

## **Influência do *status* e da ingestão de magnésio no controle glicêmico de pacientes com diabetes tipo 2**

### **RESUMO**

*Objetivos:* Este estudo foi desenvolvido no intuito de avaliar a ingestão e o *status* de magnésio em pacientes com diabetes tipo 2, e verificar parâmetros que melhor predizem alterações na glicemia de jejum e no magnésio plasmático.

*Métodos:* Um estudo transversal foi realizado com pacientes com diabetes tipo 2 (n = 51;  $53,6 \pm 10,5$  a) selecionados entre os fatores de inclusão, no XXX. A ingestão de magnésio foi avaliada por três recordatórios de 24 h. Magnésio urinário, plasmático e eritrocitário, glicemias de jejum e pós-prandial, HbA1, microalbuminúria, proteinúria, e creatinina sérica e urinária foram mensurados.

*Resultados:* As médias de ingestão de magnésio ( $9,37 \pm 1,76$  mmol/d), magnésio urinário ( $2,80 \pm 1,51$  mmol/d), plasmático ( $0,71 \pm 0,08$  mmol/L) e eritrocitário ( $1,92 \pm 0,23$  mmol/L) foram baixas. Setenta e sete por cento dos pacientes apresentaram um ou mais parâmetros do *status* de magnésio abaixo dos pontos de corte de 3,00 mmol/L para urina, 0,75 mmol/L para plasma e 1,65 mmol/L para eritrócitos. Os pacientes apresentaram controle glicêmico ruim com glicemias de jejum de  $8,1 \pm 3,7$  mmol/L, glicemia pós-prandial de 2 h de  $11,1 \pm 5,1$  mmol/L, e HbA1 de  $11,4 \pm 3,0\%$ . Os parâmetros que influenciaram na glicemia de jejum foram magnésio urinário, plasmático e dietético, enquanto o magnésio plasmático foi influenciado pelo *clearance* de creatinina.

*Conclusões:* O *status* de magnésio foi influenciado pela depuração renal e foi alterado nos pacientes com diabetes tipo 2. Por outro lado, o magnésio mostrou ter um importante papel no controle glicêmico.

## 1. Introdução

O magnésio é um mineral essencial para o corpo humano, principalmente pelo seu papel na regulação de processos celulares e pela sua função como co-fator em uma gama de reações metabólicas. Muitas enzimas que catalizam reações de fosforilação e desfosforilação, incluindo aquelas envolvidas na glicólise, são ativadas pela formação do complexo  $MgATP^{+2}$ , que é o verdadeiro substrato destas enzimas.<sup>1,2</sup>

Alterações na distribuição do magnésio no organismo tem sido associadas com várias doenças, e especialmente com o diabetes, doença que representa grave problema de saúde pública em nível global.<sup>3,4</sup> Embora alguns estudos epidemiológicos tenham sugerido que a adequação da ingestão de magnésio reduz o risco de desenvolver diabetes tipo 2, ainda existem contradições a respeito do papel da baixa ingestão de magnésio como fator preditor desta doença.<sup>5-10</sup> A importância do magnésio para pacientes com diabetes pode ser explicada com base na manutenção da homeostase da glicose, juntamente com a ativação de fatores envolvidos na sensibilidade dos tecidos à insulina, cujo receptor é fosforilado apenas em presença do  $MgATP^{+2}$ .<sup>2,11</sup>

Alguns estudos têm mostrado que a ingestão de pacientes com diabetes está frequentemente abaixo das concentrações recomendadas.<sup>12,13</sup> Além disso, há evidências de que o *status* de magnésio de pacientes com diabetes tende a alterar, e que baixas concentrações corpóreas deste mineral podem influenciar na evolução da doença e gerar outras complicações.<sup>14-17</sup>

Apesar da descrição de que pacientes com diabetes apresentam hipomagnesemia,<sup>18,19</sup> poucos estudos tem considerado a ingestão de magnésio na população brasileira, e nenhum avaliou a ingestão de magnésio concomitante a avaliação do seu *status* em pacientes com diabetes tipo 2. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a ingestão de magnésio e as concentrações de

magnésio na urina, plasma e eritrócitos de pacientes com diabetes tipo 2. Além disso, foram feitas tentativas de identificar os parâmetros que melhor predizem alterações na glicemia de jejum e no magnésio plasmático.

## **2. Material e métodos**

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em pesquisa do XXX e da XXX (protocolo CAAE nº XXX). O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido dos pacientes antes do início do estudo.

### *2.1. Pacientes*

Um estudo transversal foi realizado com pacientes com diabetes tipo 2 selecionados dentre os atendidos no Ambulatório de Endocrinologia do XXX, entre fevereiro e junho de 2008. O tamanho da amostra foi definido para detecção de uma diferença de 0,075 mmol/L, com poder de 0,9070% e nível alfa de 5%, e foi calculado usando o teste t para amostras independentes, assumindo distribuição normal para o magnésio plasmático.

Cinquenta e um pacientes foram selecionados, consecutivamente, com base nos prontuários médicos, considerando os seguintes critérios de inclusão:

(a) diagnóstico médico de diabetes tipo 2; (b) idade entre 25 e 65 anos; (c) não estar grávida ou em período de lactação; (d) ausência de falha renal definida pelas concentrações de creatinina sérica (<124  $\mu\text{mol/L}$  para mulheres; <133  $\mu\text{mol/L}$  para homens); (e) ausência de doenças digestivas, tireoidianas, congênitas, infecciosas; (f) não ter história corrente de alcoolismo ou uso de suplementos vitamínico-mineral, e/ou medicação, que poderiam interferir nas análises de magnésio (exceto antidiabéticos e anti-hipertensivos).

