

Influência da hipomagnesemia sobre a homeostase do ferro e estresse oxidativo no diabetes mellitus tipo 2

Influence of hypomagnesemia on iron homeostasis and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus

ABSTRACT

Objective: This review aims to bring updated information about the influence of magnesium deficiency on iron homeostasis and oxidative stress in type 2 diabetics. **Data source:** A bibliographic search was conducted in the databases Bireme, SciELO, Science Direct, PubMed and Portal.periodicos.Capes using the following descriptors: “diabetes mellitus”, “magnesium”, “iron”, “oxidative stress” and “malondialdehyde”. Fifty articles related to this literature were selected. **Data synthesis:** Several studies have shown the influence of hypomagnesemia on oxidative stress in type 2 diabetics. Deficiency of this mineral seems to be related to the induction of hemolysis, which favors the release of iron with overload of this mineral in the body, allowing an increase of the hydroxyl radical through the Fenton reaction and, consequently, oxidative stress. The increase in free iron contributes significantly to the manifestation of lipid peroxidation, which triggers a sequence of lesions in the cell with loss of selectivity in ion exchange and release of the contents of organelles, such as the hydrolytic enzymes of lysosomes, and the formation of cytotoxic products, such as malondialdehyde. **Conclusions:** There is scientific evidence that magnesium deficiency alters iron compartmentalization in the body; however, new studies are needed to bring information that would enable the biochemical understanding of the importance of the balance of magnesium and iron concentrations in protecting against the oxidative stress present in type 2 diabetes.

Keywords: Diabetes mellitus type 2. Magnesium. Iron. Oxidative stress.

RESUMO

Objetivo: Esta revisão visa trazer informações atualizadas sobre a influência da deficiência de magnésio na homeostase do ferro e estresse oxidativo em diabéticos tipo 2. **Fonte de dados:** O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Bireme, Scielo, Science Direct, periódicos Capes e Pubmed com os seguintes descritores: “diabetes mellitus”, “magnésio”, “ferro”, “estresse oxidativo” e “malondialdeído”. Foram selecionados 50 artigos entre os relacionados por essa pesquisa bibliográfica. **Síntese dos dados:** Diversos estudos têm mostrado a influência da hipomagnesemia sobre o estresse oxidativo em diabéticos tipo 2, sendo que a deficiência desse mineral parece estar relacionada à indução da hemólise dos eritrócitos, que favorece a liberação do ferro com sobrecarga desse mineral no organismo, o que possibilita aumento do radical hidroxila por meio da reação de Fenton e, conseqüentemente, o estresse oxidativo. O aumento de ferro livre contribui de forma relevante para a manifestação da peroxidação lipídica, que desencadeia seqüência de lesões na célula, com perda da seletividade na troca iônica e liberação do conteúdo de organelas, como as enzimas hidrolíticas dos lisossomos e a formação de produtos citotóxicos, como o malondialdeído. **Conclusões:** Há evidências científicas de que a deficiência de magnésio altera a compartimentalização do ferro no organismo, entretanto a realização de novos estudos é necessária para trazer informações que permitam o entendimento bioquímico da importância do equilíbrio das concentrações de magnésio e ferro na proteção contra o estresse oxidativo presente no diabetes tipo 2.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2. Magnésio. Ferro. Estresse oxidativo.

Fabiane Araújo Sampaio¹, Kyria Jayanne Clímaco Cruz¹, Ana Raquel Soares de Oliveira¹, Dilina do Nascimento Marreiro^{1*}

¹Laboratório de Nutrição Experimental, Departamento de Nutrição, Universidade Federal do Piauí - UFPI, Teresina-PI, Brasil

***Dados para correspondência:**
Dilina do Nascimento Marreiro
Laboratório de Nutrição Experimental, Departamento de Nutrição, Universidade Federal do Piauí - UFPI, Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bairro Ininga, CEP 64049-550, Teresina - Piauí, Brasil
E-mail: dilina.marreiro@gmail.com

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 é uma doença crônica não transmissível caracterizada pela presença de resistência à insulina, associada à deficiência relativa na secreção desse hormônio em resposta à glicose.¹ Na patogênese do diabetes mellitus, ocorre injúria oxidativa de várias biomoléculas e a presença de processo inflamatório, as quais induzem a liberação de espécies reativas de oxigênio, com aumento da carga oxidativa.²

Alguns estudos mostram que a hiperglicemia crônica parece ser um fator relevante para a geração de espécies reativas de oxigênio e peroxidação lipídica em pacientes diabéticos tipo 2.³ O estresse oxidativo também pode ocorrer em função de alterações nas concentrações plasmáticas e intracelulares de alguns minerais, como o magnésio e o ferro.⁴ O magnésio é o segundo cátion mais abundante no meio intracelular, sendo utilizado como cofator de mais de 300 reações enzimáticas, inclusive aquelas que produzem ou utilizam o complexo polifosfato Mg-ATP.

Nesse sentido, ressalta-se que diversos estudos têm evidenciado a existência de deficiência de magnésio em pacientes diabéticos tipo 2.^{5,6} Entretanto, as bases fisiopatológicas envolvidas nesse processo ainda não foram totalmente elucidadas. Nessa perspectiva, alguns mecanismos têm sido propostos para esclarecer a relação entre a hipomagnesemia e o estresse oxidativo em pacientes diabéticos tipo 2. A deficiência de magnésio parece estar envolvida com a indução da hemólise dos eritrócitos, contribuindo para a liberação do ferro que, por sua vez, em excesso acentua a produção de espécies reativas de oxigênio e a síntese de marcadores inflamatórios.^{7,8}

O ferro é um mineral vital para a homeostase celular e sua atividade está associada às características químicas e ao seu estado de oxidação, participando das reações de Fenton e Haber-Weiss. Elevada concentração de ferro favorece a produção de radicais livres que promovem danos ao DNA e reagem com ácidos graxos insaturados, induzindo a peroxidação lipídica.⁹ Além disso, estudos têm relatado a participação do ferro em doenças crônicas não transmissíveis como obesidade e diabetes mellitus tipo 2.¹⁰⁻¹²

Diante da complexidade das características clínicas e metabólicas do diabetes, bem como da escassez de dados sobre o metabolismo de minerais como o magnésio e o ferro em pacientes diabéticos tipo 2, o objetivo desta revisão foi buscar informações atualizadas sobre a influência da deficiência de magnésio na homeostase do ferro e no estresse oxidativo em diabéticos tipo 2.

