (IG) y Glucemia Basal Alterada (GBA), incluyendo además el antecedente de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), siendo consideradas situaciones intermedias, entre la normalidad y la DM. En general se reconocen como situaciones de riesgo para desarrollar DM y enfermedad cardiovascular (5).

El riesgo de desarrollar DM es continuo, siendo desproporcionadamente más elevado en los extremos superiores de los rangos y pudiendo existir por debajo de los umbrales establecidos para la prediabetes, (8).

TABLA 2. CATEGORIAS DE RIESGO INCREMENTADO DE DIABETES (PREDIABETES) (5)

GBA: Glucosa plasmática en ayunas entre 100 mg/dl (5.6 mmol/L) y 125 mg/dl (6.9 mmol/L).

O

IG: glucemia plasmática entre 140 mg/dl (7.8 mmol/L) y 199 mg/dl (11.1 mmol/L) a las 2 horas de Test de Tolerancia Oral a la Glucosa (75 gramos).

O

HbA1c \geq 5.7% y $<$ 6.5% (sin nombre asociado a la categoría).

* Para los tres test el riesgo es continuo, extendiéndose desde menor riesgo si se encuentra en el límite inferior del rango y mayor si se encuentra en límite superior.

El avance en el conocimiento de la historia natural de la DM, su fisiopatología y diferentes etiologías, ha sido continuo en las últimas décadas. En base a los nuevos conocimientos, los comités de expertos de la ADA y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (7–9) elaboraron sendos documentos de clasificación de la DM que incorporan sus bases etiológicas

La clasificación actual de la DM basada en los criterios de la ADA y la OMS es la siguiente (5):

- **Diabetes mellitus tipo 1:** debido a la destrucción autoinmune de las células β , que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina.
- **Diabetes mellitus tipo 2:** debido fundamentalmente a resistencia a la acción de la insulina acompañada de la pérdida progresiva en la secreción de la misma por parte de las células β .
- **Diabetes mellitus gestacional:** DM diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo, que no fue claramente evidente antes de la gestación.
- **Tipos específicos de diabetes:** debido a otras causas, por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica (como DM neonatal y DM de inicio en la madurez [MODY]), enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística y pancreatitis) y diabetes inducida por sustancias químicas (como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del VIH/SIDA o después de un trasplante de órganos).

2.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2

2.2.1. Prevalencia

La DM2 representa el 90-95 % de los diagnósticos de DM y constituye un problema sociosanitario y económico de primera magnitud. En las últimas décadas, la prevalencia mundial de la DM2 muestra un crecimiento epidémico (10); teniendo en cuenta la incidencia y la mortalidad por esta enfermedad, se espera que la prevalencia total de diabetes (diagnosticada y no diagnosticada) a nivel mundial alcance el 25%-28% en 2050 (11). La Federación Internacional de la Diabetes (IDF) estima la prevalencia mundial de DM diagnosticada en 463 millones de personas en 2019. Las previsiones sugieren que, a menos que se implementen programas de prevención, la prevalencia mundial de la diabetes diagnosticada habrá aumentado hasta los 762 millones de afectados en todo el mundo en 2045 (12).

Paralelamente al aumento de prevalencia de DM2 observado a nivel mundial, los distintos estudios realizados durante las últimas dos décadas en España también indican un importante incremento de esta enfermedad en nuestro país.

Recientemente se ha realizado un amplio estudio transversal que ha incluido una cohorte representativa de la población general de todo el territorio nacional: el estudio *di@bet.es* (13). Su objetivo primario fue determinar la prevalencia global (conocida e ignorada) de DM2 en España. Los resultados del estudio sitúan la prevalencia total de la enfermedad en el 13,79%, un porcentaje ligeramente superior al descrito en los estudios realizados anteriormente, existiendo algunas alteración del metabolismo hidrocarbonado en hasta el 30% de la población. En concreto, las cifras que establece para personas mayores de 18 años son las siguientes: DM conocida 7,78%, DM no conocida 6,01%, DM total 13,79%, tolerancia anormal de la glucosa 9,21%, y glucemia basal alterada 3,44%. En cuanto a la distribución por edad, es de destacar que la enfermedad es poco frecuente por debajo de los 45 años y existe una mayor prevalencia en la población mayor de 60 años. Con respecto al sexo, hasta los

75 años existe un predominio de varones, sin embargo, a partir de los 75 años la enfermedad es más frecuente en mujeres.

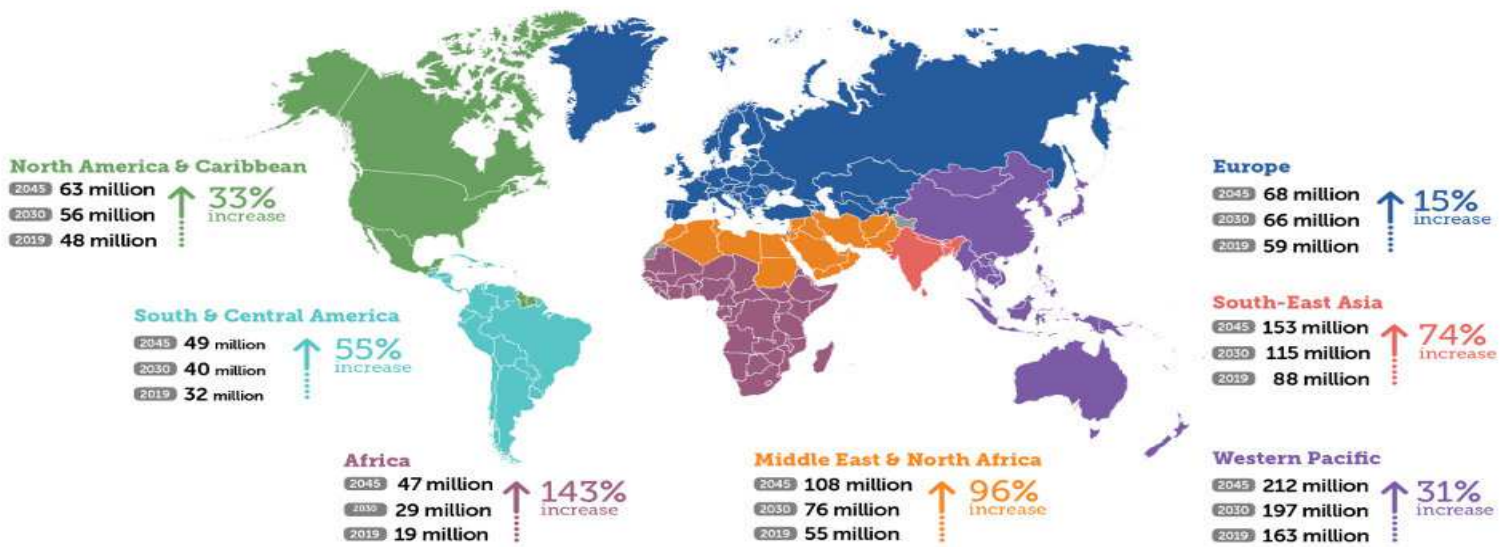


Figura 1. Prevalencia de DM tipo 2 en el mundo y previsión de prevalencia en el futuro (12)

2.2.2. Fisiopatología

Clásicamente, se han considerado como factores de riesgo para el desarrollo de DM2, la obesidad (condicionado en cierto grado por la dieta y la actividad física), los antecedentes familiares de primer grado, los antecedentes personales de diabetes gestacional y/o parto con feto macrosómico, el diagnóstico previo de intolerancia a la glucosa o glucemia basal alterada, la dislipemia, la hipertensión arterial (HTA) y el hecho de pertenecer a etnias de alto riesgo. Además, durante los últimos años se ha hipotetizado, aunque con limitada evidencia, con otros factores de riesgo como son: la prematuridad, el peso inadecuado al nacer, el tabaquismo, el hábito enólico, la contaminación ambiental, el déficit de selenio, hierro o cromo, etc. Asimismo algunos

fármacos, como por ejemplo los antirretrovirales, los diuréticos tiazídicos o algunos antipsicóticos, pueden precipitar la aparición de DM2 (14).

Existe una alta prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular (obesidad, hipertensión y dislipemia) en pacientes con DM2. Entre ellos destaca, por su alta prevalencia, el exceso de peso, presente en el 80% de estos pacientes. El aumento de grasa, especialmente la intraabdominal, genera *per se* resistencia a la insulina. Todo ello se engloba dentro de lo que se conoce como síndrome metabólico (3,8).

La gran prevalencia de la enfermedad y su morbimortalidad ponen de manifiesto la importancia de continuar con el estudio de la DM2 e intentar localizar posibles nuevos factores de riesgo y mecanismos implicados en su patogenia.

La tolerancia normal a la glucosa se mantiene mediante un equilibrio preciso entre la acción de la insulina sobre los tejidos periféricos y la secreción de insulina, de manera que los cambios en la sensibilidad a la insulina son inversamente contrarrestados por la secreción de insulina (15). Por lo tanto, el estado euglicémico se mantiene mientras en el individuo exista un aumento compensatorio de la función de las células β pancreáticas en respuesta a la disminución de la sensibilidad a la insulina.

La resistencia a la insulina juega un papel fundamental en la patogénesis de la DM2. En este sentido, en poblaciones con alta prevalencia de diabetes, la resistencia a la insulina se encuentra frecuentemente entre los desencadenantes de DM2 en sujetos no diagnosticados (15), lo que sugiere que, además de la obesidad, en el crecimiento epidémico de la diabetes está implicado un trasfondo genético (con un patrón de herencia poligénica) que implica una disminución de la sensibilidad a la insulina.

En la etiopatogenia de la DM2, existe una resistencia a la insulina acompañada en mayor o menor grado por un déficit en la producción de insulina incapaz de compensar esta resistencia (3).

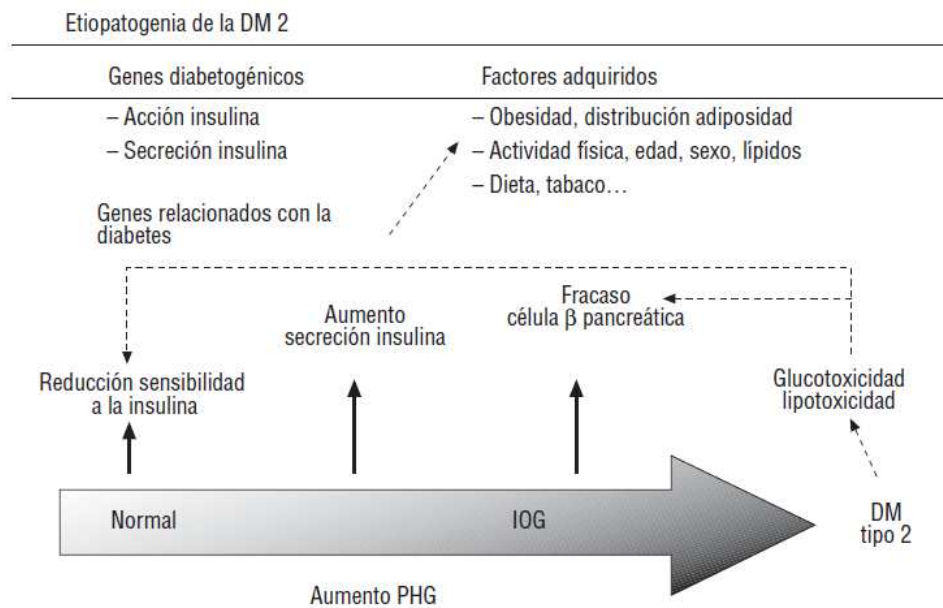


Figura 2. Etiopatogenia de la DM2. PHG: producción hepática de glucosa; IOG: tolerancia disminuida a la glucosa (8).

2.3. LA INSULINA

La insulina afecta de manera directa o indirecta a la función de prácticamente todos los tejidos en el cuerpo, provocando una gran variedad de respuestas biológicas, destacando sus acciones metabólicas en hígado, músculo y tejido adiposo. Estos tejidos son los principales responsables del metabolismo y almacenamiento de energía en el organismo, y desempeñan funciones importantes en el desarrollo de resistencia a la insulina, la obesidad y la DM2 (16).

2.3.1. Acciones de la insulina

La insulina es la principal responsable de controlar la captación, utilización y almacenamiento de nutrientes celulares. Aumenta la absorción de glucosa plasmática, principalmente a nivel de músculo y tejido adiposo. Aquí promueve su conversión a glucógeno y triglicéridos, respectivamente, inhibiendo además su degradación. En el hígado también inhibe la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la cetogénesis, y promueve la síntesis de proteínas principalmente en el músculo (17).

Estas acciones se llevan a cabo gracias a una combinación de efectos rápidos, como la regulación de la actividad de enzimas clave en el metabolismo y la estimulación del transporte de glucosa en las células adiposas y musculares, y de mecanismos a largo plazo que implican cambios en la expresión génica (18).

A nivel cardiovascular, la insulina posee un papel fundamental en la regulación de la contractilidad cardíaca, el tono vascular y el metabolismo de los lípidos, la glucosa y las proteínas (19). Una de sus principales funciones es la activación de la enzima óxido nítrico sintetasa (20), que conduce a la producción de óxido nítrico en el endotelio vascular, induciendo la relajación vascular y el aumento del flujo sanguíneo (21). De esta forma, se induce un aumento posterior de la utilización de glucosa en los tejidos diana (22).

En el sistema nervioso central, la insulina ejerce un papel neuromodulador habiendo sido identificados receptores de insulina y diversas vías de señalización asociadas a ésta en distintas regiones del cerebro, las cuales contribuyen a regular el desarrollo neuronal, el metabolismo de la glucosa, el peso corporal y las conductas de alimentarias, participando además en procesos cognitivos como la atención, el aprendizaje y la memoria (23).

2.3.2. Mecanismos moleculares de las acciones de la insulina

La insulina es un péptido de 51 aminoácidos producido y secretado por las células β de los islotes pancreáticos (24). Está formada por dos cadenas polipeptídicas, A y B, de 21 y 30 aminoácidos, conectadas por puentes disulfuro (25). Sus acciones biológicas se inician cuando se une con su receptor, una glucoproteína integral de membrana formada por dos subunidades α y dos subunidades β . La subunidad α , de 135 kDa, que contiene el sitio de unión para la insulina, es totalmente extracelular y se une a la región extracelular de la subunidad β , así como a la otra subunidad α , a través de puentes disulfuro. La subunidad β , de 95 KDa, se compone de un dominio extracelular, uno transmembrana y uno intracelular de quinasa, que es activado por autofosforilación (26).

El receptor de insulina pertenece a la familia de receptores con actividad intrínseca tirosin-quinasa, siendo su función dependiente de la unión de dos iones de magnesio (27). La unión de la insulina a la subunidad α del receptor genera cambios conformacionales que inducen su activación catalítica y la autofosforilación de varios residuos de tirosina localizados en la región citosólica de la subunidad β (28). Los residuos autofosforilados son reconocidos por diferentes proteínas adaptadoras, tales como el sustrato del receptor de insulina (IRS), de los cuales el IRS-1 y el IRS-2 constituyen los dos intermediarios más comunes en la etapa inicial de propagación de la señal de insulina. El IRS actúa como una molécula adaptadora que organiza la formación de complejos moleculares y desencadena cascadas de señalización intracelular (29).

La mayoría de las acciones de la insulina se llevan a cabo mediante la activación de dos vías principales de señalización: la vía de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K)/Akt también llamada proteína quinasa B, responsable de la mayoría de sus acciones metabólicas (transporte de glucosa, síntesis de glucógeno y proteínas, adipogénesis...), y la vía de las quinasas activadas por mitógeno/Ras (MAPK/Ras), que regula la expresión genética y las funciones proliferativas y de crecimiento asociadas a la insulina (Fig. 3) (26).

