Consumo de magnesio y riesgo de diabetes de tipo 2 en hombres y mujeres

López-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer, Manson JE, Hu FB.

Escuela de Salud Pública de Harvard, Boston, Massachusetts; Facultad de Medicina de Harvard y Hospital Brigham and Women's, Boston, Massachusetts, EE.UU.

CÓDIGO 1 RCM 0001-09

La diabetes de tipo 2 está en vías de convertirse en uno de los problemas prioritarios de salud pública en el siglo XXI. La prevención primaria es aún la principal estrategia para controlar esta epidemia mundial. La modificación de la dieta occidental y de los estilos de vida es eficaz para prevenir la diabetes en poblaciones de alto riesgo. La dieta occidental se caracteriza por el alto consumo de grasas saturadas y *trans*, como así también de cereales refinados, y por el bajo consumo de cereales integrales, hortalizas y fibra, lo cual resulta en una ingesta reducida de micronutrientes. Hasta el presente, pocos estudios han abordado la asociación entre los componentes micronutrientes específicos de las dietas occidentales y el riesgo que su empleo supone para el desarrollo de diabetes.

El magnesio es un componente relevante de muchos alimentos no procesados, como los cereales integrales, los frutos secos y las hortalizas de hoja verde, pero se pierde en su mayor parte durante el procesamiento de algunos alimentos. El sobreprocesamiento de los alimentos y la adopción de dietas occidentales han contribuido al consumo sustancialmente reducido de magnesio en los países industrializados durante el último siglo.

La hipomagnesemia es una característica común en quienes padecen diabetes de tipo 2. La diabetes puede inducir hipomagnesemia, pero la deficiencia de magnesio también ha sido propuesta como un factor de riesgo para la diabetes de tipo 2. El magnesio es un cofactor necesario para varias enzimas, que juega un importante papel en el metabolismo de la glucosa. Los estudios en animales han demostrado que la deficiencia de magnesio ejerce un efecto negativo sobre la señalización posreceptor de la insulina.

Algunos estudios metabólicos a corto plazo sugieren que los suplementos de magnesio ejercen un efecto beneficioso sobre la acción de la insulina y el metabolismo de la glucosa.

En análisis previos sobre factores dietarios y diabetes basados en seguimientos limitados, los autores del presente trabajo hallaron una asociación inversa entre el consumo de magnesio y el riesgo de diabetes de tipo 2. Sin embargo, en esos análisis no se controlaron totalmente otros factores de confusión y, además, estaban limitados en su potencia para evaluar la asociación en los subgrupos. Por otra parte, otros dos estudios prospectivos han evaluado específicamente esta asociación, pero sus resultados han sido contradictorios. Por lo tanto, el propósito de este análisis, con un seguimiento más prolongado y más casos nuevos, fue evaluar prospectivamente la asociación entre el consumo de magnesio y el riesgo de diabetes de tipo 2 en dos grandes cohortes de mujeres y hombres.

El Estudio sobre la Salud de las Enfermeras (*Nurses' Health Study*, NHS) fue iniciado en 1976, cuando 1.700 enfermeras registradas, de 30-55 años, completaron un cuestionario por correo sobre las características de sus antecedentes médicos y

su estilo de vida. Cada 2 años, se enviaron cuestionarios de seguimiento para actualizar la información sobre los posibles factores de riesgo e identificar los casos de diabetes recientemente diagnosticados y otras enfermedades crónicas.

El Estudio de Seguimiento sobre los Profesionales de la Salud (*Health Professionals' Follow-up Study*, HPFS) comenzó en 1986, cuando 51.529 profesionales estadounidenses de la salud, de 40-75 años, respondieron un cuestionario detallado sobre estilo de vida y antecedentes médicos. Al igual que en el NHS, esta cohorte ha sido seguida mediante cuestionarios bianuales. En ambas cohortes, la tasa de respuestas en los cuestionarios de seguimiento superó el 90%.

Se siguieron 85.060 mujeres y 42.872 hombres sin antecedentes de diabetes, enfermedad cardiovascular o cáncer al inicio (basal). El consumo de magnesio fue evaluado mediante un cuestionario sobre frecuencia alimentaria cada 2-4 años. Después de 18 años de seguimiento en las mujeres y de 12 años en los hombres, se documentaron 4.085 y 1.333 casos nuevos de diabetes de tipo 2, respectivamente.

Un vez efectuados los ajustes por edad, IMC, actividad física, antecedentes familiares de diabetes, tabaquismo, consumo de alcohol y antecedentes de hipertensión e hipercolesterolemia al inicio (basal), el riesgo relativo (RR) de diabetes de tipo 2 fue de 0,66 (IC 95%: 0,60-0,73; *P* para la tendencia <0,001) en las mujeres y de 0,67 (0,56-0,80; *P* para la tendencia <0,001) en los hombres, comparando el quintilo más alto con el más bajo del consumo total de magnesio. Los RR permanecieron significativos después de los ajustes adicionales para las variables dietarias, incluidas la carga glucémica, la grasa poliinsaturada, las grasas *trans*, la fibra de cereal y la carne procesada, en los modelos multifactoriales. La asociación inversa persistió en los análisis de subgrupos según el IMC, la actividad física y los antecedentes familiares de diabetes.