MÉTODOS

Esta revisão apresenta função, metabolismo e distribuição do magnésio e a influência da hipomagnesemia na manifestação do estresse oxidativo e na sobrecarga de ferro em pacientes diabéticos tipo 2. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Bireme, Scielo, Science Direct, periódicos Capes e Pubmed considerando os seguintes critérios de inclusão: 1) Estudos que investigaram aspectos relacionados à função, metabolismo e distribuição do magnésio; 2) Estudos que avaliaram a influência da hipomagnesemia na manifestação do estresse oxidativo e na sobrecarga de ferro em pacientes diabéticos tipo 2. Os artigos foram selecionados quanto à originalidade e relevância, considerando-se o rigor e a adequação do delineamento experimental e o número amostral. Trabalhos clássicos e recentes foram preferencialmente utilizados.

A busca de fontes bibliográficas foi realizada nos idiomas inglês, português e espanhol, com os seguintes descritores: “diabetes mellitus”, “magnésio”, “ferro”, “estresse oxidativo” e “malondialdeído”. Assim, foram selecionados 50 artigos, um capítulo de livro e um consenso sobre as recomendações nutricionais do magnésio que se relacionavam com esta pesquisa bibliográfica.

MAGNÉSIO: FUNÇÃO, METABOLISMO E DISTRIBUIÇÃO

O magnésio é o quarto cátion mais abundante no organismo e o segundo predominante no meio intracelular. Esse íon é importante regulador nos processos celulares, participando como cofator enzimático de mais de 300 reações metabólicas essenciais.¹³

Em reações enzimáticas, o magnésio atua como cofator da enzima ATPase, contribuindo para a produção de adenosina trifosfato (ATP) e na ligação desse substrato ao grupamento

fosfato de ATP para formar o complexo MgATP. Esse mineral desempenha papel importante nas funções celulares, inclusive a síntese de proteínas e DNA, metabolismo da glicose e lipídeos, da excitabilidade neuromuscular, na termogênese e manutenção do sistema imune e hormonal.¹⁴

Um adulto saudável contém aproximadamente 25 g de magnésio, distribuído em compartimentos corporais como ossos, músculos, tecidos moles e líquidos extracelulares.¹² Cerca de 60% do magnésio está presente no osso, enquanto que aproximadamente 20% está presente no músculo esquelético, 19%, em tecidos moles e apenas 1% está na matriz de fluidos extracelulares.¹⁴

A homeostase do magnésio depende do consumo dietético, eficiência de sua absorção intestinal e excreção renal. Em adultos saudáveis, a absorção desse mineral acontece ao longo do trato gastrointestinal, especialmente no íleo e cólon, onde apenas 30% a 50% da quantidade ingerida é absorvida.¹⁵

Existem dois mecanismos, paracelular e transcelular, responsáveis pela absorção do magnésio: o primeiro ocorre por meio de transporte passivo, por difusão simples no enterócito, quando a ingestão do mineral está elevada; o segundo ocorre por transporte ativo por meio de transportadores de magnésio pertencentes à família denominada receptor de potencial transitório do tipo melastatina (TRPM 6 e 7), localizados no intestino e nos rins e regulados pelo magnésio intracelular, em situação de baixa ingestão desse nutriente. Após absorção intestinal, o magnésio é transportado ou permanece armazenado em alguns tecidos, como o ósseo, e o restante é eliminado nas fezes.¹⁴

A absorção do magnésio pode ser influenciada pela presença de componentes inibidores e/ou promotores na dieta e por doenças que possam alterar seu metabolismo, como aldosteronismo, alcoolismo, desnutrição energético-proteica, diabetes mellitus, entre outras. Sobre os inibidores da absorção do magnésio, as fibras dietéticas, fitatos, oxalatos, fosfatos, potássio, zinco e proteínas são os mais relevantes. Quanto aos promotores da absorção, destacam-se a lactose e os carboidratos.¹⁵

O rim é responsável pela filtração e reabsorção de aproximadamente 95% a 97% do magnésio, sendo sua excreção reduzida quando a ingestão oral

está diminuída.¹⁶ Em situações de teor dietético de magnésio elevado, pequenas quantidades desse mineral são reabsorvidas no túbulo proximal por mecanismo paracelular passivo, totalizando 10% a 25%. Cerca de 70% da reabsorção desse nutriente ocorre na parte ascendente da alça de Henle por mecanismo de transporte paracelular promovido por gradiente lúmen-positivo gerado pelo cotransportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$. No túbulo distal, 10% do magnésio ainda é reabsorvido via mecanismo transcelular, envolvendo um canal seletivo do íon, dependente do gradiente luminal de sódio, mediado pela $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$.¹⁶

Existem vários fatores que podem estimular ou inibir a excreção de magnésio. O uso de diuréticos, hormônios tireoidianos e aldosterona, bem como o consumo de cafeína e dietas com elevada quantidade de cálcio e sódio também podem acentuar a eliminação de magnésio por interferência no seu transporte em locais de reabsorção. Por outro lado, hormônios como insulina, glucagon, paratormônio, calcitonina, hormônio antidiurético e dietas restritas em magnésio podem diminuir a sua excreção.¹⁵

A avaliação do estado nutricional relativo ao magnésio envolve o estudo do magnésio plasmático, eritrocitário, urinário, dietético e de outros compartimentos não frequentemente analisados devido a algumas limitações. O magnésio plasmático, apesar de bastante utilizado, não reflete o conteúdo total desse mineral, pois mantém as concentrações de magnésio constantes por um longo período de tempo, mesmo com redução na ingestão do mineral. O organismo possui um mecanismo homeostático que reduz a sua excreção e libera suas reservas, contidas no osso, em situação de deficiência.¹³

Os valores de referência de magnésio no plasma ainda mostram variações na literatura, sendo que as concentrações desse mineral mais utilizadas estão entre 0,75 e 1,05 mmol/L (1,8-2,6 mg/dL), embora ainda exista recomendação para o limite inferior de magnésio de 0,85 mmol/L.¹³ Cerca de 60% a 65% do mineral nesse compartimento sanguíneo estão na sua forma livre, 33% a 34% ligados a proteínas (albumina, globulinas) e 5% a 10% complexado em fosfatos, citratos e outros componentes. A manutenção dessas concentrações depende da absorção intestinal, da excreção renal, do equilíbrio eletrolítico e da regulação hormonal.¹⁶

A concentração eritrocitária de magnésio é três vezes maior em relação ao plasma e apresenta vida média de 120 dias em indivíduos saudáveis.¹⁶ Segundo Gibson (2004)¹⁷, a concentração de magnésio eritrocitário é de aproximadamente 2,5 mmol/L (6,1 mg/dL), podendo variar com a idade e envelhecimento celular dos indivíduos, existindo em menor quantidade nas células mais velhas.