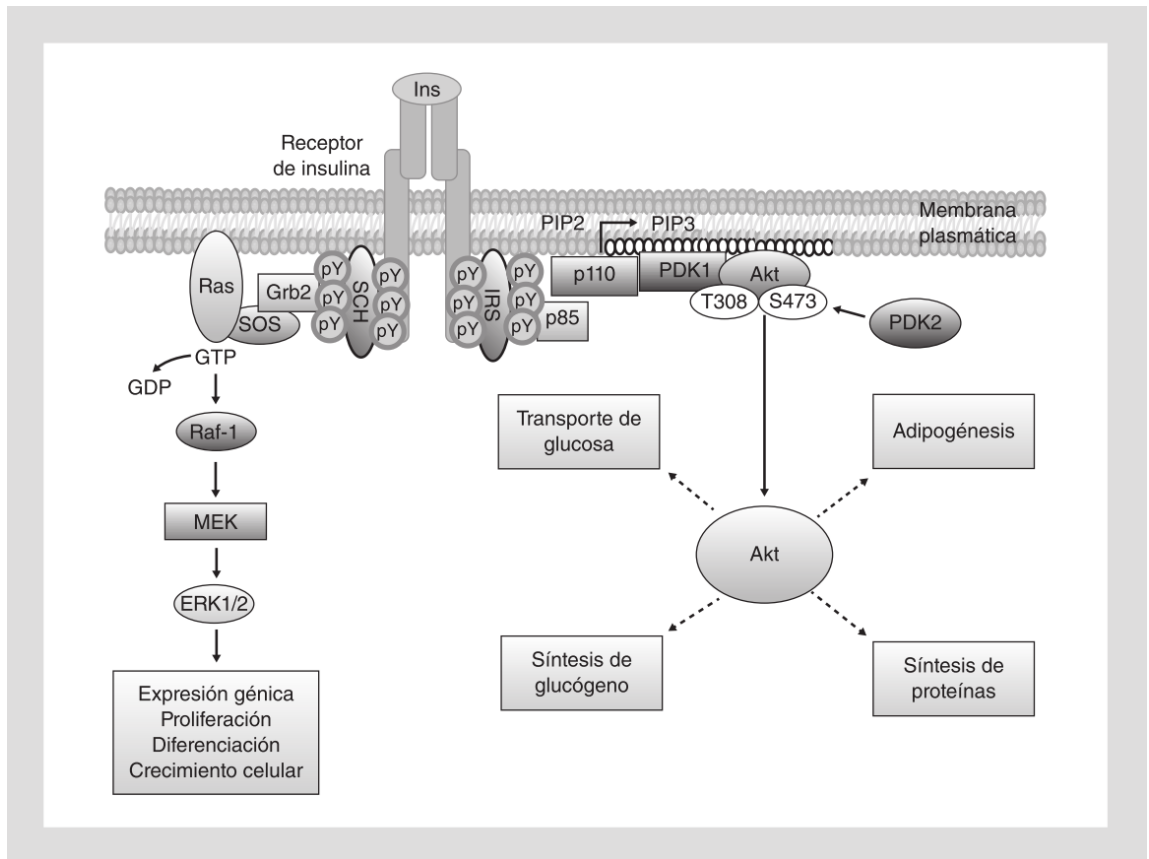


Figura 3. Vías de señalización de la insulina (16).

2.3.3. La resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se define como la condición en la que las células que habitualmente responden a la insulina dejan de hacerlo (30). A nivel molecular, la resistencia a la insulina es la consecuencia de las alteraciones en la señalización de esta hormona, debido a mutaciones o modificaciones postraduccionales de su receptor o de proteínas efectoras (31). Entre las alteraciones más comunes de la resistencia a la insulina se encuentran la disminución en el número de receptores de insulina y de su actividad catalítica, el aumento en el estado de fosforilación en residuos del receptor de insulina y del IRS, el aumento en la actividad de fosfatasa de residuos de tirosina que participan en la desfosforilación del receptor y del IRS y la disminución de la actividad de las quinasas PI3K y Akt (32). Estas alteraciones reducen la incorporación de glucosa en el tejido muscular y adiposo y promueven alteraciones a nivel metabólico.

Diversos estudios han evidenciado que la resistencia a la insulina en los tejidos metabólicos, como el adiposo, el muscular y el hepático, constituye un rasgo característico de la disfunción metabólica inducida principalmente por la obesidad (33). La resistencia periférica a la insulina produce un aumento en la secreción de insulina por parte de las células β pancreáticas, proceso conocido como hiperinsulinemia compensatoria. El empeoramiento de la resistencia a la insulina, conduce al agotamiento progresivo de las células β , lo que da lugar a una hiperglucemia sostenida y al establecimiento de la DM2 (34). Además, la resistencia a la insulina contribuye considerablemente al desarrollo de dislipemia, hipertensión arterial y aterosclerosis (35).

Como se ha comentado anteriormente, la resistencia a la insulina (inducida principalmente por la obesidad) desempeña un papel fundamental en la etiopatogenia de la DM2, y por ello, la identificación de los factores responsables ha sido un objetivo principal para los investigadores en las últimas décadas. Se han conseguido identificar diferentes mecanismos celulares que presentan una relación causa-efecto entre el aumento de peso y la resistencia a la insulina. Entre ellos encontramos la disfunción mitocondrial, el estrés del retículo endoplasmático, el estrés oxidativo, las alteraciones en los niveles de adipoquinas y ácidos grasos y la inflamación en el tejido metabólico (36).

Sin embargo, el estudio de los posibles mecanismos implicados en la resistencia a la insulina continúa, siendo el objeto de este ensayo clínico uno de ellos: la relación entre la resistencia a la insulina y la hipomagnesemia.

2.2. EL MAGNESIO

2.2.1. Características generales y recomendaciones

El magnesio es un ion esencial para la salud, que juega un importante papel en la función fisiológica del cerebro, corazón y músculo esquelético, entre otros órganos y sistemas (37). Tiene propiedades antiinflamatorias y actúa como antagonista del calcio (38).

La United States Food and Nutrition Board recomienda una ingesta diaria de 420 mg de magnesio en hombres y 320 mg en mujeres (39). Sin embargo, recientes estudios estiman que hasta el 60% de la población estadounidense no consume la cantidad diaria recomendada (40). Parte del problema proviene del suelo usado para la agricultura, que está empezando a incrementar su déficit en minerales esenciales. En los últimos 60 años, el contenido de magnesio en frutas y vegetales ha disminuido en un 20-30%, y por otra parte, la dieta occidental contiene cada vez más grano refinado y comida procesada, perdiéndose durante este proceso hasta el 80-90% de su contenido en magnesio (41). Como resultado, un significativo número de personas tiene déficit de magnesio, que puede comprometer hasta al 60% de los pacientes hospitalizados críticos (42).

El magnesio es el segundo catión intracelular más abundante, con concentraciones típicas de entre 10-30 mM. Sin embargo, ya que la mayoría del magnesio intracelular está ligado a ribosomas, polinucleótidos y adenosin trifosfato (ATP), la concentración de magnesio libre disponible es mucho más baja (43). En contraste con otros iones abundantes, para que las células mantengan gradientes transmembranas, las concentraciones de magnesio libre en la célula y en el líquido extracelular, deben ser comparables.

Es un ión versátil, envuelto en la mayoría de procesos metabólicos y bioquímicos dentro de la célula, entre los que destacan considerablemente el ensamblaje de nucleótidos, la actividad enzimática, la señalización y la proliferación celular (37). El magnesio es un cofactor necesario en más de 300 reacciones

enzimáticas que incluyen todas las enzimas determinantes de la velocidad de la glicólisis, específicamente en los procesos de fosforilación y en las reacciones que implican la utilización y transferencia de ATP (44).

El déficit de magnesio se determina con la medición de la concentración sérica total de magnesio, sin embargo, estos valores séricos suponen solo el 1% del contenido total, ya que la mayoría del magnesio corporal se encuentra en los huesos, músculos y tejidos blandos (45). Por lo tanto, aunque los valores séricos estén dentro del rango de la normalidad, el cuerpo puede encontrarse en un estado de depleción severa de magnesio. Consiguientemente, el impacto clínico de la hipomagnesemia puede estar muy subestimado (37).

Por ello, aunque se consideran normales unos niveles de magnesio plasmático comprendidos entre 1,6-2,5 mg/dl, valores por debajo de 1,9 mg/dl pueden considerarse deficitarios (45).

A pesar de su importancia, los niveles de magnesio aún no se determinan de forma rutinaria en el medio hospitalarios, y se le considera el “catión olvidado”. Debido a su importancia y a la frecuencia de su déficit, el magnesio debería determinarse de forma estandarizada al igual que los niveles de sodio, potasio y calcio.

2.2.2. Regulación de la homeostasis del magnesio

La homeostasis del magnesio depende de las acciones conjuntas y colaborativas del intestino, responsable de la absorción del magnesio procedente de los alimentos, el hueso, que almacena el magnesio en forma de hidroxapatita, y los riñones, que se encargan de la regulación de la excreción urinaria de magnesio

Tomando como referencia una ingesta diaria media de magnesio de 370 mg, el 30-50% se absorbe en el intestino, dando como resultado una absorción neta de más o menos unos 100 mg. Sin embargo, si la ingesta de magnesio es baja, hasta un 80% del magnesio de la dieta puede ser absorbido (46).

Aproximadamente el 50-60% del contenido total de magnesio corporal se almacena en el hueso, donde se unen a la superficie de los cristales de hidroxapatita, aumentando la solubilidad del fósforo y el calcio y por lo tanto actuando sobre el tamaño de los cristales y su formación (47). Este magnesio de la superficie ósea se encuentra en continuo intercambio con el magnesio plasmático (48). Además, el magnesio induce la proliferación de osteoblastos, por lo tanto, su déficit resulta en la formación de menor cantidad de hueso (49).

Aproximadamente 2.400 mg de magnesio se filtran por los glomérulos diariamente. La nefrona recupera el 95-99%, y los 100 mg restantes son excretados a través de la orina (37).

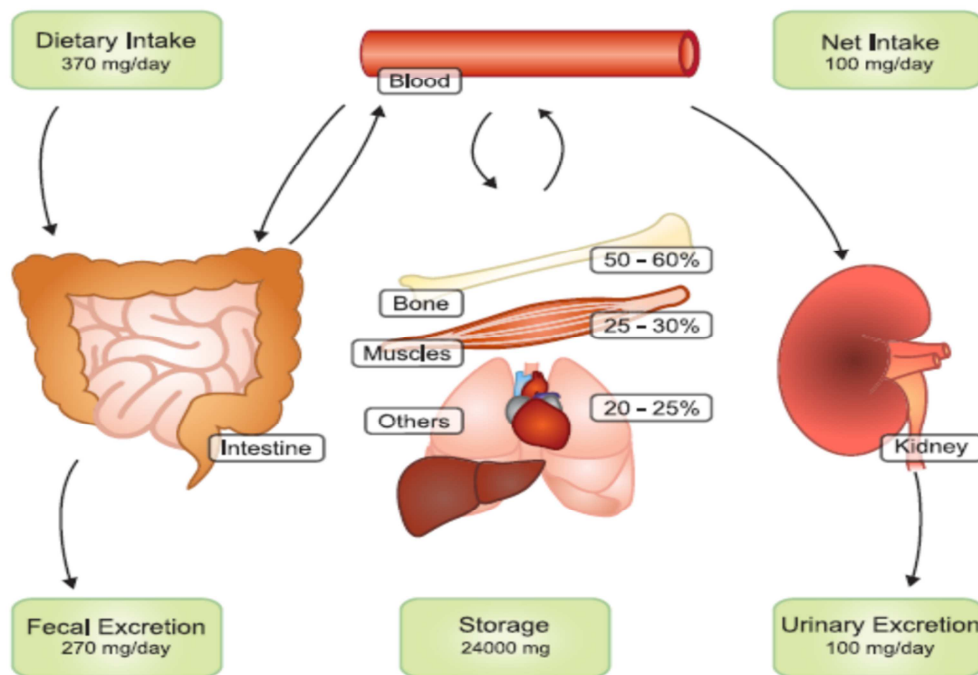


Figura 4. Homeostasis del magnesio (37)

2.2.3. Implicaciones terapéuticas del magnesio

Tal y como se ha comentado anteriormente, en los últimos años existe un creciente interés por las diferentes acciones que desempeña el magnesio en la

fisiopatología de múltiples enfermedades, cobrando un especial interés en enfermedades neurológicas, cardiológicas y neumológicas (37), siendo especialmente estudiadas su actividad antiinflamatoria, vaso y broncodilatadora, mediadora en la liberación de neurotransmisores y antagonista del calcio, entre otras.

Actualmente la suplementación con magnesio se considera tratamiento de primera línea en las convulsiones de la eclampsia (50) y la torsade de pointes (51), así como una importante opción terapéutica de segunda línea en la migraña (52), el asma (53), el status epiléptico (54) y los calambres musculares (55).

2.2.4. Causas de hipomagnesemia

Las causas más importantes de hipomagnesemia son la falta de aporte de magnesio en la dieta, las pérdidas gastrointestinales, principalmente la diarrea (56), el déficit de absorción a nivel gastrointestinal y las pérdidas renales por diferentes alteraciones y enfermedades nefrológicas y sistémicas (57). Cuando se observa un descenso de las concentraciones de magnesio en sangre no es inusual que se acompañe de alteraciones en otros iones, bien por compartir mecanismo patogénico o bien por ser consecuencia del propio déficit de magnesio (58).

Otra posible causa de hipomagnesemia es la inducida por inhibidores de la bomba de protones (IBP). En 2006 se asoció por primera vez el uso de IBP y la hipomagnesemia en dos pacientes diferentes que recibieron tratamiento a largo plazo con omeprazol (59). Desde entonces han sido muchos los casos reportados, demostrándose que los IBP podían producir una hipomagnesemia grave con síntomas severos como arritmias, tetania y convulsiones (60). Los factores fisiopatológicos y moleculares que desencadenan la hipomagnesemia por IBP aún son desconocidos, pero se cree que el transportador de membrana TRPM6 de los enterocitos juega un importante papel (61).

2.2.5. Hipomagnesemia y diabetes

La implicación del magnesio tanto en la función endocrina como exocrina del páncreas ha sido ampliamente demostrada. En los acinos pancreáticos, el magnesio intracelular antagoniza la activación del calcio y la secreción enzimática (38). Además, los pacientes con bajos niveles plasmáticos de magnesio muestran una disminución en la secreción de insulina (62).

En pacientes con DM2 se ha descrito una incidencia de hipomagnesemia del 25 al 38%, especialmente en aquellos con un peor control glucémico (63). Estos bajos niveles de magnesio se relacionan inversamente con el control glucémico y la sensibilidad a la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y prediabetes, e incluso puede aumentar la mortalidad (64).

Asimismo se ha objetivado que la hipomagnesemia se asocia con una mayor frecuencia y gravedad de las complicaciones asociadas a la DM2: un aumento del riesgo cardiovascular (65), una retinopatía diabética más grave y avanzada (37), un riesgo aumentado de pie diabético (66), una mayor incidencia de micro y macroalbuminuria, así como un deterioro más rápido de la función renal (67) y mayor incidencia de dislipemia y alteraciones neurológicas (37).