En estos dos grandes estudios prospectivos, los autores observaron una asociación inversa consistente entre el consumo de magnesio y el riesgo de diabetes de tipo 2 en hombres y mujeres. Esta asociación fue independiente de otros factores de riesgo para la diabetes de tipo 2, incluidos varios factores dietarios. Más aun, la asociación inversa con el consumo de magnesio fue consistente a través de los diferentes subgrupos definidos por los principales predictores de diabetes de tipo 2, como el IMC, la actividad física y los antecedentes familiares de diabetes.

El diseño prospectivo reduce la posibilidad de sesgos de recuerdo y de selección, y el alto índice de seguimiento reduce el sesgo debido a las pérdidas en el seguimiento. Otra ventaja es que la dieta fue evaluada varias veces durante el seguimiento, lo cual no sólo reduce el error de medición, sino que también toma en cuenta las modificaciones en las conductas alimentarias.

La asociación inversa entre el consumo de magnesio y el riesgo de diabetes se observó en todos los modelos multifactoriales, incluidos los principales factores de riesgo dietarios y no dietarios para la diabetes. Más aun, la asociación observada fue consistente dentro de los diferentes subgrupos, lo cual respalda adicionalmente la idea de que fue improbable que la confusión por estos factores explicara nuestros resultados. No obstante, en los estudios observacionales, los efectos de los confusores residuales no pueden descartarse por completo.

Además de los primeros análisis dentro del NHS y HPFS, que fueron compatibles con los resultados del presente estudio, otros dos grandes estudios prospectivos han explorado específicamente la asociación entre el consumo de magnesio y el riesgo de diabetes de tipo 2. Los autores de este trabajo comentan que los hallazgos en mujeres mayores fueron muy similares a sus propios resultados, con un RR comparando los quintilos extremos de 0,76 (IC 95%: 0,62-0,95) en un

modelo multifactorial, incluidos los cereales integrales y la fibra de cereal. En el otro estudio, realizado por Kao y cols., se halló una asociación inversa entre las concentraciones séricas de magnesio y la diabetes de tipo 2, pero no se detectó una asociación significativa entre el magnesio dietario y la posterior incidencia de diabetes.

A diferencia del presente estudio, los otros dos estudios emplearon solo evaluaciones dietarias basales simples. Varios estudios experimentales sugieren un papel protector del consumo de magnesio contra la diabetes. Mediante un modelo de ratas con diabetes de tipo 2 espontánea, otros autores demostraron una reducción significativa en la incidencia de diabetes después de 7 semanas de alimentación con dietas ricas en magnesio. En los seres humanos, algunos, pero no todos los estudios experimentales han mostrado beneficios de los suplementos de magnesio sobre el metabolismo de la glucosa y/o la sensibilidad a la insulina.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar el efecto del magnesio intracelular o plasmático sobre la patogenia de la diabetes, incluidos la secreción, el acoplamiento y la acción de la insulina. El magnesio intracelular es un cofactor crítico para varias enzimas en el metabolismo de los carbohidratos, especialmente aquellas involucradas en las reacciones de fosforilación, como la tirosinquinasa.

En modelos animales, la hipomagnesemia inducida por el bajo consumo de magnesio dispara una resistencia a la insulina grave, que se observó es parcialmente dependiente de la deficiencia de actividad de la tirosinquinasa sobre la vía posreceptor de la insulina en las células musculares. En las personas sanas, un estudio sobre dieta a corto plazo con bajo contenido de magnesio, que empleó un modelo animal, mostró que dicha dieta reducía el magnesio sérico e intracelular y producía resistencia a la insulina. En concordancia con el efecto del magnesio sobre la resistencia a la insulina, otros autores hallaron una asociación inversa entre el consumo de magnesio y la glucemia en ayunas, un buen marcador de la resistencia a la insulina, en una muestra transversal del NHS.

El mayor consumo de magnesio probablemente sea más beneficioso en Individuos con cierto grado de deficiencia de magnesio. Sin embargo, no existe una prueba generalmente aceptada para el estatus del magnesio. Asimismo, los análisis de subgrupos realizados en el presente trabajo sugieren que el consumo aumentado de magnesio probablemente sea beneficioso para todos los grupos, independientemente de su IMC, grados de actividad física y estatus hipertensivo. En conclusión, estas dos grandes cohortes prospectivas proporcionan una evidencia fuerte y consistente para respaldar una asociación inversa entre el consumo de magnesio y el riesgo de diabetes.

El efecto de la suplementación con magnesio en poblaciones generales o de alto riesgo requiere investigación adicional, idealmente en estudios clínicos aleatorizados. No obstante, este estudio respalda la recomendación dietaria para aumentar el consumo de las principales fuentes alimentarias de magnesio, como los cereales integrales, los frutos secos y las hortalizas de hoja verde.

Diabetes Care 2004; 27 (1):134-140