### *2.2. Desenho do estudo*

Os pacientes selecionados foram convidados a visitar o hospital três vezes durante o período de um mês. A cada ocasião foi realizado um recordatório de 24 h. Os pacientes foram formalmente convidados a participar do estudo durante

a primeira visita ao hospital, tiveram medidos a pressão arterial por um médico e as medidas antropométricas foram avaliadas pelo pesquisador responsável. Os pacientes foram submetidos à entrevista, que foi baseada em um questionário previamente estruturado, aplicado pelo pesquisador. Na segunda visita, os pacientes entregaram amostras de urina que haviam coletado (em frascos desmineralizados) nas últimas 24 horas, e amostras de sangue foram coletadas por punção venosa após 12–14 h de jejum. A fim de determinar a glicemia pós-prandial, outra amostra de sangue foi colhida 2 h após o desjejum. Durante a terceira visita, os pacientes receberam orientação nutricional junto com os resultados das suas análises bioquímicas, que serviriam de referência para dar seguimento ao seu tratamento médico.

### *2.3. Pressão sanguínea e medidas antropométricas*

Todas as avaliações foram feitas em duplicata. A pressão sanguínea foi determinada usando esfigmomanômetro de mercúrio e as medidas realizadas no membro superior esquerdo com o paciente sentado. O peso corpóreo foi avaliado usando balança digital eletrônica calibrada (Plenna, São Paulo, SP, Brasil) (com precisão de 0,1 kg) com os pacientes sem sapatos e usando roupas leves. A altura foi aferida (0,1 mm de precisão) usando um estadiômetro (Cardiomed, Curitiba, PR, Brasil). O índice de massa corporal (IMC) foi expresso pelo quociente entre o peso (kg) e o quadrado da altura ( $m^2$ ). A circunferência abdominal (CA) foi medida no final da expiração normal com fita métrica inextensível (Cardiomed, Curitiba, PR, Brasil), no plano horizontal em torno do abdômen, logo acima da crista ilíaca. Os pacientes foram classificados pelo IMC e CA seguindo as recomendações da Organização Mundial de Saúde, adotadas pela Associação Americana de Diabetes.<sup>3</sup>

### *2.4. Análises bioquímicas*

Todas as análises bioquímicas foram feitas em triplicata, sendo estabelecido como limite de variação até 10 % como critério para repetição do ensaio. A

função renal foi determinada através da análise da albuminúria, proteinúria, e creatinina sérica e urinária. A albuminúria foi medida por turbidimetria usando reagentes Biosystems (Barcelona, Espanha), enquanto a proteinúria foi determinada pela reação de ponto final do vermelho-molibdênio(IV) de pirogalol. As concentrações de creatinina na urina (coleta de 24 h) e no soro foram estimadas pelo método picrato alcalino sem precipitação (reação de Jaffé), utilizando-se kits da Labtest Diagnóstica (Lagoa Santa, MG, Brasil). O *clearance* de creatinina (CCr; mL/s/1,73m<sup>2</sup>) foi calculado pela equação:

$$CCr = \left( \frac{1,73 \times \text{creatinina urinária de 24 h (mg/dL)} \times \text{volume urinário de 24h (mL/s)}}{\text{creatinina sérica (mg/dL)}} \right) // \text{superfície corporal (m}^2\text{)} \quad \text{Eq. 1}$$

As glicemias de jejum e pós-prandial de 2 h foram determinadas pelo método enzimático colorimétrico da glicose oxidase, enquanto a hemoglobina glicada (HbA1) foi determinada por cromatografia de troca iônica, ambas análises foram realizadas usando kits da Labtest Diagnóstica. O controle glicêmico foi avaliado com base nas metas glicêmicas propostas pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)<sup>20</sup> para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2, que são: glicemia de jejum <6,11 mmol/L, glicemia pós-prandial de 2 h <7.77 mmol/L, e HbA1 <9.0%.

O *status* de magnésio foi avaliado pela medida direta das concentrações do mineral na urina, plasma e eritrócitos por espectrofotometria de absorção atômica (AAAnalyst 100; Perkin Elmer, Norwalk, CT, EUA) de acordo com padronizações e validações realizadas anteriormente<sup>21</sup>. Os frascos e vidros foram desmineralizados antes das análises, e a precisão e exatidão dos métodos foram determinadas usando padrões certificados (*Trace Elements Serum L-I e Urine Blank*; Seronorm, Billingstad, Noruega) e *pools* de urina, plasma e eritrócitos usados como padrão secundário. Os pontos de corte considerados para as

concentrações de magnésio foram: plasma 0,75–1,05 mmol/L<sup>1</sup>, eritrócitos 1,65–2,65 mmol/L, e urina 3,00–5,00 mmol/d.<sup>22</sup>

### 2.5. Ingestão de magnésio

Os recordatórios alimentares de 24 h foram realizados por nutricionistas treinados que usaram um álbum fotográfico contendo imagens de alimentos e utensílios para orientar os pacientes na avaliação das porções de alimentos consumidas em cada refeição. Os dados foram analisados usando o sistema computadorizado on-line NutriQuanti (<http://www.nutriquanti.com.br>) para estimar a ingestão de magnésio. Os métodos e recomendações descritas nas recomendações dietéticas de referência (DRI) do Instituto de Medicina dos Estados Unidos foram usados na estimativa da ingestão de magnésio.<sup>23,24</sup> A probabilidade de adequação da ingestão de magnésio foi calculada pela razão entre D e  $SD_D$ , em que D é a diferença entre a média de ingestão observada por cada indivíduo e a recomendação média estimada (EAR) correspondente ao estágio de vida e gênero do indivíduo, e  $SD_D$  é o desvio padrão de D, calculado levando-se em consideração o desvio-padrão da distribuição de ingestão do grupo de referência e o desvio-padrão dos dados de ingestão obtidos a partir dos três registros analisados.