La hipomagnesemia puede contribuir al desarrollo de DM2 debido a un aumento de la resistencia a la insulina, mediante la reducción de la actividad tirosin-quinasa y autofosforilación del receptor de la insulina (68). Dicho receptor forma parte de la familia de los receptores de tirosin-quinasa, y la función quinasa es dependiente de la unión de dos iones de magnesio (27). Tras la activación del receptor de insulina, se activa una compleja cascada de señalización intracelular, mediada a través del sustrato proteico de dicho receptor. En condiciones de hipomagnesemia, la activación del receptor de insulina puede resultar en una disminución en la señal de transducción, contribuyendo al aumento de la resistencia a la insulina (69). Estudios realizados en ratas con hipomagnesemia confirman estos resultados, ya que se detectó

una menor fosforilación del receptor de insulina, aunque se informó de diferencias entre órganos individuales (68,70).

También se ha propuesto que el aumento en la expresión de otros efectores, tales como interleuquina (IL)-1, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa, norepinefrina, epinefrina y radicales libres de oxígeno, puede contribuir a la resistencia a la insulina en sujetos con hipomagnesemia (71).

Además, ciertos polimorfismos en un único nucleótido (SNP) en el gen del transportador de membrana TRPM6, compuesto en su mayoría por iones de magnesio, se asocian con un mayor riesgo de desarrollar DM2 (72). El TRPM6 no puede ser activado por la insulina cuando estos SNP están presentes (73).

Estos resultados sugieren que los niveles de magnesio pueden influir en la aparición y desarrollo de la DM2.

2.2.6. Estudios con magnesio y diabetes

Para evaluar esta asociación, varios estudios han examinado los efectos de la suplementación oral con magnesio sobre el control glucémico en la DM2. Mientras que algunos de estos estudios (62,74) demostraron importantes efectos en la reducción de la resistencia a la insulina, otros no mostraron mejoría significativa en el control glucémico (63,75).

Los resultados disponibles en la actualidad sugieren que la suplementación con magnesio oral puede ser una vía prometedora para lograr mejorar el control metabólico en pacientes con DM2 e hipomagnesemia y que son necesarios estudios de mayor duración y que incluyan mayor número de pacientes, que aporten resultados que sirvan para resolver este tema.

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

A partir de los antecedentes anteriormente descritos, proponemos como hipótesis que la suplementación oral con magnesio en pacientes con DM2 e hipomagnesemia, mejora la resistencia a la insulina y el control glucémico y metabólico.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la eficacia de la suplementación oral con magnesio durante 6 meses en el control glucémico y la resistencia a la acción de la insulina de pacientes con DM2 e hipomagnesemia. Para ello se valorará el control glucémico mediante la glucemia plasmática en ayunas y la HbA1c, y la resistencia a la insulina, mediante la medida del índice HOMA-IR.

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Evaluar la eficacia de la suplementación oral con magnesio durante 6 meses en pacientes con DM2 e hipomagnesemia, en el control de:

- Presión arterial (PA).
- Perfil lipídico (colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos).
- Metabolismo fosfo-cálcico (calcio, fósforo, vitamina D).
- Peso, índice de masa corporal (IMC) y composición corporal.

MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DESCRIPCIÓN DEL DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico aleatorizado (ECA), controlado, a doble ciego, diseñado para evaluar la eficacia de la suplementación oral con magnesio en una población de pacientes con DM2 e hipomagnesemia, pertenecientes al Área de salud VI de la Región de Murcia (Hospital General Universitario Morales Meseguer).

La recogida de datos se realizó de manera prospectiva, incluyendo en el estudio a aquellos pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, descartando previamente criterios de exclusión.

De los 100 pacientes incluidos en el ensayo clínico, 49 fueron aleatorizados en el GC y 51 en el GI.

5.2. SUJETOS DE ESTUDIO

Los pacientes incluidos en este estudio fueron reclutados a partir de la revisión de las listas de pacientes hospitalizados y atendidos en las consultas externas de Endocrinología y Nutrición del área VI de salud de la Región de Murcia de 1 de Enero de 2016 a 1 de Enero de 2017. De ellos, se seleccionaron aquellos que presentaban DM2 e hipomagnesemia, se contactó con ellos a través de una llamada telefónica y se les invitó a participar.

5.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes adultos de ambos sexos, mayores de 18 años
- Diagnóstico de DM2 inferior a 15 años
- En tratamiento con medidas higiénico-dietéticas y/o con antidiabéticos orales

- Hipomagnesemia (considerando como tal niveles de magnesio plasmático $\leq 1,9$ mg/dl)

5.2.2. Criterios de exclusión

- Inicio de la DM2 hace más de 15 años
- Tratamiento insulínico
- Tratamiento con diuréticos tiazídicos o de asa
- Tratamiento con IBP
- Infección activa
- Tratamiento activo con quimioterapia
- Enfermedad renal moderada-severa (creatinina sérica >2 mg/dl)
- Diarrea crónica
- Alcoholismo
- Malnutrición
- Toma previa de suplementos con magnesio
- Hipoparatiroidismo

5.3. INTERVENCIONES

Una vez seleccionados los sujetos participantes del estudio, éstos fueron aleatorizados en 2 grupos:

- **Grupo intervención (GI):** a los cuales se les proporcionó 2 sobres al día, 400 mg, de magnesio vía oral (Magnesio NM[®]: cada sobre aporta 200 mg de magnesio).
- **Grupo control (GC):** a los cuales se les proporcionó 2 sobres al día, 400 mg, de placebo vía oral.

Tanto el magnesio como el placebo fueron aportados por la empresa farmacéutica Nutrición Médica S.L.

A todos los pacientes se les proporcionó unas recomendaciones alimentarias para una mayor ingesta de productos con alto contenido en magnesio, así como recomendaciones de dieta y ejercicio para un mejor control de DM2.

Una vez finalizado el estudio, los pacientes con hipomagnesemia que fueron incluidos en el GC, recibieron la suplementación adecuada con magnesio en caso de precisar, sin que dicho periodo sin suplementación implicara efectos negativos sobre la salud de dichos pacientes.

A los 3 y 6 meses del inicio de la suplementación, se realizó un control analítico para monitorizar niveles y descartar hipermagnesemia, con reajuste de dosis en caso de ser necesario.

5.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

Se determinaron al inicio y al final del estudio (a los 6 meses), las siguientes variables:

- **Epidemiológicas:**
 - Edad
 - Género

- **Clínicas:**
 - Alergia a medicamentos
 - Antecedentes médicos (diagnósticos previos, incluyendo criterios de inclusión y exclusión)
 - Hábitos tóxicos
 - Años de evolución de la DM2
 - Tratamiento específico para la diabetes

- Tratamiento para la HTA y la dislipemia, en caso de presentarla
- Complicaciones asociadas a la DM2
 - Macrovasculares:
 - Cardiopatía isquémica
 - Ictus isquémico
 - Arteriopatía periférica/Pie diabético
 - Microvasculares:
 - Nefropatía diabética
 - Retinopatía diabética
 - Neuropatía diabética
- Tratamiento recibido para las complicaciones y tiempo de evolución de las mismas
- Niveles de presión arterial

- **Antropométricas:**
 - Peso (kg)
 - Talla (metros)
 - Perímetro de cintura y cadera (cm)
 - IMC (kg/m^2)

- **Analíticas:**
 - Niveles séricos de magnesio (mg/dl)
 - HbA1c (%)
 - Glucemia en ayunas (mg/dl)
 - Insulina plasmática (uUI/ml)
 - Índice HOMA-IR (puntos)
 - Cociente albúmina/creatinina en orina (mg/g creat)
 - Creatinina sérica (mg/dl) y función renal (CKD-EPI; $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)
 - Metabolismo fosfo-cálcico: calcio plasmático corregido por albúmina (mg/dl), fosfato (mg/dl), 25-OH-vitamina D (ng/ml)

- Perfil lipídico (colesterol total (mg/dl), HDL-colesterol (mg/dl), LDL-colesterol (mg/dl), triglicéridos (mg/dl))

5.5. RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el cálculo del tamaño muestral, aceptando un riesgo alfa del 5% y un riesgo beta del 20%, en contraste bilateral, se precisaban 45 pacientes en cada grupo para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que para un grupo se esperaba del 35% y para el otro del 65%. Se estimaron pérdidas del 5%.

El análisis de los resultados ha sido realizado mediante el principio de intención de tratar, donde cada paciente fue analizado en el grupo donde inicialmente fue aleatorizado. Los pacientes que se “perdieron” durante el estudio, fueron evaluados hasta el momento del último contacto con ellos por parte del investigador.

Los resultados han sido expresados como medias +/- desviación estándar para las variables cuantitativas y como porcentajes para las cualitativas. Así mismo se calcularon los intervalos de confianza al 95% para las variables de resultados. La comparación entre variables cualitativas se realizó mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson o exacta de Fisher. La comparación entre variables cuantitativas y cualitativas se realizó mediante prueba T de Student o Mann Whitney en función de si la variable cualitativa se distribuía de forma normal o no. La comparación entre variables cuantitativa se realizó mediante prueba de comparación de medias para datos apareados. Para el análisis se utilizó el paquete informático SPSS.

5.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se informó a los pacientes y familiares acerca de la naturaleza del estudio, de la voluntariedad de la participación en el mismo, de los objetivos propuestos, así como

de los posibles efectos adversos que pudieran tener lugar en su realización. A cada paciente o familiar encargado de su cuidado, se le solicitó el consentimiento informado a participar en el estudio por escrito (Anexo 1).

No se realizó un número diferente de analíticas que el que hubiera sido realizado en caso de haber iniciado suplementación oral con magnesio a un paciente diabético fuera de este estudio.

Este protocolo fue evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Morales Meseguer y autorizado con fecha 25 de Mayo de 2016 (Anexo 2).

5.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

A pesar de que se darán indicaciones específicas para la ingesta de productos ricos en magnesio a todos los pacientes, la toma variable y no controlada de algunos alimentos y productos alimenticios podría interferir en los niveles séricos finales de magnesio. En los resultados de control glucémico al final del estudio podrían influir el estilo de vida (dieta, ejercicio), así como las diferencias en el tratamiento antidiabético oral que recibe cada paciente.

5.8. CONFLICTO DE INTERESES

La industria farmacéutica Nutrición Médica S.L. facilitó los sobres de magnesio y de placebo para que el estudio pudiera ser realizado, sin que ello influyera en el desarrollo o análisis de los resultados obtenidos.

5.9. PLAN DE TRABAJO Y CALENDARIO DE ACTUACIÓN

5.9.1. Primera visita

- Pre-selección de pacientes posibles candidatos al estudio, excluyendo a aquellos que cumplan cualquiera de los criterios de exclusión.
- Determinación analítica de los niveles séricos de magnesio y resto de parámetros analíticos.

5.9.2. Segunda consulta

- Se seleccionará a los pacientes con niveles de magnesio $<1,9$ mg/dl, a los que se les informará acerca del estudio, invitándoles a participar. A aquellos que acepten se les solicitará la firma del consentimiento informado (Anexo 1).
- Entrevista clínica y determinación de parámetros antropométricos. Recogida de variables basales.
- En este momento se procederá a la aleatorización y asignación de los pacientes a uno de los dos grupos de estudio (GI o GC), previamente randomizados mediante un programa informático; y, según el grupo de estudio, se les proporcionará los preparados de magnesio o de placebo.
- Se les dará 1 volante de analítica, a realizar a los 3 meses desde dicha consulta.

5.9.3. Tercera consulta

- A los 3 meses del inicio de la prescripción del magnesio o placebo, y en la que se comprobará la adherencia al tratamiento (según lo referido por el paciente), la aparición de cualquier incidencia durante este periodo, y se revisará el resultado de la analítica realizada, disminuyendo la dosis prescrita en caso necesario.
- Se les dará 1 volante de analítica, a realizar a los 3 meses desde dicha consulta.

5.9.4. Cuarta consulta

- A los seis meses, se registrarán nuevamente todas las variables, se comprobará la adherencia al tratamiento prescrito y la aparición de incidencias.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. PERFIL DE LOS PACIENTES

De forma prospectiva, fueron vistos en consultas de endocrinología, 423 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no presentaban ningún criterio de exclusión del estudio. A todos les fue solicitada una analítica completa en la que se pretendía fundamentalmente comprobar si cumplían el criterio de inclusión principal: un nivel de magnesio plasmático igual o inferior a 1,9 mg/dl. La inclusión concluyó al alcanzarse el número de 100 pacientes que cumplían todos los requisitos.

Estos 100 pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos, siendo 49 incluidos en el grupo placebo y los restantes 51 en el grupo magnesio.

Durante el seguimiento del estudio, se perdieron 8 pacientes en el grupo magnesio, debido a efectos secundarios gastrointestinales derivados del tratamiento con magnesio oral, y ninguno en el grupo placebo. Por tanto, el número final de pacientes que completaron todo el estudio fue de 49 en el grupo placebo y 43 en el grupo magnesio.

6.2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

6.2.1. Datos sociodemográficos

La edad media del total de la muestra fue de $65,48 \pm 10$ años. La media de edad de los pacientes del grupo placebo fue de $66,71 \pm 9,17$ años y en el grupo magnesio de $64,29 \pm 11,15$ años ($p= 0,24$)

En el estudio fueron incluidos 47 hombres y 23 mujeres. Dentro de cada grupo encontramos 24 hombres (49%) y 25 mujeres (51%) en el grupo placebo y 23 hombres (45,1%) y 28 mujeres (54,9%) en el grupo magnesio.

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

	CONTROL (N49)	INTERVENCIÓN (N51)	P
EDAD	66,71 ± 9,17	64,29 ± 11,15	0,24
SEXO			
• Varón	24 (49%)	23 (45,1%)	0,69
• Mujer	25 (51%)	28 (54,9%)	

6.2.2. Datos clínicos

6.2.2.1 Complicaciones macrovasculares de la diabetes

Del total de 100 pacientes incluidos en el estudio, 21 presentaban alguna complicación macrovascular de la diabetes: 9 cardiopatía isquémica, 8 ictus isquémico, 1 arteriopatía periférica y 3, dos o más complicaciones. De ellos, 12 pertenecían al grupo placebo (5 cardiopatía isquémica, 5 ictus isquémico y 2, dos o más complicaciones) y 9 al grupo magnesio (4 cardiopatía isquémica, 3 ictus isquémico, 1 arteriopatía periférica y 1, dos o más complicaciones).

6.2.2.2. Complicaciones microvasculares de la diabetes

De los 100 pacientes reclutados, 41 presentaban alguna de las complicaciones microvasculares de la diabetes: 8 retinopatía diabética, 6 neuropatía, 4 pie diabético, y 23 nefropatía. De ellos, 24 pertenecían al grupo placebo (3 retinopatía diabética, 4

neuropatía, 3 pie diabético, y 14 nefropatía). Los 17 restantes, pertenecían al grupo magnesio (5 retinopatía diabética, 2 neuropatía, 1 pie diabético y 9 nefropatía).

6.2.2.3. Dislipemia

El 70% del total de los pacientes presentaban dislipemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o dislipemia mixta), estando un 95,7% recibiendo tratamiento hipolipemiante.

Dentro del grupo placebo, el 73,5% de los pacientes presentaban dislipemia, recibiendo tratamiento hipolipemiante el 91,6%. En el grupo magnesio presentaban dislipemia el 66,7% y recibían tratamiento farmacológico el 100% de los mismos.

6.2.2.4. Hipertensión arterial

El 80% del total de pacientes presentaban HTA, siendo este porcentaje del 81,6% en el grupo placebo y del 78,4% en el grupo magnesio. El 69% del total estaban siendo tratados con IECA/ARAII al inicio del estudio; en el grupo placebo un 73,5% y en el grupo magnesio un 64,7%.

La presión arterial sistólica (PAS) en el grupo magnesio al inicio del estudio era de $148,47 \pm 19,8$ mmHg y en el grupo placebo $141,04 \pm 17,69$ mmHg ($p=0,1$). La presión arterial diastólica (PAD) era de $87,84 \pm 12,32$ mmHg en el grupo magnesio y de $80,39 \pm 9,84$ mmHg en el grupo placebo ($p= 0,003$).