Quanto ao marcador urinário, a mesma quantidade de magnésio ingerida é eliminada, sendo aproximadamente 3 a 4 mmol/d do nutriente perdidos diariamente. A urina é considerada um bom indicador para alterações recentes do estado nutricional relativo ao magnésio dietético, pois em casos de depleção e estoque, a excreção do mineral é reduzida por mecanismos de reabsorção renal para a manutenção de sua homeostase no organismo.¹⁷

O Institute of Medicine propôs valores de referência para o consumo desse mineral, sendo a recomendação diária de magnésio de 400 a 420 mg/d e de 300 a 320 mg/d para adultos do sexo masculino e feminino, respectivamente.¹⁸ Grande parte da produção de magnésio vem do reino vegetal, embora frutos do mar também tenham quantidades relevantes desse mineral. Os vegetais verdes-escuros, castanhas, amêndoas, sementes e legumes, farinha de soja e tofu, assim como alguns alimentos integrais e frutas, como o abacate e o damasco seco são boas fontes de magnésio.¹⁵

INSULINA E HOMEOSTASE DO MAGNÉSIO

Alguns estudos mostram a participação da insulina na regulação da homeostase do magnésio, sendo que esse hormônio influencia em nível de membrana as trocas desse mineral entre os compartimentos extra e intracelulares, modulando a concentração do magnésio. Esse nutriente, por sua vez, regula a síntese e ação periférica da insulina, além de ser considerado um fator determinante no metabolismo da glicose.¹⁹

Segundo Barbagallo e Dominguez (2007)²⁰, a insulina estimula o transporte do magnésio extracelular para o meio intracelular, por induzir o antitransportador Na^+/H^+ , atuando diretamente na via do diacilglicerol-proteína quinase C ou inibindo a atividade da Ca^{2+} -ATPase, os quais favorecem o acúmulo do conteúdo de magnésio intracelular. Outros sistemas produtores de energia dependentes

de ATP também estão envolvidos em mecanismos onde a insulina participa regulando a concentração eritrocitária de magnésio.

O antitransportador Na^+/H^+ promove acúmulo de íons Na^+ no meio intracelular, favorecendo a absorção intestinal e reabsorção renal do magnésio. A inibição da atividade da bomba Ca^{2+} -ATPase reduz a concentração extracelular de cálcio, o que estimula o cotransportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ e o canal de potássio da medula externa renal (ROMK), contribuindo para reabsorção do magnésio na alça de Henle e no túbulo contorcido distal.²¹

Por outro lado, o magnésio extracelular parece inibir de forma competitiva a secreção de insulina iniciada pelo influxo de cálcio iônico, o que explica a relação inversa entre as concentrações do mineral e a insulina sérica. Após a secreção, a insulina liga-se ao seu receptor, ativando o receptor de tirosina quinase que se autofosforila, desencadeando a cascata de transdução na sinalização desse hormônio. Todas as reações participantes desse processo envolvem a utilização e transferência de ATP, sendo dependentes de magnésio.²² Além disso, algumas proteínas quinases e fosfatases envolvidas na resistência à insulina também são dependentes de magnésio.¹⁵

Estudo realizado por Dasgupta et al. (2012)²³ mostrou a presença de hipomagnesemia em 11% dos pacientes diabéticos tipo 2 avaliados, bem como revelou que a deficiência desse mineral está associada com descontrole glicêmico e com a manifestação de complicações diabéticas, como retinopatia e nefropatia.

Nessa perspectiva, Hruby et al. (2014)¹⁹ avaliaram a relação entre a ingestão dietética de magnésio e o risco de descontrole metabólico em indivíduos saudáveis e verificaram que o teor elevado desse mineral na dieta foi associado com valores reduzidos de insulina de jejum, índice de resistência à insulina HOMA-IR e teste oral de tolerância à glicose. Além disso, os autores demonstraram que a ingestão elevada de magnésio inibe a progressão de pré-diabetes para diabetes.

DIABETES MELLITUS TIPO 2, ESTRESSE OXIDATIVO E HIPOMAGNESEMIA

O diabetes mellitus é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da capacidade de esse hormônio exercer adequadamente

suas funções. Essa doença caracteriza-se por um estado crônico de hiperglicemia e, frequentemente, é acompanhada por alterações no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas devidas à ação deficiente da insulina em tecidos-alvo¹.

Nos dias atuais, o interesse dos pesquisadores pelas repercussões bioquímicas e metabólicas causadas pelo estado de hiperglicemia crônica no diabetes tem crescido. Algumas pesquisas mostram produção excessiva de espécies reativas de oxigênio, que pode ser resultante do descontrole glicêmico. No estudo de Shams et al. (2011)³ foi verificado que a hiperglicemia crônica aumenta as concentrações de peróxido de hidrogênio e malondialdeído em pacientes diabéticos tipo 2. Os autores também observaram alterações no perfil lipídico e nos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios.