### 2.6. Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas com o *software* SPSS (Chicago, IL, EUA) versão 15.0. A normalidade dos dados foi testada usando o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para os dados com distribuição normal, o teste t-*Student* não pareado e a correlação de *Pearson* foram usados, respectivamente, para comparação das médias e para avaliar a associação entre os parâmetros. Para os dados sem distribuição normal, as médias dos valores foram comparadas usando o teste de Mann-Whitney. Estes testes foram realizados assumindo um nível  $\alpha$  de 5%.

A fim de reduzir os erros associados com as medidas dietéticas, os valores foram ajustados pela ingestão total de energia através do método residual,<sup>25</sup> e pela variação intra-individual, calculada através da média dos componentes da análise de variância.<sup>26</sup>

A análise discriminante passo a passo (método *Wilk's lambda*) foi empregada para identificar os melhores parâmetros que predizem o aumento da glicemia de jejum e a deficiência de magnésio plasmático. Os parâmetros incluídos nas análises foram (a) sexo, microalbuminúria, proteinúria, CCr, concentração de magnésio na urina, plasma e eritrócitos, ingestão de magnésio, carboidratos, gordura e proteínas; e (b) sexo, microalbuminúria, proteinúria, CCr, glicemia de jejum, glicemia pós-prandial de 2 h, HbA1, ingestão de magnésio, carboidratos, gordura e proteínas. Os parâmetros que não apresentavam distribuição normal foram transformados para o logaritmo natural do número. O teste M Box's foi usado para verificar a homogeneidade de covariâncias. Assumindo que as variâncias foram equivalentes, os parâmetros preditores foram filtrados e as funções discriminantes foram definidas pela análise discriminante passo a passo considerando nível  $\alpha$  de 10%.

Os pacientes foram estratificados de acordo com as concentrações da glicemia de jejum (alta  $\geq 6.11$  mmol/L; normal  $< 6.11$  mmol/L) e do magnésio plasmático (deficientes  $< 0.75$  mmol/L; adequado  $\geq 0.75$  mmol/L). Os pontos de corte utilizados foram definidos de acordo com a meta glicêmica sugerida pela SBD para tratar pacientes com diabetes tipo 2,<sup>20</sup> e o menor valor de magnésio plasmático que é considerado adequado, em que o paciente normalmente não apresenta sinais e sintomas de deficiência de Mg.<sup>1</sup>

### **3. Resultados**

As características de base da população estudada (n = 51) são mostradas na Tabela 1. As principais drogas prescritas foram os antidiabéticos orais,

especialmente as biguanidas (metformina; 66,7%), seguido pelas sulfoniluréias apenas (31,4%) e a combinação metformina-glibenclamida (3,9%), enquanto as drogas anti-hipertensivas usadas foram a hidroclorotiazida (23,5%) e captopril (45,1%). Metade dos pacientes (51,0%) era tratada com insulina, frequentemente acompanhado pelas drogas antihiperlipemiantes, assim como metformina (29,4%), sulfoniluréias (3,9%) e outras (3,9%). Essas drogas foram prescritas por serem as disponíveis no Sistema Único de Saúde brasileiro. Em relação ao estado nutricional antropométrico, a maioria dos pacientes apresentaram IMC e CC altos (Tabela 1).

**Tabela 1**

Características de base dos pacientes com diabetes tipo 2 distribuídos de acordo com as concentrações da glicemia de jejum e magnésio plasmático

Características	Glicemia de jejum		Magnésio plasmático		Média total (n = 51)
	< 6,11 mmol/L	≥ 6,11 mmol/L	< 0,75 mmol/L	≥ 0,75 mmol/L	
	(n = 23)	(n = 28)	(n = 32)	(n = 19)	
Idade (a)	55,8±9,9	51,9±10,8	54,2±11,0	52,7±9,8	53,6±10,5
Tempo que tem diabetes (a)	9,7±8,5	11,2±7,4	11,0±7,3	9,8±8,9	10,5±7,9
Tempo que tem hipertensão (a)	4,2±5,5	6,5±7,6	6,8±7,3	3,2±5,3	5,4±6,8
Pressão arterial sistólica (mmHg)	14,2±2,6	13,6±2,1	14,2±2,7	13,3±1,6	13,9±2,3
Pressão arterial diastólica (mmHg)	8,9±2,0	8,6±1,1	8,8±1,8	8,6±1,1	8,7±1,6
História familiar de diabetes (%)	65,2	85,7	81,2	68,4	76,5
Diagnóstico de hipertensão (%)	78,3	71,4	78,1	68,4	74,5
Uso de medicamentos (%)	91,3	96,4	93,8	94,7	85,7
Prática de atividade física (%)	39,1	50,0	46,9	42,1	45,1
Hábito de fumar (%)	13,0	7,1	9,4	10,5	7,1
Peso (kg)	69,7±14,7	74,0±16,9	73,7±16,8	69,5±14,4	72,1±15,9
Altura (m)	1,57±0,09	1,55±0,08	1,55±0,08	1,58±0,10	1,56±0,09
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	28,3±5,08	30,4±5,41	30,5±5,6	27,7±4,36	29,4±5,3
Peso normal (%) <sup>a</sup>	30,4	7,1	9,4	31,6	17,6
Sobrepeso (%) <sup>b</sup>	34,8	46,4	46,9	31,6	41,2
Obesidade nível I (%) <sup>c</sup>	21,7	28,6	25,0	26,3	25,5
Obesidade nível II (%) <sup>d</sup>	13,0	10,7	12,5	10,5	11,8
Obesidade nível III (%) <sup>e</sup>	0,0	7,1	6,2	0,0	3,9
Circunferência abdominal (cm)	96,4±11,0	100,6±12,1	100,5±11,8	95,8±11,3	98,7±11,7
Normal (%)	34,8	25,0	87,5	47,4	29,4
Elevada (%) <sup>f</sup>	65,2	75,0	12,5	52,6	70,6