6.2.2.5. Tratamiento de la diabetes

En cuanto al tratamiento antidiabético, en el grupo placebo, 12 pacientes estaban siendo tratados con 1 solo fármaco, 24 con 2 y 13 con 3 o más. El 85,7% tomaba metformina, el 18,4% repaglinida, el 14,3% sulfonilureas, el 4,1% glitazonas, el 40,8% IDPP4, el 28,6% GLP1 y el 14,3% SGLT2.

En el grupo magnesio, 14 pacientes estaban siendo tratados con 1 fármaco, 21 con 2 y 16 con 3 o más fármacos. El 96% tomaban metformina, el 21,6% repaglinida, el 2% sulfonilureas, el 2% glitazonas, el 45% IDPP4, el 25,5% GLP1 y el 15,7% SGLT2.

6.2.2.6. Antropometría

El peso medio de los pacientes del grupo magnesio al inicio del estudio era de $87,97 \pm 22,6$ kg y en el grupo placebo, de $89,45 \pm 22,3$ kg ($p = 0,59$).

El índice de masa corporal (IMC) en el grupo magnesio era de $33,2 \pm 7,6$ kg/m² y en el grupo placebo de $34,68 \pm 8,43$ Kg/m² ($p = 0,28$).

El porcentaje de masa grasa de los pacientes del grupo magnesio era del $36,17 \pm 9,66$ % y en el grupo placebo del $38,24 \pm 9,39$ % ($p=0,41$); la masa magra en el grupo magnesio era del $53,9 \pm 12,8$ %, y del $67,65 \pm 16,11$ % en el grupo placebo ($p = 0,28$).

En cuanto al perímetro de la cintura, en el grupo magnesio encontramos unos valores iniciales de $109,48 \pm 17,58$ cm, mientras que en el grupo placebo, $112,51 \pm 16,31$ cm ($p= 0,25$).

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS INICIALES

	CONTROL (N=49)	INTERVENCIÓN (N=51)	P
COMPLICACIONES MACROVASCULARES	12 (24,4%)	9 (17,7%)	0,74
• Cardiopatía isquémica	5 (10,2%)	4 (7,8%)	
• Ictus	5 (10,2%)	3 (5,9%)	
• Arteriopatía periférica	0 (0%)	1 (2%)	
• 2 o más complicaciones	2 (4%)	1 (2%)	
COMPLICACIONES MICROVASCULARES	24 (48,9%)	17 (33,3%)	0,52
• Retinopatía	3 (6,1%)	5 (9,8%)	0,71
• Nefropatía	14 (28,6%)	9 (17,6%)	0,19
• Neuropatía	4 (8,2%)	2 (3,9%)	0,43
• Pie diabético	3 (6,1%)	1 (2%)	0,35
DISLIPEMIA	36 (73,5%)	34 (66,7%)	0,45
Tto hipolipemiente	33/36 (67,3%)	34/34 (100%)	0,48
HTA	40 (81,6%)	40 (78,4%)	0,68
• PAS (mmHg)	141,04 ± 17,69	148,47 ± 19,8	0,1
• PAD (mmHg)	80,39 ± 9,84	87,84 ± 12,32	0,003
Tto con IECAS/ARAII	36 (73,5%)	33 (64,7%)	0,34
CANTIDAD FÁRMACOS DM			

<ul style="list-style-type: none"> • 1 fco • 2 fcos • 3 o más fcos 	<p>12 (24,48%)</p> <p>24 (48,9%)</p> <p>13 (26,53%)</p>	<p>14 (27,45%)</p> <p>21 (41,17%)</p> <p>16 (31,37%)</p>	0,84
TIPO FÁRMACO DM			
<ul style="list-style-type: none"> • Metformina • Repaglinida • Sulfonilureas • Glitazonas • IDPP4 • GLP1 • SGLT2 	<p>42 (85,7%)</p> <p>9 (18,4%)</p> <p>7 (14,3%)</p> <p>2 (4,1%)</p> <p>20 (40,8%)</p> <p>14 (28,6%)</p> <p>7 (14,3%)</p>	<p>49 (96,1%)</p> <p>11 (21,6%)</p> <p>1 (2%)</p> <p>1 (2%)</p> <p>23 (45,1%)</p> <p>13 (25,5%)</p> <p>8 (15,7%)</p>	<p>0,07</p> <p>0,68</p> <p>0,02</p> <p>0,61</p> <p>0,66</p> <p>0,72</p> <p>0,84</p>
PESO (kg)	89,45 ± 22,3	87,97 ± 22,6	0,59
IMC (kg/m²)	34,68 ± 8,43	33,2 ± 7,6	0,28
MASA GRASA (%)	38,24 ± 9,39	36,17 ± 9,66	0,41
MASA MAGRA (%)	67,65 ± 16,11	53,9 ± 12,8	0,28
PERÍMETRO CINTURA (cm)	112,51 ± 16,31	109,48 ± 17,58	0,25

6.2.3. Datos analíticos iniciales

6.2.3.1. Niveles de magnesio plasmático

Los niveles de magnesio en el momento de inclusión de los pacientes era de $1,78 \pm 0,11$ mg/dl en el grupo placebo y de $1,77 \pm 0,11$ mg/dl en el grupo magnesio, sin diferencias entre ellos ($p=0,43$)

6.2.3.2. Niveles de HbA1c

En el grupo placebo el valor medio inicial fue del $6,7 \pm 0,61$ % y en el grupo magnesio del $7,03 \pm 0,70$ % ($p=0,04$).

6.2.3.3. Niveles de glucemia en ayunas

En el grupo placebo encontramos unos niveles iniciales de glucosa en ayunas de $122,4 \pm 25,61$ mg/dl y en el grupo magnesio de $141,1 \pm 26,89$ mg/dl ($p=0,001$).

6.2.3.4. Niveles de insulina e índice HOMA-IR

Los niveles de insulina plasmática al inicio fueron de $16,67 \pm 8,99$ uUI/ml en el grupo placebo, y de $21,10 \pm 16,25$ uUI/ml en el grupo magnesio ($p=0,155$).

Los valores iniciales de HOMA-IR fueron de $4,92 \pm 2,55$ puntos en el grupo placebo y de $7,39 \pm 5,06$ puntos en el grupo magnesio ($p= 0,007$).

6.2.3.5 Función renal

Los niveles de creatinina al inicio del estudio, fueron en el grupo placebo de $0,85 \pm 0,299$ mg/dl y en el grupo magnesio de $0,83 \pm 0,3$ mg/dl, sin diferencias entre ambos grupos ($p= 0,76$).

El cociente albúmina/creatinina en orina fue de $109,21 \pm 255,58$ mg/g creat en el grupo placebo y de $122,26 \pm 418,86$ mg/g creat en el grupo magnesio ($p= 0,59$).

El filtrado glomerular, calculado mediante la fórmula CKD-EPI, fue de $83,27 \pm 20,66$ mL/min/1,73 m² en el grupo placebo y de $84,83 \pm 19,24$ mL/min/1,73 m² en el grupo magnesio; en este caso tampoco la diferencia de medias entre ambos grupos fue significativa ($p= 0,81$).

6.2.3.6 Metabolismo fosfo-cálcico

Los niveles de calcio sérico corregido por albúmina fueron de $9,61 \pm 0,49$ mg/dl en el grupo placebo y de $9,52 \pm 0,46$ mg/dl en el grupo magnesio ($p= 0,37$).

El fósforo plasmático medio en el grupo placebo fue de $3,51 \pm 0,53$ mg/dl y de $3,6 \pm 0,7$ mg/dl en el grupo magnesio ($p= 0,35$).

Los niveles de 25-OH-D3 (calcifediol) fueron de $24,73 \pm 10,5$ ng/ml en el grupo placebo, y de $23,6 \pm 14,77$ ng/ml en el grupo magnesio ($p= 0,35$).

6.2.3.7 Perfil lipídico

El colesterol total medio al inicio del estudio en el grupo placebo fue de $166,63 \pm 32,37$ mg/dl, y en el grupo magnesio de $171,74 \pm 53,54$ mg/dl ($p= 0,51$).

Los niveles de HDL fueron de $49,14 \pm 12,27$ mg/dl en el grupo placebo y de $46,54 \pm 10,73$ mg/dl en el grupo magnesio ($p= 0,26$).

En cuanto a los niveles de LDL, encontramos al principio del estudio unos niveles basales medios de $89,4 \pm 29,65$ mg/dl en el grupo placebo y de $94,88 \pm 47,63$ mg/dl en el grupo magnesio ($p= 0,51$).

El nivel medio de triglicéridos en el grupo placebo fue de $145,38 \pm 62,81$ mg/dl y de $164,11 \pm 106,79$ mg/dl en el grupo magnesio ($p= 0,21$).

TABLA 5. DATOS ANALÍTICOS INICIALES

	CONTROL (N=49)	INTERVENCIÓN (N=51)	P
Magnesio (mg/dl)	1,78 ± 0,11	1,77 ± 0,11	0,43
HbA1c (%)	6,7 ± 0,61	7,03 ± 0,70	0,04
Glucemia en ayunas (mg/dl)	122,4 ± 25,61	141,1 ± 26,89	0,001
Insulina (uUI/ml)	16,67 ± 8,99	21,10 ± 16,25	0,155
HOMA-IR (puntos)	4,92 ± 2,55	7,39 ± 5,06	0,007
Creatinina (mg/dl)	0,85 ± 0,299	0,84 ± 0,32	0,76
Cociente Alb/creat (mg/g creat)	109,21 ± 255,58	122,26 ± 418,86	0,59

FG (CKD-EPI; mL/min/1,73 m²)	83,27 ± 20,66	84,83 ± 19,24	0,81
Calcio corregido por alb (mg/dl)	9,61 ± 0,49	9,52 ± 0,46	0,37
Fósforo (mg/dl)	3,51 ± 0,53	3,6 ± 0,7	0,35
25-OH-D3 (ng/ml)	24,73 ± 10,5	23,6 ± 14,77	0,35
Colesterol total (mg/dl)	166,63 ± 32,37	171,74 ± 53,54	0,51
HDL (mg/dl)	49,14 ± 12,27	46,18 ± 10,63	0,26
LDL (mg/dl)	89,4 ± 29,65	94,88 ± 47,63	0,51
Triglicéridos (mg/dl)	145,38 ± 62,81	164,11 ± 106,79	0,21

6.3. RESULTADOS FINALES

Tras seis meses desde el inicio de la intervención, encontramos los siguientes datos:

6.3.1. Características clínicas finales

6.3.1.1. HTA (PAS y PAD finales)

En el grupo magnesio la PAS mejoró significativamente, pasando de $148,47 \pm 19,8$ mm Hg al inicio del estudio, a $141,6 \pm 17,21$ mmHg a los 6 meses de la suplementación, con una diferencia media de $- 6,86$ mmHg ($p= 0,02$). Sin embargo, en el grupo placebo no hubo diferencias significativas, con una PAS de $141,04 \pm 17,69$ al inicio del estudio vs $142,12 \pm 15,34$ mmHg a los 6 meses ($p= 0,65$). La diferencia observada en los niveles de PAS a los 6 meses de la intervención entre ambos grupos es estadísticamente significativa ($p= 0,015$).

La PAD también mejoró significativamente en el grupo magnesio, pasando de $87,84 \pm 12,32$ mmHg al inicio, a $82,81 \pm 12,54$ mmHg al final de la suplementación ($p= 0,02$), mientras que en el grupo placebo hubo una leve disminución, pasando de $80,39 \pm 9,84$ al inicio, a $78,43 \pm 11,69$ mmHg a los 6 meses ($p= 0,23$). Sin embargo, la diferencia observada en la PAD tras la intervención, no difería significativamente entre ambos grupos ($p= 0,17$).

6.3.1.2 Antropometría

El peso medio de los pacientes en el grupo placebo no sufrió prácticamente ningún cambio tras los 6 meses, pasando de $89,45 \pm 22,3$ kg a $89,96 \pm 22,22$ kg ($p=0,38$). En el grupo magnesio la disminución media de peso fue de $1,1$ kg, pasando de $87,97 \pm 22,62$ kg a $86,81 \pm 22,01$ kg ($p=0,08$). La diferencia observada en el peso entre grupos no fue significativa ($p=0,062$).

El IMC en el grupo placebo empeoró levemente tras los 6 meses del estudio, pasando de $34,68 \pm 8,43 \text{ kg/m}^2$ a $34,97 \pm 10,73 \text{ kg/m}^2$, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,34$). En el grupo magnesio el IMC mejoró levemente, pasando de unos valores de $33,2 \pm 7,61 \text{ kg/m}^2$ a $32,81 \pm 7,4 \text{ kg/m}^2$, sin diferencias significativas ($p= 0,14$).

En cuanto a la masa grasa, en el grupo placebos observamos unos niveles prácticamente idénticos tras la suplementación, $38,24\% \pm 9,39 \%$ antes y $38,77 \pm 9,6 \%$ después ($p=0,35$). En el grupo magnesio tampoco encontramos cambios, pasando de un $36,17 \pm 9,66 \%$ a un $36,43 \pm 9,93 \%$ tras 6 meses ($p= 0,65$).

En la masa magra observamos leves disminuciones en ambos grupos, sin diferencias entre ellas; en grupo placebo de $54,39 \pm 11,75 \%$ a $54,28 \pm 11,98 \%$ ($p= 0,85$) y en grupo magnesio de $53,9 \pm 12,88 \%$ a $52,9 \pm 12,12 \%$ ($p= 0,14$).

En cuanto al perímetro de cintura de los pacientes, en el grupo placebo no se encuentran diferencias $112,51 \pm 16,31 \text{ cm}$ vs $112,8 \pm 16,49 \text{ cm}$ ($p= 0,71$), mientras que en el grupo magnesio observamos una leve mejoría, de $109,02 \pm 17,57 \text{ cm}$ a $108,02 \pm 16,86 \text{ cm}$ ($p= 0,26$), que tampoco es significativa.

TABLA 6. DATOS CLÍNICOS FINALES DEL GRUPO PLACEBO

	Inicio estudio	Final estudio	p
PAS (mmHg)	141,04 ± 17,69	142,12 ± 15,34	0,65
PAD (mmHg)	80,39 ± 9,84	78,43 ± 11,69	0,23
Peso (kg)	89,45 ± 22,3	89,96 ± 22,22	0,38
IMC (kg/m²)	34,68 ± 8,43	34,97 ± 10,73	0,34
Masa grasa (%)	38,24 ± 9,39	38,77 ± 9,6	0,35
Masa magra (%)	54,39 ± 11,75	54,28 ± 11,98	0,85
Perímetro cintura (cm)	112,51 ± 16,31	112,8 ± 16,49	0,71

TABLA 7. DATOS CLÍNICOS FINALES DEL GRUPO MAGNESIO

	Inicio estudio	Final estudio	P
PAS (mmHg)	148,47 ± 19,8	141,6 ± 17,21	0,02
PAD (mmHg)	87,84 ± 12,32	82,81 ± 12,54	0,02
PESO (kg)	87,97 ± 22,62	86,81 ± 22,01	0,08
IMC (kg/m²)	33,2 ± 7,61	32,81 ± 7,4	0,14
Masa grasa (%)	36,17 ± 9,66	36,43 ± 9,93	0,65
Masa magra (%)	53,9 ± 12,88	52,9 ± 12,12	0,14
Perímetro cintura (cm)	109,02 ± 17,57	108,02 ± 16,86	0,26

TABLA 8. DIFERENCIAS CLÍNICAS ENTRE AMBOS GRUPOS TRAS LA INTERVENCIÓN

	Diferencia en grupo placebo	Diferencia en grupo magnesio	P
PAS (mmHg)	1,08	-6,86	0,015
PAD (mmHg)	-1,95	-5,02	0,17
PESO (kg)	0,5	-1,1	0,062
IMC (kg/m²)	1,29	-0,39	0,143
Masa grasa (%)	0,5	0,26	0,75
Masa magra (%)	-0,11	-1	0,32
Perímetro cintura (cm)	0,32	-1,46	0,25

6.3.2. Datos analíticos finales

6.3.2.1. Niveles finales de magnesio plasmático

Tras 6 meses de suplementación, en el grupo placebo los niveles de magnesio plasmático pasaron de $1,78 \pm 0,11$ mg/dl a $1,90 \pm 0,16$ mg/dl ($p < 0,0001$), mientras que en el grupo magnesio, los niveles pasaron de $1,77 \pm 0,11$ a $2,09 \pm 0,17$ mg/dl ($p < 0,0001$). Aunque en ambos grupos el magnesio plasmático aumentó de manera significativa; esta mejora fue superior en el grupo magnesio que en el grupo placebo ($p < 0,0001$).