Os principais mecanismos propostos para explicar a relação entre a hiperglicemia crônica e a produção acentuada de espécies reativas de oxigênio no diabetes mellitus estão envolvidos com a elevação do fluxo da via de polióis, ativação da proteína quinase C (PKC), formação excessiva de produtos de glicação não enzimática (AGEs) a partir da auto-oxidação da glicose e superprodução de radicais livres na cadeia transportadora de elétrons.²⁴

A hiperglicemia aumenta o fluxo da via dos polióis por meio da ativação da enzima aldose redutase, que converte glicose em sorbitol. Essa reação é dependente do NADPH, cofator da enzima glutatona redutase, o que diminui significativamente a glutatona reduzida (GSH), a qual em situações de deficiência favorece a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio. Por outro lado, o sorbitol é convertido em frutose, o que aumenta a relação NADH: NAD⁺, induzindo a síntese de diacilglicerol (DAG), principal ativador da PKC. Essa última é capaz de elevar a atividade da enzima NADPH-oxidase, que catalisa a formação do radical superóxido.²⁵

Outro mecanismo envolvido na produção de radicais livres no diabetes mellitus é a elevada formação de produtos avançados de glicação não enzimática e seus receptores. A hiperglicemia crônica favorece a auto-oxidação da glicose, sendo que os açúcares oxidados reagem com componentes lipoproteicos e receptores da membrana, estimulando a formação de ânions superóxidos e peróxidos de hidrogênio.²⁶ Além disso, o excesso de glicose circulante aumenta

a transferência de elétrons durante a respiração oxidativa na mitocôndria (cadeia transportadora de elétrons), gerando excesso de radicais livres.²⁶

Segundo Mantel et al. (2011)²⁷, o aumento de espécies reativas de oxigênio mitocondrial em diabéticos favorece danos ao DNA, proteínas e lipídeos das membranas mitocondriais, o que reduz a permeabilidade, contribuindo para liberação de proteínas estimulantes à apoptose celular, tais como a citocromo c. Além disso, excesso de radicais livres na cadeia transportadora de elétrons tem sido proposto como segundo mensageiro para a ativação de marcadores inflamatórios (TNF- α e IL-1).

A presença da hiperglicemia crônica também potencializa o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio por favorecer a reação entre o ânion superóxido e o óxido nítrico, presente na musculatura lisa das células, levando à síntese do peroxinitrito, molécula reativa que contribui para alterações endoteliais.²⁸ A disfunção endotelial ocorre na mesma proporção que aumenta a concentração plasmática de glicose.²⁹

Segundo Park et al. (2009)²⁸, o estresse oxidativo crônico é particularmente danoso às células β , uma vez que as ilhotas de Langherans do pâncreas estão entre os tecidos que possuem menor concentração de enzimas antioxidantes. Além disso, o excesso de radicais livres dificulta a secreção e/ou ação da insulina e diminui a expressão gênica das células β -pancreáticas. Nesse sentido, a resistência à insulina está associada com aumento do perfil lipídico e glicose sanguínea, moléculas suscetíveis ao ataque de espécies reativas de oxigênio, favorecendo o dano oxidativo a essas proteínas.³⁰

A deficiência de magnésio é frequente em pacientes diabéticos tipo 2, como mostra a Tabela 1. Sobre a relação entre hipomagnesemia e diabetes, a literatura mostra que o estado diabético interfere na manutenção da concentração do magnésio corporal e que a deficiência do mineral, por sua vez, desencadeia alterações no controle metabólico da doença.²⁴

Pesquisas recentes apontam que concentrações reduzidas de magnésio no organismo comprometem a integridade e a função das membranas celulares, o que favorece excesso de produção de radicais livres. Nesse sentido, a deficiência de magnésio pode ser considerada fator relevante no estresse oxidativo em diabéticos tipo 2.^{3,24}

Tabela 1. Estudos que avaliaram a presença de deficiência de magnésio em pacientes diabéticos.

Autor(es)	Amostra	Desenho experimental	Resultados
Wälti et al. ⁶	109 pacientes diabéticos e 156 não diabéticos	✓ Determinação de Mg plasmático (espectrofotometria de absorção atômica)	✓ Menores concentração plasmática de Mg em diabéticos ✓ Alta prevalência de deficiência de Mg em diabéticos
Lima et al. ³¹	19 mulheres e 8 homens com diabetes mellitus tipo 2	✓ Determinação de Mg sérico, intracelular (espectrofotometria de absorção atômica) e urinário (método colorimétrico) ✓ Glicemia de jejum, HbA1, insulina e resistência à insulina	✓ 75% dos pacientes estavam com hipomagnesemia e 30,8%, com déficit intracelular ✓ Correlação inversa entre Mg intralinfocitário e HbA1 ✓ Tendência à correlação negativa entre Mg intracelular e HOMA r
Corica et al. ³²	290 pacientes diabéticos tipo 2	✓ Determinação de Mg sérico ionizado ✓ IMC, circunferência da cintura, pressão arterial, glicemia de jejum, HbA1, HDL colesterol, triglicerídeos e excreção de albumina urinária de 24 h	✓ Mg sérico foi significativamente menor em pacientes com HDL baixo; triglicerídeos, circunferência da cintura e pressão arterial elevados ✓ Indivíduos com microalbuminúria e proteinúria clínica e pacientes com níveis de HbA1 maiores que 7% apresentaram menor concentração sérica de Mg
Lima et al. ³³	72 pacientes com Síndrome Metabólica	✓ Determinação de Mg sérico, intracelular (espectrofotometria de absorção atômica) ✓ IMC, circunferência da cintura, pressão arterial, glicemia de jejum, colesterol total, HDL, triglicerídeos, LDL, ácido úrico, TGO, TGP, γ -GT e resistência à insulina	✓ Concentração sérica e intracelular de Mg significativamente menor nos pacientes com SM ✓ Correlação inversa entre Mg intracelular e IMC e resistência à insulina e correlação positiva com HDL ✓ Menor concentração de Mg sérico e intracelular em pacientes com excesso de peso, resistência à insulina ou esteatose hepática
Ghasemi et al. ³⁴	89 homens idosos e 48 mulheres idosas com SM	✓ Determinação de Mg sérico (espectrofotometria de absorção atômica) ✓ IMC, circunferência da cintura, pressão arterial, glicose plasmática, colesterol total, triglicerídeos, HDL	✓ Correlação negativa entre Mg sérico e glicemia de jejum ✓ Indivíduos com SM, diabetes e hiperglicemia apresentaram menor concentração sérica de Mg
Sales et al. ³⁵	51 pacientes diabéticos tipo 2	✓ Consumo de Mg ✓ Determinação de Mg plasmático, eritrocitário e urinário (espectrofotometria de absorção atômica) ✓ IMC, circunferência da cintura, pressão arterial, albumina urinária, proteína urinária, creatinina sérica e urinária, glicemia de jejum e pós-prandial, HbA1	✓ Baixo consumo de Mg ✓ 47% apresentaram baixa concentração plasmática e urinária de Mg ✓ Indivíduos com glicemia de jejum > 6,11 mmol/L apresentaram menor concentração plasmática e eritrocitária de Mg ✓ Pacientes com deficiência de Mg plasmático tinham maior nível de HbA1

Mg: Magnésio; HbA1: Hemoglobina glicada; HOMA r: Homeostasis Model Assessment; IMC: Índice de Massa Corpórea; HDL: High Density Lipoproteins; LDL: Low Density Lipoproteins; SM: Síndrome Metabólica; TGO: Transaminase Glutâmico-Oxalacética; TGP: Transaminase Glutâmico-Pirúvica; γ -GT: Gamma-Glutamyl Transferase.