Os resultados foram expressos em média ± desvio padrão ou %, quando apropriado.

Classificação do IMC<sup>3</sup>: <sup>a</sup>18,5 – 24,9 kg/m<sup>2</sup>, <sup>b</sup>25,0 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>, <sup>c</sup>30,0 – 34,9 kg/m<sup>2</sup>, <sup>d</sup>35,0 – 39,9 kg/m<sup>2</sup>, <sup>e</sup>≥ 40,0 kg/m<sup>2</sup>

Classificação da circunferência abdominal <sup>3</sup>: <sup>f</sup>valores elevados - homens > 102 cm, mulheres > 88 cm



Doze dos 51 pacientes apresentaram concentrações de albumina urinária  $\geq 30$  mg/d (média  $160,4 \pm 88,2$  mg/d), possivelmente indicando estágio inicial de alteração renal (Tabela 2). O controle glicêmico foi insatisfatório considerando as metas estabelecidas pela SBD para pacientes com diabetes tipo 2,<sup>20</sup> em que a maioria dos pacientes apresentaram altas concentrações de glicose de jejum (55%), glicose pós-prandial de 2 h (61%) e HbA1 (80%).

**Tabela 2**

Características dietética e bioquímica de pacientes com diabetes tipo 2 distribuídos de acordo com as concentrações da glicemia de jejum e do magnésio plasmático

Parâmetros	Glicemia de jejum		p	Magnésio plasmático		p	Média total (n = 51)
	< 6,11 mmol/L (n = 23)	$\geq 6,11$ mmol/L (n = 28)		< 0,75 mmol/L (n = 32)	$\geq 0,75$ mmol/L (n = 19)		
<i>Função renal</i>							
Microalbuminúria (mg/d) <sup>a</sup>	45,7 $\pm$ 76,7 (11,1)	48,4 $\pm$ 76,9 (16,8)	0,248	50,9 $\pm$ 80,4 (17,8)	41,0 $\pm$ 69,6 (11,1)	0,235	47,2 $\pm$ 76,0 (14,2)
Proteinúria (g/d) <sup>a</sup>	0,19 $\pm$ 0,41 (0,09)	0,21 $\pm$ 0,26 (0,14)	0,182	0,25 $\pm$ 0,42 (0,13)	0,13 $\pm$ 0,11 (0,09)	0,399	0,20 $\pm$ 0,34 (0,11)
Clearance de creatinina (mL/s/1.73 m <sup>2</sup> )	1,56 $\pm$ 0,71 (1,50)	1,68 $\pm$ 0,62 (1,62)	0,551	1,47 $\pm$ 0,59 (1,39)	1,89 $\pm$ 0,69 (1,67)	0,023	1,63 $\pm$ 0,66 (1,51)
Volume urinário (mL/d)	1612 $\pm$ 618 (1750)	1733 $\pm$ 632 (1701)	0,495	1504 $\pm$ 528 (1505)	1973 $\pm$ 671 (1835)	0,008	1678 $\pm$ 623 (1712)
<i>Controle glicêmico</i>							
Glicemia de jejum (mmol/L)	5,0 $\pm$ 0,7 (5,3)	10,6 $\pm$ 3,3 (9,9)	0,000	8,7 $\pm$ 3,5 (7,7)	7,0 $\pm$ 3,8 (5,6)	0,104	8,1 $\pm$ 3,7 (7,2)
Glicemia pós-prandial de 2 h (mmol/L)	7,3 $\pm$ 2,8 (6,9)	14,2 $\pm$ 4,4 (14,5)	0,000	12,0 $\pm$ 4,9 (11,4)	9,5 $\pm$ 5,1 (9,1)	0,085	11,1 $\pm$ 5,1 (10,2)
Hemoglobina glicada (%)	9,9 $\pm$ 2,4 (9,7)	12,6 $\pm$ 2,9 (12,7)	0,001	12,0 $\pm$ 2,7 (11,9)	10,3 $\pm$ 3,2 (9,9)	0,047	11,4 $\pm$ 3,0 (11,0)
<i>Status e ingestão de magnésio</i>							
Magnésio plasmático (mmol/L)	0,75 $\pm$ 0,07 (0,77)	0,68 $\pm$ 0,07 (0,68)	0,001	0,66 $\pm$ 0,06 (0,67)	0,79 $\pm$ 0,02 (0,79)	0,000	0,71 $\pm$ 0,08 (0,72)
Magnésio eritrocitário (mmol/L)	2,01 $\pm$ 0,17 (2,05)	1,85 $\pm$ 0,25 (1,83)	0,009	1,85 $\pm$ 0,23 (1,85)	2,05 $\pm$ 0,18 (2,05)	0,003	1,92 $\pm$ 0,23 (2,00)
Magnésio urinário (mmol/d)	2,48 $\pm$ 1,34 (2,22)	3,06 $\pm$ 1,61 (2,56)	0,180	2,56 $\pm$ 1,63 (2,24)	3,20 $\pm$ 1,22 (3,60)	0,147	2,80 $\pm$ 1,51 (2,42)
Magnésio dietético <sup>b</sup> (mmol/d)	9,80 $\pm$ 2,03 (9,50)	9,02 $\pm$ 1,44 (9,05)	0,116	9,49 $\pm$ 1,89 (9,12)	9,19 $\pm$ 1,53 (9,47)	0,562	9,37 $\pm$ 1,76 (9,25)