6.3.2.2 Niveles finales de HbA1c

La HbA1c no sufrió variaciones significativas en el grupo placebo: $6,7 \pm 0,61$ % vs $6,77 \pm 0,75$ % ($p = 0,32$). Sin embargo en el grupo magnesio encontramos una disminución significativa, de $7,03 \pm 0,70$ % a $6,75 \pm 0,67$ % ($p = 0,002$). Siendo la diferencia observada entre ambos grupos ($0,07$ vs $-0,27$), estadísticamente significativa ($p = 0,003$).

6.3.2.3 Niveles finales de glucemia en ayunas

Tras la intervención, la glucemia en ayunas media del grupo placebo empeoró, pasando de $122,4 \pm 25,61$ mg/dl a $129 \pm 31,13$ mg/dl ($p = 0,08$). Sin embargo, en el grupo magnesio mejoró, pasando de $141,1 \pm 26,89$ mg/dl al inicio del estudio, a $134,81 \pm 23,88$ mg/dl tras 6 meses de suplementación, siendo esta variación estadísticamente significativa ($p = 0,015$). La diferencia observada en la glucemia en ayunas entre ambos grupos fue estadísticamente significativa a favor del grupo magnesio ($p = 0,004$).

6.3.2.4 Niveles finales de insulina e índice HOMA-IR

Los niveles de insulina plasmática empeoraron levemente en el grupo placebo: pasando de $16,67 \pm 8,99$ uUI/ml a $17,2 \pm 9,8$ uUI/ml ($p=0,7$); mientras que en el grupo magnesio mejoraron tras los 6 meses de suplementación pasando de $20,32 \pm 15,42$ uUI/ml a $14,2 \pm 9,58$ uUI/ml, siendo este resultado estadísticamente significativo ($p=0,001$). La diferencia entre grupos ($0,5$ vs $-6,89$) también resultó significativa ($p=0,002$).

En cuanto al índice HOMA-IR, encontramos resultados similares. En el grupo placebo pasó de $4,92 \pm 2,55$ a $5,44 \pm 3,67$ puntos ($p=0,32$), y en el grupo magnesio de $7,08 \pm 4,9$ a $4,63 \pm 3,06$ puntos, siendo esta mejora del índice de resistencia a la insulina muy estadísticamente significativa ($p<0,0001$). La diferencia observada en el valor del índice HOMA-IR entre ambos grupos fue igualmente estadísticamente significativa ($p<0,0001$).

6.3.2.5 Función renal final

Los niveles de creatinina no sufrieron modificaciones ni en el grupo placebo ($0,85 \pm 0,299$ vs $0,87 \pm 0,32$ mg/dl ($p=0,14$)) ni en el grupo magnesio ($0,84 \pm 0,32$ vs $0,84 \pm 0,3$ mg/dl ($p=0,71$)).

El cociente albúmina/creatinina en orina empeoró de $109,21 \pm 255,58$ a $299,23 \pm 1493,26$ mg/g creat en el grupo placebo ($p= 0,31$) y de $122,26 \pm 418,86$ a $127,71 \pm 607,02$ mg/g creat en el grupo magnesio ($p= 0,92$), sin ser significativo en ninguno de los grupos.

El filtrado glomerular tampoco experimentó cambios significativos, pasando de $83,27 \pm 20,66$ a $101,57 \pm 145,34$ mL/min/1,73 m² en el grupo placebo ($p=0,36$) y de $84,83 \pm 19,24$ a $84,28 \pm 18,33$ mL/min/1,73 m² en el grupo magnesio ($p=0,67$).

6.3.2.6 Metabolismo fosfo-cálcico final

Los niveles de calcio sérico corregido por albúmina disminuyeron significativamente tanto en el grupo placebo, de $9,61 \pm 0,49$ a $9,33 \pm 0,45$ mg/dl ($p < 0,0001$), como en el grupo magnesio, de $9,52 \pm 0,46$ a $9,21 \pm 0,37$ mg/dl ($p < 0,0001$). Aunque la variación observada entre los dos grupos, $-0,27$ vs $-0,30$ no era significativa ($p = 0,73$).

El fósforo plasmático medio en el grupo placebo pasó de $3,51 \pm 0,53$ a $4,1 \pm 3,9$ mg/dl ($p = 0,24$) y de $3,6 \pm 0,7$ a $3,8 \pm 0,62$ mg/dl en el grupo magnesio ($p = 0,06$).

Los niveles de 25-OH-D3 (calcifediol) pasaron tras los 6 meses de estudio, de $24,73 \pm 10,5$ a $18,46 \pm 10,83$ ng/ml en el grupo placebo ($p = 0,001$), y de $23,6 \pm 14,77$ a $17,41 \pm 9,33$ ng/ml en el grupo magnesio ($p = 0,004$). Sin embargo al comparar la variación observada entre los dos grupos, no existían diferencias significativas ($p = 0,97$).

6.3.2.7 Perfil lipídico final

El colesterol total empeoró tras los 6 meses de suplementación tanto en el grupo placebo, pasando de $166,63 \pm 32,37$ a $173,71 \pm 32,35$ mg/dl ($p = 0,009$), como en el grupo magnesio, pasando de $171,74 \pm 53,54$ a $174 \pm 41,08$ mg/dl ($p = 0,6$). La diferencia observada entre ambos grupos no es significativa ($p = 0,53$).

Los niveles de HDL aumentaron en el grupo placebo, de $49,14 \pm 12,27$ a $54,1 \pm 18,01$ mg/dl ($p = 0,02$) y en el grupo magnesio, de $46,18 \pm 10,63$ a $48,11 \pm 11,2$ mg/dl ($p = 0,043$), no siendo la diferencia entre grupos significativa ($p = 0,18$).

El LDL pasó en el grupo placebo de $89,4 \pm 29,65$ a $92,53 \pm 28,57$ mg/dl ($p = 0,21$) y de $94,88 \pm 47,63$ a $94,83 \pm 36,46$ mg/dl en el grupo magnesio ($p = 0,99$), sin diferencias entre ellos ($p = 0,61$).

Por último, los niveles de triglicéridos en el grupo placebo pasaron de $145,38 \pm 62,81$ a $142,67 \pm 71,08$ mg/dl ($p = 0,70$) y de $164,11 \pm 106,79$ a $158,02 \pm 71,09$ mg/dl en

el grupo magnesio ($p= 0,65$). Las diferencias de medias entre ambos grupos no fueron significativas.

TABLA 9. DATOS ANALÍTICOS FINALES DEL GRUPO PLACEBO

	Inicio estudio	Final estudio	P
Magnesio (mg/dl)	1,78 ± 0,11	1,90 ± 0,16	0,0001
HbA1c (%)	6,7 ± 0,61	6,77 ± 0,75	0,32
Glucemia en ayunas (mg/dl)	122,4 ± 25,61	129 ± 31,13	0,08
Insulina (uUI/ml)	16,67 ± 8,99	17,2 ± 9,8	0,7
HOMA-IR (puntos)	4,92 ± 2,55	5,44 ± 3,67	0,32
Creat (mg/dl)	0,85 ± 0,299	0,87 ± 0,32	0,14
Cociente Alb/creat (mg/g creat)	109,21 ± 255,58	299,23 ± 1493,26	0,31
FG (CKD-EPI; mL/min/1,73 m²)	83,27 ± 20,66	101,57 ± 145,34	0,36

Calcio corregido por alb (mg/dl)	9,61 ± 0,49	9,33 ± 0,45	0,0001
Fósforo (mg/dl)	3,51 ± 0,53	4,1 ± 3,9	0,24
25-OH-D3 (ng/ml)	24,73 ± 10,5	18,46 ± 10,83	0,001
Colesterol total (mg/dl)	166,63 ± 32,37	173,71 ± 32,35	0,009
HDL (mg/dl)	49,14 ± 12,27	54,1 ± 18,01	0,02
LDL (mg/dl)	89,4 ± 29,65	92,53 ± 28,57	0,21
Triglicéridos (mg/dl)	145,38 ± 62,81	142,67 ± 71,08	0,70

TABLA 10. DATOS ANALÍTICOS FINALES DEL GRUPO MAGNESIO

	Inicio estudio	Final estudio	P
Magnesio (mg/dl)	1,77 ± 0,11	2,09 ± 0,17	0,0001
HbA1c (%)	7,03 ± 0,70	6,75 ± 0,67	0,002
Glucemia en ayunas (mg/dl)	141,1 ± 26,89	134,81 ± 23,88	0,015
Insulina (uUI/ml)	20,32 ± 15,42	14,2 ± 9,58	0,001
HOMA-IR (puntos)	7,08 ± 4,9	4,63 ± 3,06	0,0001
Creat (mg/dl)	0,84 ± 0,32	0,84 ± 0,3	0,71
Cociente Alb/creat (mg/g creat)	122,26 ± 418,86	127,71 ± 607,02	0,92
FG (CKD-EPI; mL/min/1,73 m²)	84,83 ± 19,24	84,28 ± 18,33	0,67
Calcio corregido por alb (mg/dl)	9,52 ± 0,46	9,21 ± 0,37	0,0001
Fósforo (mg/dl)	3,6 ± 0,7	3,8 ± 0,62	0,06

25-OH-D3 (ng/ml)	23,6 ± 14,77	17,41 ± 9,33	0,004
Colesterol (mg/dl)	171,74 ± 53,54	174 ± 41,08	0,6
HDL (mg/dl)	46,18 ± 10,63	48,11 ± 11,2	0,043
LDL (mg/dl)	94,88 ± 47,63	94,83 ± 36,46	0,99
Triglicéridos (mg/dl)	164,11 ± 106,79	158,02 ± 71,09	0,65

TABLA 11. DIFERENCIAS ANALÍTICAS ENTRE AMBOS GRUPOS TRAS LA INTERVENCIÓN

	Diferencia en grupo placebo	Diferencia en grupo magnesio	P
Magnesio (mg/dl)	0,11	0,31	0,0001
HbA1c (%)	0,07	-0,27	0,003
Glucemia en ayunas (mg/dl)	6,59	-8,51	0,004
Insulina (uUI/ml)	0,5	-6,89	0,002
HOMA-IR (puntos)	0,5	-3,82	0,0001
Creatinina (mg/dl)	0,02	0,0065	0,45
Cociente Alb/creat (mg/g creat)	190,01	5,44	0,34
FG (CKD-EPI; mL/min/1,73 m²)	18,29	-0,5	0,35
Calcio corregido por alb (mg/dl)	-0,27	- 0,30	0,73
Fósforo (mg/dl)	0,67	0,2	0,42

25-OH-D3 (ng/ml)	-6,26	-6,18	0,97
Colesterol total (mg/dl)	7,08	3,04	0,53
HDL (mg/dl)	4,95	1,93	0,18
LDL (mg/dl)	3,12	-0,04	0,61
Triglicéridos (mg/dl)	-2,71	-6,09	0,82

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Al inicio de este estudio planteamos la hipótesis de que la suplementación oral con magnesio, en pacientes con DM2 e hipomagnesemia, mejoraba la resistencia a la insulina y el control glucémico y metabólico.

Por tanto, el objetivo principal fue evaluar la eficacia de la suplementación oral con magnesio (versus placebo) sobre el control glucémico de pacientes con DM2 e hipomagnesemia, durante un periodo de 24 semanas (6 meses). Como objetivos secundarios, evaluamos en este grupo de pacientes y durante el mismo tiempo, la eficacia en el control de la PA, el perfil lipídico, el metabolismo fosfo-cálcico y en medidas antropométricas como el peso, IMC y composición corporal.

En este ensayo clínico se incluyeron 100 pacientes, de los cuales 49 fueron aleatorizados en el GC y 51 en el GI. Nuestros resultados demuestran que existe un mejor control glucémico en los pacientes tratados con magnesio oral respecto al grupo tratado con placebo, siendo estadísticamente significativa la mejora en los niveles de glucemia en ayunas, HbA1c, insulina plasmática e índice HOMA-IR. También encontramos una mejora significativa en los niveles de PAS. Además mejoraron los niveles de HDL-colesterol en el GI, pero sin diferencias significativas respecto al GC.

Existe una relación inversa ampliamente demostrada entre la hipomagnesemia y la sensibilidad a la insulina. La DM2 tiene como fundamental factor desencadenante la resistencia a la acción de la insulina.

En los últimos años se han llevado a cabo varios estudios encaminados a dilucidar la relación entre el magnesio y la resistencia a la insulina y que han examinado los efectos de la suplementación oral con magnesio sobre el control glucémico en la DM2. Algunos de estos estudios demostraron importantes efectos en la reducción de la resistencia a la insulina, y las concentraciones de glucosa en ayunas, pero otros no mostraron mejoría significativa en el control glucémico.

El primero de ellos fue el realizado por Paolisso *et al* (62) en el año 1989. En este estudio se incluyeron ocho sujetos ancianos con DM2 no insulino dependiente y se analizó la respuesta y la acción de la insulina ante una sobrecarga oral de glucosa, antes y después de la administración crónica de suplementos de magnesio (2 g/día), añadidos a su dieta habitual. La suplementación crónica de magnesio versus placebo produjo un aumento significativo en el magnesio en plasma ($p < 0,05$) y un aumento en la respuesta de la insulina plasmática de forma aguda ($p < 0,05$), la cual se correlacionó significativa y positivamente con el aumento en los niveles de magnesio después de la suplementación crónica de magnesio con la dieta. A diferencia de nuestro estudio, estos pacientes no presentaban unos niveles disminuidos de magnesio plasmático al inicio del estudio y no analizaron la repercusión en los niveles de HbA1c ni en el HOMA-IR; además durante tres semanas, a los pacientes se les retiró todo su tratamiento antidiabético habitual, lo cual habría sido imposible en nuestro estudio debido a la larga duración del mismo. Pese a ser un estudio con una muestra muy reducida (ocho pacientes) y escasa duración y variables analizadas, estos datos comenzaron a sugerir que pacientes DM no insulino dependiente podrían beneficiarse de la administración terapéutica crónica de sales de magnesio.