Existem algumas rotas metabólicas envolvidas na produção excessiva de radicais livres na presença da deficiência de magnésio (Figura 1). Esse mineral participa como cofator enzimático de reações que envolvem a sinalização de insulina e o transporte da glicose, assim, alterações na concentração desse íon pode reduzir a utilização da glicose celular e a resistência periférica à insulina, o que favorece a hiperinsulinemia e a hiperglicemia – essa última participa diretamente do estresse oxidativo em diabéticos tipo 2.³⁶

Aliado a esse aspecto, a deficiência de magnésio parece aumentar a sensibilidade celular ao ataque de espécies reativas de oxigênio, bem como favorecer a produção de radicais livres³⁷. Além disso, a hipomagnesemia está relacionada com a redução de enzimas antioxidantes, glutatona peroxidase e superóxido dismutase e com o aumento de marcadores de peroxidação lipídica como o malondialdeído.²¹

Outro mecanismo que justifica a participação da hipomagnesemia na manifestação do estresse oxidativo é o aumento da concentração de cálcio iônico intracelular que, por sua vez, contribui na produção excessiva de ácido úrico e radical hidroxila (OH). Esse último reage com o óxido nítrico (ON), que também está elevado, formando peroxidonitrito (ONOO⁻). Além disso, com a infiltração de

neutrófilos na célula afetada pela deficiência de magnésio, a NADPH oxidase mantém-se ativa, produzindo superóxido (O₂⁻). Esses eventos levam a perturbações na estabilidade das membranas, o que facilita dano tecidual, podendo ocorrer apoptose celular.³⁸

No estudo de Guerrero-Romero e Rodriguez-Morán (2006)³⁹ foi verificado em indivíduos com síndrome metabólica e hipomagnesemia maior risco (*odds ratio*: 2,1) de desenvolverem estresse oxidativo quando comparados com aqueles sem hipomagnesemia. Sobre esse aspecto, os pesquisadores Sales et al., (2011)³⁵ observaram que a hiperglicemia crônica presente em pacientes diabéticos tipo 2 era influenciada por concentrações plasmáticas de magnésio reduzidas.

Freedman et al. (1992)⁴⁰ demonstraram em ratos que a deficiência de magnésio eritrocitário tornava as células mais suscetíveis a danos por radicais livres. Enquanto a pesquisa de Ankush et al. (2009)⁴¹ analisa a relação entre a deficiência de magnésio e o estresse oxidativo em diabéticos tipo 2. Os autores verificaram correlação negativa entre as concentrações de malondialdeído e magnésio no plasma de diabéticos. Além disso, foi encontrada baixa atividade de enzimas antioxidantes, glutatona peroxidase e superóxido dismutase, favorecendo

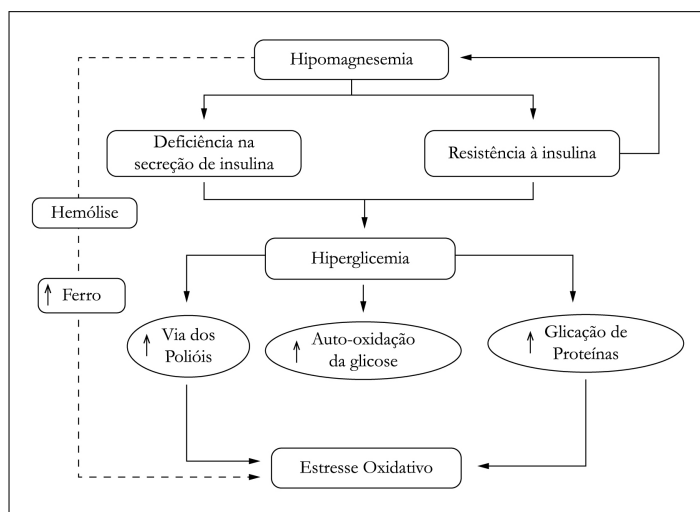


Figura 1. Hipomagnesemia e estresse oxidativo. A hipomagnesemia reduz a secreção e a ação da insulina, favorecendo a hiperglicemia crônica; essa, por sua vez, participa de rotas metabólicas, como via dos polióis, auto-oxidação da glicose e glicação de proteínas, o que contribui para o desenvolvimento do estresse oxidativo. Além disso, a deficiência de magnésio diminui a fluidez das membranas celulares, o que favorece a hemólise, com consequente sobrecarga de ferro e aumento da produção de radicais livres.

o acúmulo de radicais livres e o aumento da peroxidação lipídica nesses indivíduos.

Ainda sobre os mecanismos envolvidos na influência da hipomagnesemia na manifestação do estresse oxidativo em indivíduos diabéticos tipo 2, alguns autores têm sugerido que a deficiência de magnésio predispõe a sobrecarga de ferro no organismo, que possibilita aumento do radical hidroxila por meio da reação de Fenton, favorecendo a produção excessiva de radicais livres nesses pacientes.^{7,8}

É reconhecido que a hipomagnesemia torna as membranas celulares mais fluídas, o que favorece as alterações celulares presentes na deficiência desse nutriente. Sobre essa hipótese, foi demonstrado por meio de algumas pesquisas que a deficiência de magnésio está associada ao aumento do conteúdo de ferro no plasma, fígado, baço, coração e rins.^{7,42}

A sobrecarga de ferro parece ser resultante do comprometimento no carreamento de íons de magnésio nas células eritrocitárias. A alteração no transporte de magnésio na membrana das hemácias deve-se ao fato de que na deficiência desse mineral ocorre indução de seu efluxo para o meio extracelular, o que, por sua vez, provoca alterações nas membranas eritrocitárias, contribuindo para a hemólise e consequente liberação de ferro.²²

Aliado a esse aspecto, a redução na atividade da enzima glutathione redutase em situações de deficiência de magnésio também favorece a hemólise eritrocitária com oxidação da hemoglobina e liberação de ferro⁷. Esse dado foi confirmado no estudo de Sanchez-Morito et al. (2000)⁷, que identificou em ratos deficientes em magnésio concentrações plasmáticas elevadas de ferro, o que, segundo os autores, parece ser consequência do processo de hemólise e da maior absorção intestinal de ferro.