Os resultados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão com valores de medianas mostrados entre parênteses

<sup>a</sup>Dados com distribuição não normal (p < 0.05) de acordo com o teste Kolmogorov-Smirnov

<sup>b</sup>Dados ajustados de acordo com a ingestão energética individual e variação intra-individual. As recomendações médias estimadas<sup>23</sup> são: a) para indivíduos com 19 – 30 anos, 13,6 mmol/d (masculino), 10,5 mmol/d (feminino); b) para indivíduos com > 30 anos, 14,4 mmol/d (masculino), 10,9 mmol/d (feminino)

Quanto ao *status* de magnésio na urina, plasma e eritrócitos, 77% dos pacientes (nove homens, 30 mulheres) apresentaram concentrações de um ou mais desses parâmetros menores do que os valores de referência. Grande parte dos pacientes (47%) tinha baixas concentrações de magnésio urinário e plasmático, e magnésio eritrocitário adequado. Baixas concentrações de magnésio na urina, plasma e eritrócitos foram detectadas em 12% dos pacientes.

No geral, a ingestão de magnésio da população estudada foi baixa (Tabela 2). Com base na avaliação individual, nenhum dos pacientes apresentou probabilidade de adequação da ingestão de magnésio maior do que 85%. Por outro lado, 22 pacientes mostraram ingestão do mineral menor do que o percentil 15 (Fig. 1).

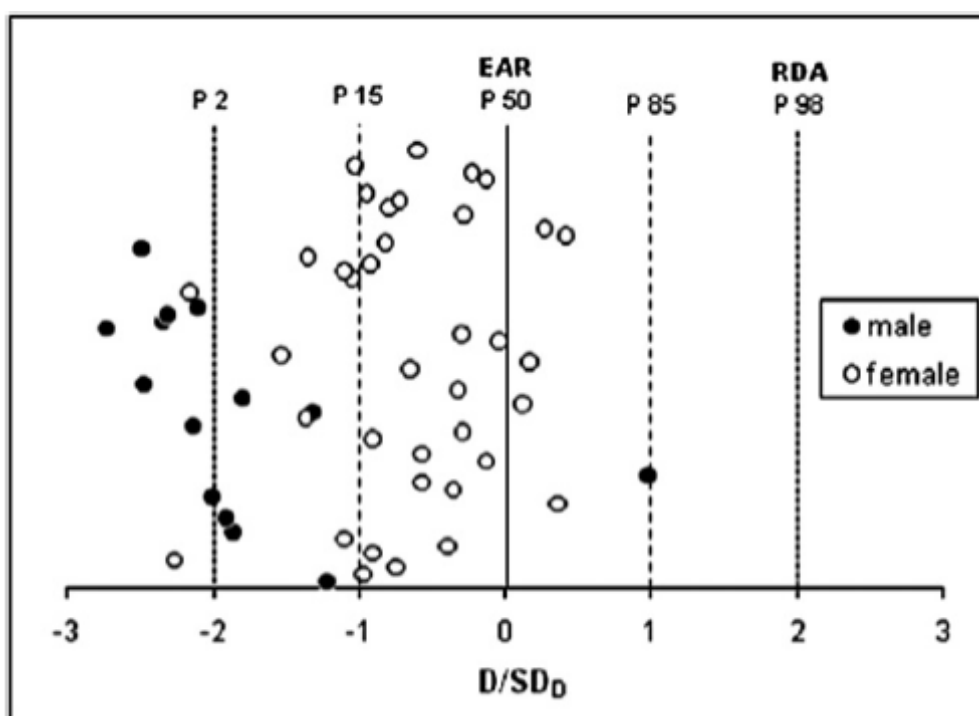


Fig. 1. Probabilidade de adequação da ingestão de magnésio dos pacientes com diabetes tipo 2 avaliados de acordo com a metodologia sugerida pela Recomendação Dietética de Referência do Instituto de Medicina dos Estados Unidos.<sup>23, 34</sup> Valores ajustados e percentis de referência (P) são mostrados (EAR, recomendação média estimada; RDA, recomendação para subsídio dietético; D, diferença entre a média de ingestão de magnésio e a mediana da recomendação; SD<sub>D</sub>, desvio padrão de D).