En el año 2006 fue publicado por Song *et al* (76), el primer meta-análisis sobre el tema, que incluía 9 estudios (ver tabla 12), que pretendía evaluar la evidencia existente sobre el efecto de la administración de suplementos de magnesio por vía oral en el control glucémico en pacientes con DM2. Se identificaron nueve ECA doble ciego, que incluían un total de 370 pacientes con DM2 con una duración entre 4 y 16 semanas (nuestro estudio dura 24 semanas) y una dosis media de suplementos de magnesio por vía oral de 300 mg/día en los grupos de tratamiento (en nuestro estudio aportamos 400 mg diarios). El objetivo primario fue el control glucémico, medido por la HbA1c y los niveles de glucosa plasmática en ayunas; los objetivos secundarios incluyeron el IMC, PA y perfil lipídico. Después de una mediana de duración de 12 semanas, la media de la glucosa en ayunas después de la intervención fue significativamente menor en los grupos de tratamiento en comparación con los grupos de placebo ($p = 0,02$). La diferencia en la HbA1c posterior a la intervención entre los

grupos de suplementación de magnesio y los grupos de control no fue significativa ($p=0,10$). Ni la PA sistólica ni la diastólica se modificaron significativamente. La administración de suplementos de magnesio aumentó los niveles de HDL-colesterol de forma no significativa, pero no tuvo efecto sobre el colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos.

Por tanto, en este metanálisis de manera global se evidenció una disminución significativa de los niveles de glucosa en ayunas, y una reducción no significativa en los niveles de HbA1c. Los 9 estudios incluidos en el mismo no presentaban el mismo diseño, objetivos, ni criterios de inclusión comunes. De hecho, solamente en uno de ellos (74) se analiza el HOMA-IR y en la mayoría de estos estudios los pacientes no presentaban hipomagnesemia al inicio del estudio (62,65,75,77). Aunque estos resultados están en la línea de los obtenidos en nuestro estudio, la heterogeneidad de los estudios incluidos, el tiempo medio de intervención y la dosis media de magnesio administrada, fue inferior a la utilizada por nosotros, lo que hace que los resultados de forma global no sean tan contundentes ni comparables a los de nuestro estudio.

De los estudios incluidos en este metaanálisis, cabe destacar el ECA realizado por Rodríguez-Morán et al. en el año 2003, y que presenta un diseño similar a nuestro estudio (74). Se trata de un ECA, doble ciego, controlado con placebo, en el que se estudiaba si los suplementos de magnesio oral mejoraban la sensibilidad a la insulina y el control metabólico en sujetos DM2 con niveles disminuidos de magnesio sérico. Un total de 63 sujetos con DM2 y magnesio sérico disminuido recibieron 300 mg de magnesio vía oral o placebo diariamente durante 16 semanas. El HOMA-IR se utilizó como parámetro de sensibilidad a la insulina y la glucosa y la HbA1c como parámetros de control glucémico. Al final del estudio, los sujetos que recibieron suplementos de magnesio mostraron una concentración sérica de magnesio significativamente mayor ($p<0,02$) y un índice HOMA-IR más bajo ($p<0,005$). Además se encontró una disminución en los niveles de glucosa en ayunas ($p<0,01$) y en la HbA1c ($p<0,04$) en los sujetos que fueron suplementados con magnesio en comparación con los sujetos en tratamiento con placebo. Al igual que en nuestro estudio, de estos datos se puede extraer como conclusión que la suplementación oral con magnesio restaura los niveles de magnesio sérico, mejorando la sensibilidad a la insulina y el control metabólico en

pacientes con DM2 que presentan hipomagnesemia. Es de destacar que en nuestro estudio el periodo de suplementación y la cantidad de magnesio administrada son superiores.

Sin embargo, en este metaanálisis también se incluyen trabajos como el realizado por de Valk *et al.* en 1998 (77) en pacientes con DM insulino dependiente y que no tiene en cuenta los niveles previos de magnesio. Este estudio demostró una mejora en los niveles de magnesio plasmático pero sin efecto significativo en el control glucémico ni en el perfil lipídico. Este planteamiento es totalmente diferente al utilizado en nuestro trabajo, donde estudiamos a paciente con DM2 no insulino dependiente y con hipomagnesemia previa a la suplementación. La discrepancia entre resultados, apoya la hipótesis de que el beneficio en el control glucémico es secundario a la mejora de la resistencia a la insulina en pacientes con DM2 no insulino dependiente.

También se incluyó un estudio realizado en 128 pacientes con DM2 tratados con dieta o dieta más antidiabéticos orales, en el Hospital de la Universidad Federal de Bahía (Brasil) (63). Este estudio fue un ECA, doble ciego, controlado con placebo, cuyo objetivo era estudiar si la suplementación con diferentes dosis de magnesio mejoraban los niveles de glucemia en ayunas. Los pacientes recibieron placebo, 50 mg de magnesio oral o 100 mg de magnesio oral al día durante 30 días. De los pacientes, tan solo el 47,7% tenía un bajo contenido de magnesio en plasma a inicio del estudio. En el grupo placebo y en el grupo tratado con 50 mg de magnesio, no se observaron cambios en los niveles plasmáticos de magnesio ni una mejoría en el control glucémico. La sustitución con 100 mg de magnesio aumentó el magnesio plasmático, sin objetivarse una clara mejoría en el control glucémico. En este estudio no se estudió la implicación del magnesio en el mecanismo de producción de la resistencia a la insulina, al no evaluarse los niveles de insulina plasmática ni el índice HOMA-IR. Estos resultados sugieren que se necesita un uso más prolongado de magnesio y dosis más altas de las utilizadas para para lograr mejorar el control glucémico en pacientes con DM2 e hipomagnesemia, tal y como se realizó en nuestro estudio.

TABLA 12. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS (SONG) (76)

Source, country and year	No. of patients (placebo/ treatment)*	Study design	Age (years)	Women (%)	Duration of diabetes (years)	Diabetic treatment	Magnesium dosage	Follow-up (weeks)	Quality*	Endpoint measures
Paolisso <i>et al.</i> , Italy, 1989 [17]	8/8	Crossover	72.2	37.5	11.5	Diet	Magnesium pidolate 2 g/day (7.0 mmol/day)	4	2	Euglycaemic-hyperinsulinaemic glucose clamp
Paolisso <i>et al.</i> , Italy, 1994 [18]	9/9	Crossover	73	44.4	7.9	Diet	Magnesium pidolate 4.5 g/day (15.8 mmol/day)	4	3	Euglycaemic-hyperinsulinaemic glucose clamp
Gullestad <i>et al.</i> , Norway, 1994 [9]	29/25	Parallel	64	NA	9.95	Diet (<i>n</i> = 11), oral agents (<i>n</i> = 19) and insulin (<i>n</i> = 24)	Magnesium lactate-citrate 15 mmol/day	16	4	Fasting glucose, HbA _{1c} , lipid profile, renal function, blood pressure and muscle strength
Purvis <i>et al.</i> , USA, 1994 [19]	28/28	Crossover	53.8	85.7	NA	Diet and/or oral agents	Magnesium chloride 384 g/day (1.9 mmol/day)	6	5	Blood pressure, serum glucose, LDL, HDL and total cholesterol, triglyceride
Eibl <i>et al.</i> , Norway, 1995 [15]	20/18	Parallel	58.3	50.5	6.8	Diet and oral agents	Magnesium citrate 30 mmol/day	12	4	HbA _{1c} , blood pressure, serum glucose, LDL, HDL and total cholesterol, triglyceride
Eriksson <i>et al.</i> , Finland, 1995 [16]	27/27	Crossover	61	NA	10	Diet, oral agents and insulin	Magnesium 600 mg/day (24.7 mmol/day)	13 (90 days)	3	Fasting glucose, HbA _{1c} , blood pressure, LDL, HDL and total cholesterol, triglyceride
de Loudres Lima <i>et al.</i> , Brazil, 1998 [13]	54/39	Parallel	53.7	77.4	7.2	Diet and/or oral agents	Magnesium oxide 41.4 mmol/day	4 (30 days)	4	Fasting glucose, HbA _{1c} and fructosamine
de Valk <i>et al.</i> , the Netherlands, 1998 [14]	25/25	Parallel	62.5	44	15.6	Oral medication and insulin use	Magnesium-aspartate-HCl 15 mmol/day	12	4	Fasting glucose, HbA _{1c} , blood pressure, LDL, HDL and total cholesterol, triglyceride
Rodriguez-Moran <i>et al.</i> , Mexico, 2003 [20]	31/32	Parallel	56.9	NA	9.1	Diet, exercise and oral agents	Magnesium chloride 2.5 g/day (12.8 mmol/day)	16	5	Homeostasis model assessment for insulin resistance, fasting glucose, HbA _{1c} , blood pressure, LDL, HDL and total cholesterol, triglyceride

En la última década han sido publicados numerosos estudios que tienen como objetivo analizar la efectividad de la suplementación oral con magnesio en la mejora del perfil glucémico y de la resistencia a la insulina de pacientes con DM2. Si bien el diseño de la mayoría de los mismos no ha sido el más idóneo para aclarar esta implicación.

Estos estudios han sido recogidos en cinco revisiones sistemáticas, las cuales obtienen resultados contradictorios: mientras una de las revisiones (78) concluye que no se puede recomendar la administración rutinaria de suplementos de magnesio para mejorar el control glucémico en pacientes con DM2 (en base a la ausencia de evidencia de beneficio significativo), otras 3 revisiones (79–81) consideran que dichos suplementos pueden ser beneficiosos para el control glucémico, fundamentalmente en pacientes con bajos niveles séricos de magnesio (79), y una quinta revisión (82) señala que los resultados de los estudios realizados son inconsistentes.

Un metanálisis de ECA publicado en 2016 por Simental-Mendía et al (80), evaluaba el efecto de la administración oral de suplementos de magnesio sobre la sensibilidad a la insulina y el control de la glucosa, tanto en pacientes DM como en individuos no DM. Incluía un total de 1.362 sujetos de 21 ECA. Utilizaron diferentes sales y dosis de magnesio; en 21 estudios se utilizaron 10 sales de magnesio diferentes y 15 dosis diferentes. El rango de períodos de intervención fue desde 1 hasta 6 meses (ver tablas 11 y 12).

TABLA 13. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS (SIMENTAL-MENDIA) (80)

Author	Study design	Target Population	Treatment duration	n	Study groups	Age, years	Female (n, %)	BMI, (kg/m ²)	Fasting glucose (mmol/l)	Fasting insulin (pmol/l)	HOMA-IR	HbA1c (%)	Magnesium (mmol)
Paolisso et al. [25]	Randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over	Type 2 diabetes	1 month		Overall population	73 ± 7.5	4 (44.4)	ND	8.0 ± 0.3	ND	ND	ND	0.80 ± 0.09
				9	Magnesium 15.8 mmol/day								
				9	Placebo								
Purvis et al. [37]	Randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over	Type 2 diabetes	6 weeks		Overall population	53.8 ± 12.8	24 (85.7)	32.2 ± 7.1	ND	ND	ND	ND	ND
				28	Magnesium 384 mg/day								
				28	Placebo								
Gullestad et al. [23]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Type 2 diabetes	4 months		Overall population	64 ± 8	ND	25.4 ± 3.7	8.8 ± 2.3	ND	ND	7.3 ± 1.5	ND
				25	Magnesium 15 mmol/day		ND	25.3 ± 4.1	8.5 ± 2.7	ND	ND	7.4 ± 1.6	ND
Eriksson et al. [42]	Randomized, double-blind, cross-over	Diabetes	3 months		Insulin-dependent								
				29	Magnesium 600 mg/day	43 ± 10.7	ND	24.1 ± 3.2	9.4 ± 4.3	ND	ND	9.1 ± 1.6	0.76 ± 0.10
				29	Ascorbic acid 2 g/day	61 ± 15.6	ND	28.9 ± 4.1	10.1 ± 3.1	ND	ND	9.3 ± 1.5	0.74 ± 0.10
				27	Non-insulin-dependent								
				27	Magnesium 600 mg/day								
					Ascorbic acid 2 g/day								
Eibi et al. [28]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Type 2 diabetes	3 months		Magnesium 30 mmol/day	63 ± 8	7 (40)	27.5 ± 3.2	ND	ND	ND	7.2 ± 0.7	0.73 ± 0.1
				20	Placebo	54 ± 1.5	12 (60)	29.3 ± 5	ND	ND	ND	7.5 ± 0.9	0.72 ± 0.08
de Lontes Lima et al. [27]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Type 2 diabetes	1 month		Magnesium 20.7 mmol/day	55.4 ± 10.2	24 (69.0)	25.3 ± 8.0	10.3 ± 3.3	ND	ND	10.2 ± 2.8	0.70 ± 0.18
				39	Magnesium 41.4 mmol/day	51.2 ± 11.0	31 (79.5)	25.5 ± 6.5	12.6 ± 4.2	ND	ND	9.0 ± 2.4	0.73 ± 0.19
				54	Placebo	55.5 ± 8.3	41 (75.9)	25.5 ± 6.5	12.9 ± 4.3	ND	ND	9.3 ± 2.6	0.72 ± 0.14
De Valk et al. [24]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Type 2 diabetes	3 months		Magnesium 15 mmol/day	63.0 ± 8.2	9 (36.0)	28.7 (26.7-30.9) ^a	11.8 ± 3.6	ND	ND	8.65 ± 1.45	0.79 ± 0.04
				25	Placebo	62.0 ± 7.3	13 (52.0)	27.1 (25.4-28.9) ^a	11.9 ± 5.7	ND	ND	8.72 ± 1.27	0.77 ± 0.08
Rodríguez-Morán et al. [39]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Type 2 diabetes	4 months		Magnesium 450 mg/day	59.7 ± 8.3	ND	27.6 ± 9.1	12.8 ± 5.6	47.4 ± 30.0	4.3 ± 1.2	11.5 ± 4.1	0.64 ± 0.12
				31	Placebo	54.1 ± 9.6	ND	28.6 ± 4.2	14.2 ± 3.9	48.6 ± 34.8	4.7 ± 1.5	11.8 ± 4.4	0.65 ± 0.09
Barragán-Rodríguez et al. [40]	Randomized clinical trial	Type 2 diabetes	3 months		Magnesium 450 mg/day	69 ± 5.9	ND	ND	10.8 ± 3.3	ND	ND	8.9 ± 1.6	0.53 ± 0.02
				12	Imipramine 25-150 mg/day	66.4 ± 6.1	ND	ND	10.2 ± 3.8	ND	ND	9.0 ± 1.7	0.58 ± 0.02
Guerrero-Romero et al. [41]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Diabetic hypertensive adults	4 months		Magnesium 450 mg/day	58.9 ± 8.5	21 (52.5)	29.9 ± 5.2	13.6 ± 3.7	ND	ND	13.4 ± 3.9	0.62 ± 0.10
Navarrete-Cortes et al. [37]	Randomized, double-blind	Type 2 diabetes	3 months		Overall population	60.5 ± 9.4	20 (51.3)	29.0 ± 5.1	12.6 ± 4.0	ND	ND	11.9 ± 3.9	0.61 ± 0.10
						52.8 ± 8.4	36 (64)	30.5 ± 5.6	8.5 (7.0-13.4) ^b	62.4 (43.5-101.4) ^b	4.4 (2.8-6.8) ^b	7.9 (6.4-10.4) ^b	0.90 (0.82-0.98) ^b

TABLA 13. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS (SIMENTAL-MENDIA) (80)