O acúmulo de ferro em decorrência da deficiência de magnésio contribui de forma relevante para a manifestação da peroxidação lipídica, pois o desequilíbrio da relação entre Fe^{3+}/Fe^{2+} possibilita a iniciação desse processo⁴. Outro aspecto importante é o fato de que os íons ferro agem como catalisadores da conversão de hidroperóxidos lipídicos (LOOH) em radicais alcoxila (LO) e peroxila (LOO), que por serem potencialmente reativos iniciam uma cadeia de reações que acentua a formação de radicais livres.⁴²

Nessa perspectiva, estudos têm demonstrado que a suplementação com magnésio impede a destruição de eritrócitos e hemoglobina, contribuindo para redução da hemólise, o que favorece a homeostase, controlando o estresse oxidativo.^{43,44} Por outro lado, é importante destacar que o desequilíbrio entre as concentrações do magnésio e ferro no organismo contribui para o estresse oxidante, seguido de peroxidação lipídica. Alguns estudos têm identificado correlação negativa entre concentrações de magnésio sérico, descontrole metabólico e marcadores do estresse oxidativo.^{3,39} A Tabela 2 mostra estudos que avaliaram parâmetros bioquímicos do ferro em pacientes diabéticos.

A peroxidação lipídica desencadeia uma sequência de lesões na célula. Consequentemente, ocorre perda da seletividade na troca iônica e liberação do conteúdo de organelas, como as enzimas hidrolíticas dos lisossomos, e a formação de produtos citotóxicos, como o malondialdeído.⁴⁷

O malondialdeído plasmático é considerado um importante biomarcador para avaliação do dano oxidativo celular e da lipoperoxidação de membranas em doenças crônicas. Esse marcador é produto secundário da peroxidação lipídica, derivado da β -ruptura de endociclicização de ácidos graxos poliinsaturados com mais de duas duplas ligações, tais como ácido linoleico, araquidônico e docosaenoico, e possui ação citotóxica e genotóxica.⁹ Vale ressaltar que estudos evidenciam tanto deficiência de magnésio quanto elevadas concentrações de malondialdeído e de parâmetros glicêmicos em pacientes diabéticos tipo 2, quando comparados com indivíduos saudáveis.^{3,48}

Um ponto importante a ser destacado diz respeito à influência do magnésio na manifestação da inflamação. A literatura tem demonstrado que, em situações de hipomagnesemia, ocorre aumento da inflamação por meio da ativação redox sensível do fator de transcrição nuclear kappa B, que induz a produção de citocinas, fatores de crescimento, moléculas de adesão e enzimas envolvidas na resposta inflamatória.⁴⁹ Sobre esse aspecto, vale ressaltar a associação inversa entre a ingestão de magnésio e as concentrações de proteína C-reativa, um marcador de inflamação sistêmica e fator de risco para doenças cardiovasculares relatado em diversos estudos em humanos.^{47,50}

Nesse sentido, Kim et al. (2010)⁵¹ encontraram associação inversa entre a ingestão e concentrações

Tabela 2. Estudos que avaliaram parâmetros bioquímicos do ferro em pacientes diabéticos.

Autor(es)	Amostra	Desenho experimental	Resultados
Garcíacaballero et al. ¹⁰	53 pacientes diabéticos e 78 não diabéticos	✓ Colesterol total, ferro sérico, transaminases (AST e ALT), γ -GT e ALP	✓ Houve alterações no metabolismo do ferro em 26% dos diabéticos ✓ As transaminases se mantiveram elevadas em diabéticos com IMC > 35 kg/m ² ✓ A γ -GT esteve elevada em 44% dos diabéticos, enquanto que a ALP aumentou em 35% dos pacientes diabéticos em comparação com 10% dos pacientes não diabéticos
Gupta et al. ¹¹	Quatro grupos compostos (A: 41 controles; B: 50 obesos; C: 51 diabéticos não obesos; 55 diabéticos obesos)	✓ Ferritina sérica e proteína C-reativa ✓ Circunferência da cintura e IMC	✓ As reservas de ferro foram aumentadas na obesidade e no diabetes
Altunoglu et al. ¹²	206 obesos diabéticos e 45 controles	✓ Hemoglobina, ferro sérico, capacidade de ligação de ferro, ferritina, proteína C-reativa, glicemia de jejum, insulina sérica, HOMA-ir, HbA1c e perfil lipídico ✓ IMC, circunferência da cintura e pressão arterial	✓ O IMC elevado e a resistência à insulina foram associados com as concentrações reduzidas de ferro sérico e de hemoglobina nos participantes avaliados
Fernandez-Cao et al. ⁴⁵	1.073 indivíduos saudáveis com risco de doenças cardiovasculares foram avaliados por 8 anos, sendo diagnosticados 131 diabéticos	✓ Avaliação da alimentação por meio do QFA ✓ IMC, circunferência da cintura, pressão arterial, glicemia de jejum, colesterol total, HDL, triglicérides e LDL	✓ A ingestão de ferro heme elevada foi associada positivamente com a incidência de diabetes mellitus tipo 2 com alto risco cardiovascular
Kundu et al. ⁴⁶	30 controles saudáveis e 30 pacientes diabéticos tipo 2	✓ Ferro e ferritina sérica, HbA1c, glicemia de jejum, glicemia pós-prandial, MDA, ureia, creatinina sérica	✓ As concentrações séricas de ferro, ferritina, HbA1c e MDA foram significativamente superiores nos diabéticos tipo 2 em relação aos controles ✓ Houve correlação negativa entre a concentração de ferritina sérica e o MDA nos diabéticos