Quando os pacientes foram estratificados de acordo com as concentrações de glicose de jejum ( $<6,11$  ou  $\geq 6,11$  mmol/L), diferenças significativas foram observadas no magnésio plasmático e eritrocitário. Além disso, quando os pacientes foram estratificados de acordo com as concentrações de magnésio plasmático ( $<0,75$  ou  $\geq 0,75$  mmol/L), diferenças significativas foram observadas na HbA1 (Tabela 2). Houve uma clara associação entre as concentrações de magnésio e o controle glicêmico como mostrado nas correlações entre o magnésio plasmático *vs.* glicemia de jejum ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,046$ ), magnésio plasmático *vs.* glicemia pós-prandial de 2 h ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,021$ ) e magnésio urinário *vs.* glicemia de jejum ( $r = 0,291$ ;  $p = 0,038$ ).

É importante enfatizar que não houve diferenças significativas entre os pacientes que faziam ou não uso de insulina, de metformina e de diuréticos. Além disso, não foram observadas diferenças entre os pacientes com e sem presença de microalbuminúria (dados não mostrados). Por outro lado, houve diferenças significantes entre os pacientes com hipomagnesemia e normais em relação ao CCr (Tabela 2).

Os resultados da análise discriminante revelam que os indicadores mais importantes para a classificação de pacientes com hiperglicemia e normoglicemia foram magnésio urinário, plasmático e dietético, enquanto CCr foi o único parâmetro que influenciou as concentrações de magnésio plasmático. As equações polinomiais que expressam essas relações são:

$$Y_{\text{glicemia de jejum}} = -11,865 + [14,425 \times \text{magnésio plasmático (mmol/L)}] - [0,479 \times \text{magnésio urinário (mmol/d)}] + [0,306 \times \text{ingestão de magnésio (mmol/d)}] \quad \text{Eq. 2}$$

$$Y_{\text{magnésio plasmático}} = -2,543 + [1,569 \times \text{CCr (mL/s/1.73m}^2\text{)}] \quad \text{Eq. 3}$$

Se os valores do  $Y_{\text{glicemia de jejum}}$  e/ou  $Y_{\text{magnésio plasmático}}$  calculados usando essas equações forem menores do que ou iguais a zero então a probabilidade de o indivíduo apresentar hiperglicemia e/ou hipomagnesemia, respectivamente, é

maior. Em contraposição, se os parâmetros forem maiores ou iguais a zero há grande probabilidade de os pacientes estarem normais. Com base nos critérios de classificação gerados nas Eqs. (2) e (3), é possível inferir que os pacientes foram corretamente estratificados pela glicemia de jejum e pelo magnésio plasmático com um poder preditor de 78 e 59%, respectivamente (Tabela 3).

**Tabela 3**

Grupos previstos de acordo com a classificação pela glicemia de jejum e magnésio plasmático

Classificação	Glicemia de jejum <sup>a</sup>		Magnésio plasmático <sup>b</sup>	
	normoglicemia	hiperglicemia	hipomagnesemia	normomagnesemia
Normoglicemia	<i>n</i>	19	4	-
	%	82,6	17,4	-
Hiperglicemia	<i>n</i>	7	21	-
	%	25,0	75,0	-
Hipomagnesemia	<i>n</i>	-	-	21
	%	-	-	65,6
Normomagnesemia	<i>n</i>	-	-	10
	%	-	-	52,6

<sup>a</sup> 78,4% dos casos originais foram corretamente classificados de acordo com a função discriminante gerada (Eq. 2).

<sup>b</sup> 58,8 % dos casos originais foram corretamente classificados de acordo com a função discriminante gerada (Eq. 3).

#### 4. Discussão

Os resultados apresentados aqui mostram que a ingestão de magnésio pela população estudada foi inadequada e que um alto percentual de indivíduos apresentou alterações no *status* deste mineral. A concentração de magnésio plasmático foi inversamente correlacionada com as glicemias de jejum e pós-prandial de 2 h, enquanto as concentrações de magnésio urinário foram diretamente associadas com a glicemia de jejum. Além disso, como mostrado na

análise discriminante, as concentrações de glicose de pacientes com diabetes tipo 2 foram influenciadas pelo magnésio, enquanto as concentrações de magnésio plasmático não foram influenciadas pela glicemia.

O CCr, considerado o melhor parâmetro de função renal global, sinaliza que o declínio da função renal em pacientes com diabetes tipo 2 pode estar associado a alterações no status de magnésio. Poder-se-ia imaginar que com a redução do CCr as concentrações circulantes de magnésio estariam aumentadas, uma vez que a eliminação deste mineral seria reduzida. No entanto, os pacientes com hipomagnesemia apresentaram CCr que foram significativamente menores do que os indivíduos que apresentaram magneseemia normal, associada a microalbuminúria, proteinúria e aumento de creatinina sérica (Tabela 2).

De acordo com Dewitte *et al.*<sup>27</sup> a redução no CCr em pacientes com diabetes não é acompanhada por aumento no magnésio ionizado e total no soro, como seria o caso em indivíduos normais, sem doenças associadas. Além disso, foi demonstrado que o declínio da função renal em pacientes com diabetes tipo 2 é acompanhada por diminuição no magnésio sérico,<sup>15,16,28</sup> mesmo quando tais disfunções não são graves.<sup>17</sup> Assim, pequenas alterações na função renal podem induzir mudanças no *status* de magnésio.

Embora a diurese osmótica possa resultar em deficiência de magnésio, nenhum dos quatro pacientes com poliúria (volume urinário >2500 mL/d) apresentou aumento da excreção urinária de magnésio. Pelo contrário, em um dos pacientes tanto a excreção urinária de magnésio quanto o magnésio plasmático foram bastante baixos.