Author	Study design	Target Population	Treatment duration	n	Study groups	Age, years	Female (n, %)	BMI, (kg/m ²)	Fasting glucose (mmol/l)	Fasting insulin (pmol/l)	HOMA-IR	HbA1c (%)	Magnesium (mmol/l)
Solati et al. [29]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Type 2 diabetes	3 months	56	Placebo	46.7 ± 9	18 (72.0)	26.1 ± 2.8	10.2 ± 0.8	49.4 ± 55.6	2.4 ± 2.7	8.3 ± 1.4	0.88 ± 0.13
				25	Magnesium 300 mg/day								
Cosaro et al. [34]	Randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over	Healthy young men	2 months	22	Placebo	50.1 ± 6.9	16 (72.7)	26.8 ± 5.2	10.9 ± 1.5	47.3 ± 59.7	2.3 ± 3.0	8.3 ± 1.9	0.83 ± 0.23
				14	Overall population	26.3 ± 3.1	0 (0.0)	24.0 ± 3.1	5.0 ± 0.3	41.6 ± 22.2	1.4 ± 0.8	5.5 ± 0.1	0.81 ± 0.05
Lima de Souza et al. [38]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Metabolic syndrome	3 months	14	Magnesium 368 mg/day	44.6 ± 9.7	30 (100.0)	33.7 ± 6.7	5.7 ± 0.8	28.4 ± 20.8	1.0 ± 0.8	5.5 ± 0.2	0.83 ± 0.06
				30	Magnesium 400 mg/day								
Mooren et al. [33]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Overweight	6 months	32	Placebo	46.6 ± 12.3	32 (100.0)	34.9 ± 6.1	5.5 ± 0.6	100.0 ± 43.0	3.6 ± 1.9	ND	0.76 ± 0.07
				25	Magnesium 365 mg/day	ND	ND	30.9 ± 3.2	5.0 ± 0.6	109.4 ± 55.8	3.4 ± 1.9	ND	0.89 ± 0.08
Paolisso et al. [26]	Randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over	Elderly subjects	1 month	22	Placebo	ND	ND	29.9 ± 2.3	4.8 ± 0.4	97.1 ± 44.9	2.9 ± 1.4	ND	0.89 ± 0.08
				12	Magnesium 16.2 mmol/day	77.8 ± 7.2	6 (50.0)	24.5 ± 2.7	5.1 ± 0.3	73.0 ± 38.1	ND	ND	0.79 ± 0.02
Guerrero-Romero et al. [36]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Prediabetes	4 months	25	Placebo	36.1 ± 2	12 (48.0)	23.7 ± 3	4.8 ± 1.5	76.0 ± 60.0	ND	ND	0.82 ± 0.04
				59	Magnesium 382 mg/day	42.5 ± 9.5	ND	30.6 ± 6.4	6.3 ± 0.4	102.0 ± 70.1	4.0 ± 2.8	ND	0.60 ± 0.08
Rodríguez-Morán et al. [35]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Metabolically obese, normal weight	4 months	57	Placebo	42.3 ± 8.0	ND	31.7 ± 4.7	6.1 ± 0.4	108.3 ± 54.1	3.9 ± 1.9	ND	0.64 ± 0.06
				24	Magnesium 382 mg/day	31.9 ^C	16 (66.7)	22.4 ± 1.6	6.1 ± 0.3	61.1 ± 18.7	4.0 ± 0.7	ND	0.55 ± 0.10
Guerrero-Romero et al. [30]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Insulin resistance	4 months	23	Placebo	39.5 ^C	15 (65.2)	22.7 ± 1.9	5.9 ± 0.2	66.6 ± 38.8	3.9 ± 0.8	ND	0.55 ± 0.12
				32	Magnesium 300 mg/day	43.0 ± 7.9	ND	29.3 ± 6.3	5.8 ± 0.9	103.2 ± 56.4	4.6 ± 2.8	ND	0.61 ± 0.08
Lee et al. [31]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Overweight or obesity	3 months	31	Placebo	42.2 ± 6.8	ND	29.1 ± 3.1	5.7 ± 0.4	123.0 ± 47.4	5.2 ± 1.9	ND	0.62 ± 0.08
				75	Magnesium 300 mg/day	39.6 ± 7.9	37 (49.3)	26.7 ± 2.8	5.0 ± 0.5	77.7 ± 31.9	2.5 ± 1.0	ND	0.94 ± 0.06
Chacko et al. [43]	Randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over	Overweight	1 month	80	Placebo	40.5 ± 7.3	41 (51.2)	26.1 ± 2.3	5.1 ± 0.5	77.7 ± 30.5	2.5 ± 1.0	ND	0.94 ± 0.06
				13	Overall population	44.4 ± 13.0	4 (28.5)	28.2 ± 1.8	4.9 ± 0.6	47.9 ± 38.8	ND	5.5 ± 0.5	0.78 ± 0.06
				13	Magnesium 500 mg/day	47 ± 0.5	51.3 ± 29.8	ND	5.6 ± 0.5	0.78 ± 0.05			

En este trabajo se evaluaba, de forma global, el impacto de la suplementación de magnesio en las concentraciones plasmáticas de glucosa, HbA1c, insulina plasmática y HOMA-IR. No se observó efecto del magnesio en las concentraciones plasmáticas de glucosa ($p=0,119$), HbA1c ($p=0,756$) ni insulina ($0,556$), pero sí una mejoría del índice HOMA-IR con la suplementación de magnesio ($p=0,013$). Estos resultados pueden ser explicados por la inclusión de pacientes no diabéticos, por la utilización de diferentes dosis y formulaciones de suplementos de magnesio (cloruro de magnesio, aspartato de magnesio, citrato de magnesio, pidolato de magnesio, óxido de magnesio), por la escasa duración de algunos estudios y porque no todos los pacientes presentaban hipomagnesemia al inicio de la suplementación.

Por otro lado, en este mismo metaanálisis, en el subconjunto de estudios con períodos de suplementación iguales o superiores a 4 meses, la suplementación oral con magnesio mejoró significativamente tanto las concentraciones de glucosa en ayunas como el índice HOMA-IR en comparación con el subconjunto de estudios con períodos de suplementación inferiores a 4 meses. Estos datos vuelven a apoyar la idoneidad de una mayor duración de la suplementación con magnesio para obtener mejores resultados en el control glucémico.

En la revisión sistemática de Chua et al (78) publicada en 2017, se incluyeron 12 ECA que incluían pacientes con DM2 y donde se analizó el efecto de la suplementación oral con magnesio versus placebo en la glucosa plasmática en ayunas y la HbA1c, pero sin tener en cuenta parámetros de resistencia a la insulina como el HOMA-IR. Es de destacar que solo en 3 de estos estudios, los pacientes presentaban hipomagnesemia al inicio del periodo de suplementación (magnesio sérico < 1.82 mg/dl). El análisis agrupado de los datos no encontró diferencias significativas en los niveles promedio de glucosa en ayuna y HbA1c post-tratamiento entre los grupos de pacientes tratados con suplementos de magnesio o placebo. Sin embargo en el subanálisis de los ensayos realizado en pacientes con DM2 e hipomagnesemia mostró una tendencia no significativa hacia el beneficio, para el grupo tratado con magnesio.

Otra revisión sistemática, realizada por Verma et al. en 2017 (79) incluyó 28 ECA, con pacientes con DM2 o en riesgo de DM2, algunos de los cuales presentaban hipomagnesemia al inicio y otros no, en los que se analizó el beneficio de la administración de suplementos de magnesio frente a placebo, en glucemia basal alterada, insulina plasmática y perfil lipídico. No se analizó la HbA1c ni el HOMA-IR. Tras la suplementación con magnesio, de forma global, mejoraron de forma significativa los niveles de la glucosa plasmática en ayunas ($p=0,002$), las cifras de PAS y los niveles de HDL, LDL y TAG, sin encontrarse efecto en los niveles de insulina plasmática. Durante el análisis de subgrupos, se observó un mayor efecto beneficioso asociado a la administración de suplementos de magnesio en sujetos con DM2 e hipomagnesemia. En los pacientes DM2 se encontraron diferencias significativas en la glucemia plasmática y el perfil lipídico, mientras que en los pacientes con hipomagnesemia previa se observa además una disminución significativa en los niveles de insulina plasmática, poniendo en evidencia, tal y como planteamos en nuestro estudio, que dicho déficit de magnesio se correlaciona de forma fundamental con el mecanismo productor de la resistencia a la insulina.

Existen además estudios de seguimiento que han reclutado a más de 300.000 personas, y que recomiendan firmemente que la ingesta de magnesio es una opción atractiva para reducir el riesgo de DM2 y mejorar el metabolismo de la glucosa (83,84).

Tras todo lo expuesto anteriormente, podemos afirmar, que los resultados de los diferentes estudios publicados previamente demuestran que los pacientes con DM2 que se benefician en mayor medida de la suplementación oral con magnesio, mejorando los niveles de glucemia en ayunas, HbA1c y la resistencia a la acción de la insulina, son aquellos que presentan hipomagnesemia previa. En este punto es importante destacar que en nuestro estudio, todos los pacientes incluidos presentaban unos niveles de magnesio disminuidos ($<1,9$ mg/dl) al inicio del estudio y este es el motivo que puede justificar la discrepancia con otros autores, que a diferencia de nosotros no son capaces de demostrar una mejora significativa en los niveles de glucosa, HbA1c y HOMA-IR.

7.2 PUNTOS FUERTES DE NUESTRO ESTUDIO

Nuestro trabajo es un un ECA controlado, que constituye el único tipo de diseño de investigación capaz de comprobar hipótesis causales. La aleatorización es un valor añadido en cualquier investigación prospectiva para aumentar la validez interna del estudio y minimizar los sesgos de selección. El diseño del estudio fue realizado en base a la revisión bibliográfica realizada para poner en evidencia la relación entre hipomagnesemia y resistencia a la insulina.

Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaban al inicio del mismo unos niveles disminuidos de magnesio plasmático (<1,9 ,g/dl) y todos eran DM2, siendo este un punto de partida homogéneo y con un objetivo claro, a diferencia de la mayoría de estudios existentes sobre este tema.

El periodo de seguimiento es uno de los puntos fuertes de nuestro estudio. Se realizó seguimiento a los paciente durante 6 meses (24 semanas), un tiempo superior a la inmensa mayoría de estudios realizados sobre este tema.

Además la cantidad de magnesio oral administrada fue de 400 mg diarios, una dosis también superior a la media de lo descrito hasta ahora en la literatura.

Por último, realizamos un análisis de los datos por “intención de tratar”, es decir se utilizaron los datos de todos los pacientes que iniciaron el estudio, de acuerdo al grupo al cual fueron asignados inicialmente, aunque no hubieran cumplido todo el protocolo del estudio. Esto mejora la validez del estudio, permitiendo mantener hasta el final las ventajas de la aleatorización inicial (es decir, el balance de los factores pronósticos conocidos y desconocidos entre los 2 grupos del estudio), evitando sobrevalorar el efecto de la intervención realizada (en este caso, la suplementación con magnesio), y admitiendo la no adherencia de algunos pacientes al tratamiento; lo que sin duda, supone una situación más cercana a la realidad.

7.3 PUNTOS DÉBILES DE NUESTRO ESTUDIO

Aunque nuestros resultados apoyan la hipótesis de que los pacientes con DM2 y déficit de magnesio mejoran la resistencia a la insulina y el control glucémico tras la suplementación con magnesio oral, existen otras condiciones como el grado de adherencia a la dieta y el ejercicio físico recomendados, que escapan de nuestro control y que pueden influir en el control glucémico.

Al inicio del estudio, encontramos diferencias entre ambos grupos en los niveles de glucemia en ayunas, HbA1c y HOMA-IR, con un peor control glucémico en el GI; estas diferencias fueron fruto de la aleatorización y por tanto parte del diseño del estudio y ajenas a nuestro control. No obstante, como ya se ha comentado, al comparar los resultados entre los dos grupos al final del estudio, la mejora en estos parámetros es superior en el GI de forma estadísticamente significativa.

Por otro lado, los niveles de magnesio plasmático mejoran significativamente en ambos grupos, si bien de forma superior en el grupo tratado con magnesio. Este aumento en los niveles de magnesio en el GC lo atribuimos a las recomendaciones específicas de dieta rica en magnesio que fueron dadas a todos los pacientes por el investigador principal al inicio del estudio.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. La suplementación oral con magnesio durante 6 meses en paciente con DM2 e hipomagnesemia mejora el control glucémico (medido por glucemia plasmática en ayunas y HbA1c).
2. La suplementación oral con magnesio durante 6 meses en paciente con DM2 e hipomagnesemia mejora la resistencia a la acción de la insulina (medido por insulina plasmática e índice HOMA-IR).
3. La suplementación oral con magnesio durante 6 meses en paciente con DM2 e hipomagnesemia mejora las cifras de presión arterial tanto diastólica como sistólica.
4. La suplementación oral con magnesio durante 6 meses en paciente con DM2 e hipomagnesemia mejora significativamente el perfil lipídico, principalmente en los niveles de HDL-colesterol.
5. La suplementación oral con magnesio durante 6 meses en paciente con DM2 e hipomagnesemia no modifica los datos antropométricos analizados (IMC, peso, masa grasa) ni otros parámetros analíticos, como los implicados en el metabolismo fosfo-cálcico y la función renal.

Por todo ello, podemos afirmar que, en base a los resultados obtenidos en este estudio, el magnesio juega un papel fundamental en la fisiopatología de la DM2 y se debe tener en cuenta la importancia de evaluar y normalizar sus niveles en estos pacientes. Quién sabe si en un futuro, estos resultados puedan apoyar la inclusión de la determinación sistemática de los niveles plasmáticos de magnesio y su suplementación en caso necesario, en las guías de manejo de la DM2.

ANEXOS

9. ANEXOS

9.1. ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Eficacia de la suplementación oral con magnesio en el control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2”

Investigador principal: Emilio Sánchez Navarro.

Por favor, lea esta información, y pregunte todo aquello que no entienda.

Le pedimos su autorización para incluirle en un estudio que pretende evaluar la eficacia de la suplementación oral con magnesio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipomagnesemia, en cuanto al control glucémico y la resistencia a la insulina.

En ningún momento, se probará ningún tipo de preparado ni medicamento nuevo; el suplemento de magnesio utilizado (Magnesio NM®) se usa en la práctica clínica habitual para tratar los estados deficitarios de dicho elemento.

La metodología del estudio consiste en la toma de un preparado en forma de sobre de administración oral, que puede contener o no dicho suplemento con una probabilidad del 50%, y que deberá tomar dos veces al día.

Cuando finalice dicho periodo de seguimiento de 6 meses, e independientemente del tipo de preparado recibido, se le prescribirá la dosis de suplemento de magnesio que precise, para normalizar dicho déficit.

Si usted decide no participar, de igual modo se le recomendará la toma de dichos suplementos, pero sus datos y los resultados de su tratamiento no serán utilizados para nuestro estudio.

VOLUNTARIEDAD:

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Si en cualquier momento decide no continuar, sólo tiene que comunicarlo al especialista con el que habló.

BENEFICIOS E INCONVENIENTES:

Los beneficios que puede obtener son la posible mejoría en el control de su enfermedad, debido a las intervenciones realizadas en el estudio, y cuyo conocimiento es el objetivo final de dicho estudio.

Los inconvenientes que podría percibir serían la realización de dos o tres extracciones analíticas (si bien, en su caso, las mismas habrían sido necesarias igualmente, aunque se encontrara usted fuera del estudio), así como la recepción de una llamada telefónica en mitad del periodo de seguimiento para comprobar la adherencia al tratamiento, revisión de resultados analíticos o cualquier otra incidencia que pudiera aparecer.

EFFECTOS SECUNDARIOS:

No se espera ningún efecto secundario de este estudio, puesto que no se utilizan suplementos de magnesio diferentes a los utilizados en la actualidad. En caso de exceso de suplemento podrían aparecer leves alteraciones gastrointestinales (nauseas, diarrea), en cuyo caso deberá ponerse en contacto con el especialista responsable para valorar disminución de dosis o retirada del suplemento. Igualmente se contactará telefónicamente con usted a los 3 meses de iniciado el estudio para evaluar la adecuada adherencia al tratamiento. La atención médica será realizada por un especialista en Endocrinología y Nutrición, y no varía respecto a la recomendada en este tipo de consultas, por lo que no puede obtenerse efectos negativos para su salud.