Aparentemente, o rim é o órgão chave na manutenção da homeostase do magnésio. É possível, portanto, que a hipomagnesúria detectada na maioria dos pacientes tenha resultado do aumento da necessidade de reabsorver o magnésio, a fim de compensar as baixas concentrações plasmáticas e, possivelmente, a baixa ingestão dietética.<sup>23,29</sup>

É importante enfatizar que o magnésio é um íon intracelular, por esta razão sua concentração no plasma ou soro é considerada um parâmetro pouco sensível para avaliar o conteúdo corpóreo do mineral,<sup>1</sup> embora seja utilizado em muitos estudos. O *pool* de magnésio é bastante intercambiável e comumente mantido em concentrações normais à custa principalmente da redução da excreção urinária. Contudo, o magnésio plasmático é o segundo melhor indicador do *status* corpóreo deste mineral, após o magnésio urinário,<sup>29</sup> portanto sua avaliação não deve ser descartada. Além disso, como demonstrado pela análise multivariada apresentada aqui, o magnésio plasmático juntamente com o magnésio urinário e dietético foram os principais preditores da hiperglicemia.

Dentre os pacientes com diabetes avaliados, 63% apresentaram baixas concentrações de magnésio plasmático, indicando alterações na compartimentalização deste mineral. A frequência observada neste estudo foi maior do que a variação de 13,5–47,7% apontada por Pham *et al.*<sup>17</sup>, mas menor do que o valor de 75% previamente reportado por Lima *et al.*<sup>18</sup> em pacientes com diabetes tipo 2.

Embora o magnésio eritrocitário não tenha influenciado o controle glicêmico dos pacientes estudados, alguns indivíduos apresentaram alterações nesse compartimento (Tabela 2) concomitante com alterações nos outros parâmetros avaliados. Tais observações sugerem que estes pacientes estavam em maior risco de desenvolver complicações e apontam para a necessidade de orientação dietética que assegure uma ingestão adequada de magnésio. É importante enfatizar, no entanto, que a ingestão de magnésio foi inadequada na maioria (82%) dos pacientes estudados, com o valor de concentração média para o grupo ( $6,28 \pm 1,16$  mmol/1000 kcal) menor do que o observado em outros estudos.<sup>12,14</sup>

A incidência de ingestão inadequada de magnésio no grupo estudado foi muito maior do que aquele observado em estudos realizados na Austrália,<sup>13</sup> em que apenas 26% dos indivíduos apresentaram ingestão de magnésio menor do que a EAR. Essa baixa ingestão de magnésio e redução das concentrações plasmáticas

de magnésio podem levar o paciente a ter alterações no controle glicêmico, pois a distribuição deste mineral influencia, e é influenciada pela secreção e ação da insulina.

Nas células  $\beta$  pancreáticas o magnésio é necessário para ativação de algumas enzimas dependentes de fosfato presentes na via glicolítica e no ciclo de Krebs, bem como para a transcrição de fatores no núcleo para que ocorra a liberação da insulina. Liberada a insulina, o magnésio será indispensável para que este hormônio exerça sua função, atuando na ativação da subunidade  $\beta$  do domínio tirosina quinase do receptor de insulina, e para ativação de proteínas e substratos presentes na cascata de sinalização da insulina.<sup>2,11</sup>

Uma vez que o magnésio é essencial pelo seu envolvimento no complexo magnésio-ATP que participa de todas as reações em que há transferência de fosfato para uso ou fornecimento de energia,<sup>4</sup> não é surpreendente que a deficiência deste mineral seja implicada no comprometimento do controle metabólico, como confirmado no presente estudo, nem com a maior presença de complicações crônicas como abordado na literatura.<sup>15-19,27,28</sup> Contudo, algumas limitações no presente estudo merecem considerações. Primeiro, a avaliação da ingestão alimentar é suscetível a erros randômicos e sistemáticos; contudo, para minimizar os erros inerentes a este método, os recordatórios de 24 h foram aplicados por nutricionista, que usou um álbum fotográfico de porções de alimentos e utensílios para auxiliar os pacientes a detalhar com mais acurácia sua ingestão alimentar. Além disto, os dados dietéticos foram ajustados pela energia e variação-intrapessoal. Segundo, o método utilizado para avaliação da HbA1 quantifica a HbA1 total. Por fim, o estudo transversal por si, limita a possibilidade de inferências causais, além de ser suscetível a vieses de prevalência/incidência. No entanto, a análise discriminante passo a passo foi aplicada para compensar essas lacunas, e assim permitir mais inferências, inclusive possibilitando que as equações geradas sejam utilizadas na prática clínica.

Em conclusão, os resultados apresentados aqui mostram que a função renal prejudicada pode levar a hipomagnesemia, e que esta condição, junto com baixa ingestão de magnésio e alta excreção, pode induzir ao aumento da glicose no sangue. A hiperglicemia persistente nos pacientes com diabetes tipo 2 aumenta o risco de desenvolver complicações crônicas, assim como nefropatia, que pode exacerbar a hipomagnesemia e agravar as condições clínicas. Assim, a hipótese inicial de que uma adequada ingestão de magnésio é essencial para pacientes com diabetes tipo 2 foi confirmada. A inclusão da análise do *status* de magnésio como rotina para avaliação desses pacientes, ou pelo menos para aqueles que não conseguem atingir as metas glicêmicas, seria útil para avaliar os riscos relativos a complicações crônicas no diabetes. Essa estratégia pode auxiliar no controle do diabetes tipo 2 e minimizar o risco de que o paciente apresente complicações graves a longo prazo.