RETIRADA DEL ESTUDIO:

El enfermo y su familia pueden anular el consentimiento en cualquier momento, sin que suponga ninguna consecuencia negativa para su atención posterior en este u otro hospital.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS:

Existen en el mercado otras presentaciones comerciales de magnesio, igualmente eficaces a la hora de normalizar los niveles de dicho elemento.

En caso de no querer participar, sus datos no serán tenidos en cuenta para obtener los resultados y conclusiones del estudio.

CONFIDENCIALIDAD (se aporta cláusula).

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se rige por lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada Ley Orgánica 15/1999, y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad y, como mínimo, con el nivel de protección equivalente al que contempla la legislación vigente en nuestro país.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores del personal sanitario podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal. El responsable del fichero de los datos es el investigador principal del proyecto.

Usted podrá ponerse en contacto en cualquier momento con el investigador principal del estudio, para ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición (derechos ARCO) respecto a sus datos personales, según la ley ya citada 15/1999.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación referida anteriormente. El acceso a su historia clínica será sólo para los fines del estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./D^a.....

.....,

o

D./D^a..... como su representante

EXPONGO:

Que el Dr. Emilio Sánchez Navarro, me ha informado de la posibilidad de participar en el estudio:

Me ha garantizado que toda la atención médica que reciba será la que dictan las recomendaciones actuales de la Buena Medicina, por lo que el tratamiento o las pruebas serán iguales a las de cualquier otro paciente con mi enfermedad que no estuviera en este estudio.

Me explican que el objetivo es evaluar la eficacia de la suplementación con magnesio en pacientes diabetes mellitus tipo 2 y déficit de dicho elemento, respecto al grado de control glucémico y resistencia a la insulina; y que de forma totalmente confidencial se recogerán los datos para analizar los resultados obtenidos y poder compararlos con otros estudios.

MANIFIESTO:

Que he preguntado lo que he considerado necesario para estar perfectamente informado acerca de la ventaja que tiene participar en el presente estudio y se me ha contestado satisfactoriamente.

Y por ello **OTORGO MI CONSENTIMIENTO** para que puedan utilizar los datos de mi evolución clínica y analítica, entendiendo que este consentimiento puede ser revocado por mí en cualquier momento.

Murcia, a de de 201

Firma:

9.2 ANEXO 2: DOCUMENTO DE ACEPTACIÓN DEL ESTUDIO DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL MORALES MESEGUER



**Informe Dictamen Protocolo Favorable
Otros Estudios**

C.P. - C.I. EST: 09/16 25 de mayo de 2016

CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Dra. María Dolores Nájera Pérez
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer en su reunión del día 25/05/2016, acta ORDINARIA ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Proyecto de Investigación: "EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN ORAL CON MAGNESIO EN EL CONTROL METABÓLICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2". Ensayo Clínico Unicéntrico.

Código Interno: EST: 09/16

Promotor: Investigador Principal.

Versión Protocolo Evaluada: V.2. Mayo 2016

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: GENERAL / V.2 Mayo 2016

Fecha Entrada ACLARACIONES: 09/05/2016

Investigador Principal: Dr. EMILIO SÁNCHEZ NAVARRO. Médico Residente de Endocrinología y Nutrición. Servicio de Medicina Interna del H.G.U. "Morales Meseguer".

1º. Considera que:

-Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Murcia, a 25 de mayo de 2016



Dra. María Dolores Nájera Pérez
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario
José María Morales Meseguer

BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetesd2018. Diabetes Care. 2018 Jan 1;41:S13–27.
2. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo Xxi | Revista Española de Cardiología [Internet]. [cited 2020 Jan 19].
3. Martín FJ, Pedrianes P. Manual de Endocrinología y Nutrición. Área III: Diabetes y lípidos. Capítulo 58. Definición y clasificación de la diabetes mellitus. 2015.
4. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2016;39(1):13–22.
5. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetesd2019. Diabetes Care. 2019 Jan 1;42:S13–28.
6. Weinert LS. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy: Comment to the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. Vol. 33, Diabetes Care. 2010.
7. Gavin, JR ; Alberti K, Davidson M;, Defronzo R. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Vol. 20, Diabetes Care. 1997.
8. Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. Vol. 55, Rev Esp Cardiol. 2002.
9. BACH J-F. Insulin-Dependent Diabetes Mellitus as an Autoimmune Disease. Endocr Rev. 1994 Aug;15(4):516–42.
10. George B, Cebioglu M, Yeghiazaryan K. Inadequate diabetic care: global figures cry for preventive measures and personalized treatment. EPMA J [Internet]. 2010 Mar [cited 2018 Sep 12];1(1):13–8.
11. Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Barker LE, Williamson DF. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. Popul Health Metr. 2010 Dec 22;8(1):29.

12. Demographic and geographic outline [Internet]. [cited 2020 Jan 20].
13. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* [Internet]. 2012 Jan 11 [cited 2018 Sep 13];55(1):88–93. A
14. American Diabetes Association AD. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2018 Sep 13];37 Suppl 1(Supplement 1):S14-80.
15. Bergman RN, Ader M, Huecking K, Van Citters G. Accurate assessment of beta-cell function: the hyperbolic correction. *Diabetes*. 2002 Feb;51 Suppl 1:S212-20.
16. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna Jesús Alberto Olivares-Reyes A, Alberto Olivares-Reyes J. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización GACETA MÉDICA DE MÉXICO ARTÍCULO DE REVISIÓN Correspondencia. Vol. 153, *Gac Med Mex*. 2017.
17. Gribble FM. A higher power for insulin. Vol. 434, *Nature*. 2005. p. 965–6.
18. Heesom KJ, Harbeck M, Kahn CR, Denton RM. Insulin action on metabolism. *Diabetologia*. 1997 Oct;40 Suppl 3:B3-9.
19. Bertrand L, Horman S, Beauloye C, Vanoverschelde JL. Insulin signalling in the heart. Vol. 79, *Cardiovascular Research*. 2008. p. 238–48.
20. Kahn AM, Husid A, Odeunmi T, Allen JC, Seidel CL, Song T. Insulin inhibits vascular smooth muscle contraction at a site distal to intracellular Ca²⁺ concentration. *Am J Physiol*. 1998;274(5):E885-92.
21. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran L V, Cong LN, Kirby M, Mostowski H, et al. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation*. 2000 Apr 4;101(13):1539–45.
22. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. Vol. 28, *Endocrine Reviews*. 2007. p. 463–91.
23. Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, Kahn CR. Insulin action in brain regulates

- systemic metabolism and brain function. In: Diabetes. American Diabetes Association Inc.; 2014. p. 2232–43.
24. Davis, S.N. and Granner, D.K. (2001) Insulin, Oral Hypoglycemic Agents and the Pharmacology Endocrine Pancreas. In Hardman, J.G. and Limbird, L.E., Eds., Goodman and Gilman's T Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw Hill, New York, 1526-1531. - Ref.
 25. de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. Vol. 582, FEBS Letters. 2008. p. 97–105.
 26. Jensen M, De Meyts P. Chapter 3 Molecular Mechanisms of Differential Intracellular Signaling From the Insulin Receptor. Vol. 80, Vitamins and Hormones. 2009. p. 51–75.
 27. Hubbard SR. depend on tyrosine autophosphorylation in the A-loop. EMBO J. 1997;16(18):5573–81.
 28. Hubbard SR. Crystal structure of the activated insulin receptor tyrosine kinase in complex with peptide substrate and ATP analog. EMBO J. 1997 Sep 15;16(18):5572–81.
 29. Martin G, Myers J and MFW. THE MOLECULAR BASIS OF INSULIN ACTION. 2002;82–118.
 30. Boucher J, Kleinridders A, Ronald Kahn C. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014 Jan;6(1).
 31. Alberto J, Reyes O, Plancarte AA. BASES MOLECULARES DE LAS ACCIONES DE LA INSULINA*.
 32. González-Sánchez JL, Serrano-Ríos M. Molecular basis of insulin action. Vol. 20, Drug News and Perspectives. 2007. p. 527–31.
 33. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. Vol. 106, Journal of Clinical Investigation. The American Society for Clinical Investigation; 2000. p. 473–81.
 34. Brown MS, Goldstein JL. Selective versus Total Insulin Resistance: A Pathogenic Paradox. Vol. 7, Cell Metabolism. 2008. p. 95–6.

35. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. Vol. 106, *Journal of Clinical Investigation*. The American Society for Clinical Investigation; 2000. p. 171–6.
36. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. Vol. 339, *Science*. American Association for the Advancement of Science; 2013. p. 172–7.
37. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiol Rev*. 2015 Jan;95(1):1–46.
38. Yago MD, Manas M, Singh J. Intracellular magnesium: transport and regulation in epithelial secretory cells. *Front Biosci*. 2000 Jul 1;5:D602-18.
39. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, D.C.: National Academies Press; 1997.
40. King DE, Mainous AG, Geesey ME, Woolson RF. Dietary magnesium and C-reactive protein levels. *J Am Coll Nutr [Internet]*. 2005 Jun [cited 2018 May 1];24(3):166–71.
41. Worthington V. Nutritional Quality of Organic Versus Conventional Fruits, Vegetables, and Grains. *J Altern Complement Med*. 2001;7(2):161–73.
42. Escuela MP, Guerra M, Aaeón Vicente JM, María M-V, Zapatero D, García-Jalón A, et al. Total and ionized serum magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med [Internet]*. 2005 [cited 2018 May 1];31:151–6.
43. Ebel H, Günther T. Magnesium metabolism: a review. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1980 May;18(5):257–70.
44. Barbagallo M, Domínguez LJ. Magnésio, diabetes y síndrome metabólico. Vol. 81, *Cir*. 2013.
45. Lowenstein FW, Stanton MF. Serum magnesium levels in the United States, 1971-1974. *J Am Coll Nutr [Internet]*. 1986 [cited 2018 May 1];5(4):399–414.
46. GRAHAM LA, CAESAR JJ, BURGEM AS. Gastrointestinal absorption and excretion of Mg 28 in man. *Metabolism*. 1960 Jul;9:646–59.

47. Salimi MH, Heughebaert JC, Nancollas GH. Crystal growth of calcium phosphates in the presence of magnesium ions. *Langmuir* [Internet]. 1985 Jan [cited 2020 Jan 11];1(1):119–22.
48. Alfrey AC, Miller NL, Trow R. Effect of age and magnesium depletion on bone magnesium pools in rats. *J Clin Invest*. 1974;54(5):1074–81.
49. Liu C, Yeh J, Aloia J. Magnesium directly stimulates osteoblast proliferation. 1988.
50. Mcdonald SD, Lutsiv O, Dzaja N, Duley L. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use.
51. Borggrefe M, Alfred Buxton FE, Bernard Chaitman F, Martin Fromer F, Gregoratos G, George Klein F, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death ACC/AHA TASK FORCE MEMBERS ESC COMMITTEE FOR PRACTICE GUIDELINES. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5).
52. Holland S, Silberstein SD, Freitag FF, Dodick DDW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults. [cited 2018 May 1]
53. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma—Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:94–138.
54. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011 Oct 1;134(10):2802–18.
55. Katzberg HD, Khan AH, So YT. Assessment: Symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010 Feb 23;74(8):691–6.
56. Agus ZS. Mechanisms and causes of hypomagnesemia. Vol. 25, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 301–7.
57. Konrad M, Schlingmann KP. Inherited disorders of renal hypomagnesaemia. Vol.

- 29, Nephrology Dialysis Transplantation. Oxford University Press; 2014. p. iv63-iv71.
58. Voets T, Nilius B, Hoefs S, Van Der Kemp AWCM, Droogmans G, Bindels RJM, et al. TRPM6 Forms the Mg²⁺ Influx Channel Involved in Intestinal and Renal Mg²⁺ Absorption. *J Biol Chem*. 2004 Jan 2;279(1):19–25.
59. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism [14]. Vol. 355, *New England Journal of Medicine*. 2006. p. 1834–6.
60. Hess MW, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, Drenth JPH. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Sep;36(5):405–13.
61. Perazella MA. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A rare but serious complication. Vol. 83, *Kidney International*. Nature Publishing Group; 2013. p. 553–6.
62. Paolisso G, Sgambato S, Pizza G, Passariello N, Varricchio M, D’Onofrio F. Improved insulin response and action by chronic magnesium administration in aged NIDDM subjects. *Diabetes Care*. 1989 Apr;12(4):265–9.
63. de Lordes Lima M, Cruz T, Pousada JC, Rodrigues LE, Barbosa K, Canguçu V. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998 May;21(5):682–6.
64. Curiel-García JA, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F, Guerrero-Romero F. Hypomagnesemia and mortality in patients with type 2 diabetes.
65. Purvis JR, Cummings DM, Landsman P, Carroll R, Barakat H, Bray J, et al. Effect of oral magnesium supplementation on selected cardiovascular risk factors in non-insulin-dependent diabetics. *Arch Fam Med*. 1994 Jun;3(6):503–8.
66. Tosiello L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus. A review of clinical implications. *Arch Intern Med*. 1996 Jun 10;156(11):1143–8.
67. Nasri H. Consequences of hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus patients. *J Ren Inj Prev*. 2014;3(4):99–100.

68. Suárez A, Pulido N, Casla A, Casanova B, Arrieta FJ, Rovira A. Impaired tyrosine-kinase activity of muscle insulin receptors from hypomagnesaemic rats. *Diabetologia*. 1995 Nov;38(11):1262–70.
69. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006 Feb 1;7(2):85–96.
70. Reis MAB, Reyes FGR, Saad MJA, Velloso LA. Magnesium Deficiency Modulates the Insulin Signaling Pathway in Liver but Not Muscle of Rats. *J Nutr*. 2000 Feb 1;130(2):133–8.
71. Günther T. The biochemical function of Mg²⁺ in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. *Magnes Res*. 2010 Mar;23(1):5–18.
72. Song Y, Hsu Y-H, Niu T, Manson JE, Buring JE, Liu S. Common genetic variants of the ion channel transient receptor potential membrane melastatin 6 and 7 (TRPM6 and TRPM7), magnesium intake, and risk of type 2 diabetes in women. *BMC Med Genet* [Internet]. 2009 Dec 17 [cited 2018 May 1];10(1):4.
73. Nair A V., Hocher B, Verkaart S, van Zeeland F, Pfab T, Slowinski T, et al. Loss of insulin-induced activation of TRPM6 magnesium channels results in impaired glucose tolerance during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci*. 2012 Jul 10;109(28):11324–9.
74. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: A randomized double-blind controlled trial. *Diabetes Care*. 2003 Apr 1;26(4):1147–52.
75. Gullestad L, Jacobsen T, Dolva LO. Effect of magnesium treatment on glycemic control and metabolic parameters in NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1994 May;17(5):460–1.
76. Song Y, He K, Levitan EB, Manson JE, Liu S. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabet Med*. 2006;23(10):1050–6.
77. de Valk HW, Verkaaik R, van Rijn HJ, Geerdink RA, Struyvenberg A. Oral magnesium supplementation in insulin-requiring Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 1998 Jun;15(6):503–7.

78. Chua FB, Cinco JE P-PE. Efficacy of Magnesium Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis | Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies.
79. Verma H, Garg R. Effect of magnesium supplementation on type 2 diabetes associated cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet.* 2017 Oct;30(5):621–33.
80. Simental-Mendía LE, Sahebkar A, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacol Res.* 2016 Sep;111:272–82.
81. Veronese N, Watutantrige-Fernando S, Luchini C, Solmi M, Sartore G, Sergi G, et al. 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. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Dec 17;70(12):1354–9.
82. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. [Oral magnesium supplementation: an adjuvant alternative to facing the worldwide challenge of type 2 diabetes?]. *Cirugía y Cir.* 2014;82(3):282–9.