### **Fontes de financiamento**

XXX

### **Declaração de autoria**

Certificamos que esta é uma publicação original. Este manuscrito não está em consideração ou na prensa em outro lugar.

As contribuições dos autores são as seguintes: XXX

Todos os autores leram e aprovaram a versão apresentada.

### **Conflito de interesse**

Nenhum dos autores tem quaisquer conflitos de interesse que possam influenciar de forma inadequada neste trabalho.

### **Agradecimentos**

Os autores são gratos ao diretor do XXX e a todos os participantes pela valiosa colaboração. Agradecimentos especiais a XXX pela assistência técnica com as



análises laboratoriais, e a XXX, do XXX, pelo auxílio na interpretação estatística.

## Referências

1. Topf JM, Murray PT. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4:195–206.
2. Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y. Intracellular magnésio and insulin resistance. *Magnes Res* 2004;17:126–36.
3. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:S61–78.
4. Sales CH, Pedrosa LFC. Magnésio and diabetes mellitus: their relation. *Clin Nutr* 2006;25:554–62.
5. Kao WHL, Folsom AR, Javier Nieto F, Mo J-P, Watson RL, Brancati FL. Serum and dietary magnésio and the risk for type 2 diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 1999;159:2151–9.
6. Lopez-Riadura R, Willett WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Magnésio intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care* 2004;27:134–40.
7. van Dam RM, Hu FB, Rosenberg L, Krishnan S, Palmer JR. Dietary calcium and magnésio, major food sources, and risk of type 2 diabetes in U.S. black women. *Diabetes Care* 2006;29:2238–43.
8. Villegas R, Gao YT, Dai GQ, Yang G, Cai H, Li H, et al. Dietary calcium and magnésio intakes and the risk of type 2 diabetes: the Shanghai women's health study. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1059–67.
9. Kim DJ, Xun P, Liu K, Loria C, Yokota K, Jacobs Jr DR, et al. Magnésio intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. *Diabetes Care*; 2010; doi:10.2337/dc10-0994.
10. Nanri A, Mizoue T, Noda M, Takahashi Y, Kirii K, Inoue M, et al. Magnésio intake and type II diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1244–7.
11. 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;38:1262–70.
12. Mayer-Davis EJ, Nichols M, Liese AD, Bell RA, Dabelea DM, Johansen JM, et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Dietary intake among youth

with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *J Am Diet Assoc* 2006;106:689–97.

13. Pitt S, May K, Colman P, Wraight P. Deficiencies in nutritional intake in patients admitted with diabetes-related foot complications. *Nutr Diet* 2007;64:186–91.

14. Ma J, Folsom AR, Melnick SL, Eckfeldt JH, Sharrett AR, Nabulsi AA, et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. *J Clin Epidemiol* 1995;48:927–40.

15. Pham PC, Pham PM, Pham PA, Pham SV, Pham HV, Miller JM, et al. Lower serum magnesium levels are associated with more rapid decline of renal function in patients with diabetes mellitus type 2. *Clin Nephrol* 2005;63:429–36.

16. Prabodh S, Prakash DSRS, Sudhakar G, Chowdary NVS, Desai V, Shekhar R. Status of copper and magnesium levels in diabetic nephropathy cases: a case control study from South India. *Biol Trace Elem Res*; 2010; doi:10.1007/s12011-010-8750-x.

17. Pham PC, Pham PM, Pham PT, Pham SV, Pham PA, Pham PT. The link between lower serum magnesium and kidney function in patients with diabetes mellitus type 2 deserves a closer look. *Clin Nephrol* 2009;71:375–9.

18. Lima ML, Pousada J, Barbosa C, Cruz T. Deficiência de magnésio e resistência à insulina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:959–63.

19. Paula FJA, Lanna CMM, Shuhama T, Foss MC. Effect of metabolic control on parathyroid hormone secretion in diabetic patients. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:1139–45.

20. Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e Acompanhamento do Diabetes Mellitus. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2007.

21. Sales CH, Setaro L, Rocha VS, Colli C. Magnésio plasmático e urinário: validação de métodos de análise. *Braz J Pharm Sci*. 2008;44:57.

22. Tietz NW, editor. *Clinical guide to laboratory tests*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995.

23. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Magnésio. In: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, editor. *Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*. Washington: National Academy Press; 1997. p. 190–249.

24. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Using dietary reference intakes for nutrient assessment of individuals. In: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, editor. Dietary reference intakes: applications in dietary assessment. Washington: National Academy Press; 2000. p. 45–69.
25. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1220S–8S.
26. National Research Council, Coordinating Committee on Evaluation of Food Consumption Surveys, Subcommittee on Criteria for Dietary Evaluation. Nutrient adequacy: assessment using food consumption surveys. Washington: National Academy Press; 1986.
27. Dewitte K, Dhondt A, Giri M, Stöckl D, Rottiers R, Lameire N, et al. Differences in serum ionized and total magnésio values during chronic renal failure between nondiabetic and diabetic patients. A cross-sectional study. *Diabetes Care* 2004;27:2503–5.
28. Corsonello A, Ientile R, Buemi M, Cucinotta D, Mauro VN, Macaione S, et al. Serum ionized magnésio levels in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or clinical proteinuria. *Am J Nephrol* 2000;20:187–92.
29. Sabatier M, Pont F, Arnaud MJ, Turnlund JR. A compartmental model of magnésio metabolism in healthy men based on two stable isotope tracers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285:R656–663.