AST: Aspartato Amino Transferase; ALT: Aspartato Alanina Transferase; ALP: Fosfatase Alcalina; HbA1c: Hemoglobina glicada; HOMAr: Homeostasis Model Assessment; IMC: Índice de Massa Corpórea; HDL: High Density Lipoproteins; LDL: Low Density Lipoproteins; QFA: Questionário de Frequência Alimentar; γ -GT: Gamma-Glutamyl Transferase; MDA: Malondialdeído.

séricas de magnésio e a proteína C-reativa. Segundo os autores, esses resultados sugerem que a inflamação sistêmica pode explicar, pelo menos em parte, o potencial efeito benéfico da ingestão de magnésio sobre o risco de diabetes. Estudo realizado por Nielsen et al. (2010)⁴⁴ verificou que a suplementação com citrato de magnésio por sete semanas reduziu as concentrações de proteína C-reativa. Uma vez que os indivíduos diabéticos tipo 2 apresentam frequentemente deficiência de magnésio^{32,52}, a resposta inflamatória devido a deficiência desse

mineral pode ser um dos fatores que contribuem para a manifestação das desordens metabólicas presente nesses indivíduos.

CONCLUSÃO

As evidências científicas apresentadas nesta revisão sugerem que a deficiência de magnésio altera a compartimentalização do ferro no organismo, promovendo estresse oxidativo em diabéticos tipo 2. No entanto, apesar de algumas explicações terem sido propostas na perspectiva de

esclarecer o papel desses minerais na manifestação do estresse oxidativo no diabetes, os mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos. Portanto, novos estudos sobre o tema poderão trazer bases

para o entendimento bioquímico da importância do equilíbrio da concentração desses minerais na proteção contra essa desordem presente no diabetes tipo 2.

REFERÊNCIAS

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl 1):S55-60. <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-S055>. PMID:18165338.
- Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG, Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev Nutr*. 2010;23(4):629-43. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>.
- Shams MEE, Al-Gayyar MMH, Barakat EAME. Type 2 Diabetes Mellitus-induced hyperglycemia in patients with NAFLD and normal LFTs: Relationship to lipid profile, oxidative stress and pro-inflammatory cytokines. *Sci Pharm*. 2011;79(3):623-34. <http://dx.doi.org/10.3797/scipharm.1104-21>. PMID:21886908.
- Schumann BK, Lebeau A, Gresser U, Gunther T, Vormann J. On the origin of the increased tissue iron content in graded magnesium deficiency states in the rat. *Br J Nutr*. 1997;77(03):475-90. <http://dx.doi.org/10.1079/BJN19970046>.
- Viktorínová A, Toserová E, Krizko M, Duracková Z. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism*. 2009;58(10):1477-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.04.035>. PMID:19592053.
- Wälti MK, Zimmermann MB, Walczyk T, Spinaz GA, Hurrell RF. Measurement of magnesium absorption and retention in type 2 diabetic patients with the use of stable isotopes. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(3):448-53. PMID:12936928.
- Sanchez-Morito N, Planells E, Aranda P, Llopis J. Influence of magnesium deficiency on the bioavailability and tissue distribution of iron in the rat. *J Nutr Biochem*. 2000;11(2):103-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0955-2863\(99\)00076-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0955-2863(99)00076-5). PMID:10715595.
- Shi ZM, Hu XS, Yuan BJ, Gibson R, Dai Y, Garg M. Association between magnesium: iron intake ratio and diabetes in Chinese adults in Jiangsu Province. *Diabet Med*. 2008;25(10):1164-70. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02558.x>. PMID:19046194.
- Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008;30(5):390-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842008000500012>.
- Garcíacaballero M, Reyes-Ortiz A, Martínez-Moreno JM, Toval-Mata JA. Metabolic disorders of liver and iron in diabetic and non-diabetic patients BMI < 35 or > 35 before gastric bypass. *Nutr Hosp*. 2014;29(5):1088-94. PMID:24951989.
- Gupta M, Palta A, Singh R, Lehl SS. Body iron stores in middle-aged North Indian patients with type 2 diabetes and obesity. *J Midlife Health*. 2014;5(2):72-7. <http://dx.doi.org/10.4103/0976-7800.133991>. PMID:24970985.
- Altunoğlu E, Müderrisoğlu C, Erdenen F, Ülgen E, Ar MC. The impact of obesity and insulin resistance on iron and red blood cell parameters: a single center, cross-sectional study. *Turk J Haematol*. 2014;31(1):61-7. <http://dx.doi.org/10.4274/Tjh.2012.0187>. PMID:24764731.
- Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res*. 2010;23(4):S194-8. PMID:20736141.
- Romani A. Regulation of magnesium homeostasis and transport in mammalian cells. *Arch Biochem Biophys*. 2007;458(1):90-102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2006.07.012>. PMID:16949548.
- Sales CH, Pedrosa LF. Magnesium and diabetes mellitus: their relation. *Clin Nutr*. 2006;25(4):554-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2006.03.003>. PMID:16690176.
- Martin KJ, González EA, Slatopolsky E. Clinical consequences and management of hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1-8. PMID:18235082.
- Gibson RS. Principles of nutrition assessment. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2004.
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington: National Academy Press; 1997. 190 p.
- Hruby A, Meigs JB, O'Donnell CJ, Jacques PF, McKeown NM. Higher magnesium intake reduces risk of impaired glucose and insulin metabolism and progression from prediabetes to diabetes in middle-aged americans. *Diabetes Care*. 2014;37(2):419-27. <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-1397>. PMID:24089547.

20. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch Biochem Biophys*. 2007;458(1):40-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2006.05.007>. PMID:16808892.
21. Simmons D, Joshi S, Shaw J. Hypomagnesaemia is associated with diabetes: Not pre-diabetes, obesity or the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(2):261-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2009.11.003>. PMID:20004036.
22. Günther T. Mechanisms, regulation and pathologic significance of Mg²⁺ efflux from erythrocytes. *Magn Res*. 2006;19(3):190-8. PMID:17172009.
23. Dasgupta A, Sarma D, Saikia UK. Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(6):1000-3. <http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.103020>. PMID:23226651.
24. Araújo Sampaio F, Monte Feitosa M, Hermes Sales C, Costa e Silva DM, Clímaco Cruz KJ, Oliveira FE, et al. Influence of magnesium on biochemical parameters of iron and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Nutr Hosp*. 2014;30(3):570-6. PMID:25238833.
25. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107(9):1058-70. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223545>. PMID:21030723.
26. Wajchenberg BL. Disfunção endotelial no diabetes tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;46:514-9.
27. Mantel C, Messina-Graham SV, Broxmeyer HE. Superoxide flashes, reactive oxygen species, and the mitochondrial permeability transition pore: potential implications for hematopoietic stem cell function. *Curr Opin Hematol*. 2011;18(4):208-13. <http://dx.doi.org/10.1097/MOH.0b013e3283475ffe>. PMID:21537169.
28. Park K, Gross M, Lee D-H, Holvoet P, Himes JH, Shikany JM, et al. Oxidative stress and insulin resistance: the coronary artery risk development in young adults study. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1302-7. <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0259>. PMID:19389821.
29. Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard BV, Kuller LH, Nathan L, et al. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1747-52. <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-0358>. PMID:17468352.
30. Wang J, Persuitt G, Olendzki BC, Wedick NM, Zhang Z, Merriam PA, et al. Dietary magnesium intake improves insulin resistance among non-diabetic individuals with metabolic syndrome participating in a dietary trial. *Nutrients*. 2013;5(10):3910-9. <http://dx.doi.org/10.3390/nu5103910>. PMID:24084051.
31. 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(6):959-63. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302005000600016>. PMID:16544020.
32. Corica F, Corsonello A, Ientile R, Cucinotta D, Di Benedetto A, Perticone F, et al. Serum ionized magnesium levels in relation to metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Nutr*. 2006;25(3):210-5. <http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2006.10719534>. PMID:16766779.
33. Lima ML, Cruz T, Rodrigues LE, Bomfim O, Melo J, Correia R, et al. Serum and intracellular magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome--evidences for its relation to insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83(2):257-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2008.11.019>. PMID:19124169.
34. Ghasemi A, Zahediasl S, Syedmoradi L, Azizi F. Low serum magnesium levels in elderly subjects with metabolic syndrome. *Biol Trace Elem Res*. 2010;136(1):18-25. <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-009-8522-7>. PMID:19763407.
35. Sales CH, Pedrosa LFC, Lima JG, Lemos TMAM, Colli C. Influence of magnesium status and magnesium intake on the blood glucose control in patients with type 2 diabetes. *Clin Nutr*. 2011;30(3):359-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2010.12.011>. PMID:21288611.
36. Song CH, Song IK, Ju SY, Ock SM. Serum magnesium level is negatively associated with fasting serum glucose level in Korean adults. *Biol Trace Elem Res*. 2011;143(2):612-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-010-8889-5>. PMID:21046278.
37. Bae YJ, Choi MK. Magnesium intake and its relevance with antioxidant capacity in Korean adults. *Biol Trace Elem Res*. 2011;143(1):213-25. <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-010-8883-y>. PMID:20978866.
38. Scibior A, Adamczyk A, Gołębiowska D, Niedźwiecka I. Effect of 12-week vanadate and magnesium co-administration on chosen haematological parameters as well as on some indices of iron and copper metabolism and biomarkers of oxidative stress in rats. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2012;34(2):235-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2012.04.006>. PMID:22561110.
39. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22(6):471-6. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.644>. PMID:16598698.

40. Freedman AM, Mak IT, Stafford RE, Dickens BF, Cassidy MM, Muesing RA, et al. Erythrocytes from magnesium-deficient hamsters display an enhanced susceptibility to oxidative stress. *Am J Physiol*. 1992;262(6 Pt 1):C1371-5. PMID:1319674.
41. Ankush RD, Suryakar AN, Ankush NR. Hypomagnesaemia in type-2 diabetes mellitus patients: A study on the status of oxidative and nitrosative stress. *Indian J Clin Biochem*. 2009;24(2):184-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s12291-009-0033-y>. PMID:23105830.
42. Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes*. 2002;51(8):2348-54. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.8.2348>. PMID:12145144.
43. Hans CP, Chaudhary DP, Bansal DPE. Effect of magnesium supplementation on oxidative stress in alloxanic diabetic rats. *Magnes Res*. 2003;16(1):13-9. PMID:12735478.
44. Nielsen FH, Johnson LK, Zeng H. Magnesium supplementation improves indicators of low magnesium status and inflammatory stress in adults older than 51 years with poor quality sleep. *Magnes Res*. 2010;23(4):158-68. PMID:21199787.
45. Fernandez-Cao JC, Arijia V, Aranda N, Bullo M, Basora J, Martínez-González MA, et al. Heme iron intake and risk of new-onset diabetes in a Mediterranean population at high risk of cardiovascular disease: an observational cohort analysis. *BMC Public Health*. 2013;13(1):1042. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-1042>. PMID:24188615.
46. Kundu D, Mandal T, Ghosh E, Ray D, Roy A, Bandyopadhyay U. Relation of iron stores to oxidative stress in type 2 diabetes. *Niger J Clin Pract*. 2013;16(1):100-3. <http://dx.doi.org/10.4103/1119-3077.106776>. PMID:23377481.
47. Chacko SA, Song Y, Nathan L, Tinker L, de Boer IH, Tyllavsky F, et al. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2010;33(2):304-10. <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-1402>. PMID:19903755.
48. Antunes MV, Lazzaretti C, Gamaro GD, Linden R. Estudo pré-analítico e de validação para determinação de malondialdeído em plasma humano por cromatografia líquida de alta eficiência, após derivatização com 2,4-dinitrofenilhidrazina. *Rev Bras Cienc Farm*. 2008;44(2):279-87. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-93322008000200013>.
49. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation decreases C-reactive protein levels in subjects with prediabetes and hypomagnesemia: a clinical randomized double-blind placebo-controlled trial. *Arch Med Res*. 2014;45(4):325-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.04.006>. PMID:24814039.
50. Song Y, Li TY, van Dam RM, Manson JE, Hu FB. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(4):1068-74. PMID:17413107.
51. Kim DJ, Xun P, Liu K, Loria C, Yokota K, Jacobs DR Jr, et al. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2604-10. <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-0994>. PMID:20807870.
52. He K, Liu K, Daviglius ML, Morris SJ, Loria CM, Van Horn L, et al. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation*. 2006;113(13):1675-82. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.588327>. PMID:16567569.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Sampaio FA: Mestre em Ciências e Saúde, UFPI.

Cruz KJC: Mestre em Alimentos e Nutrição, UFPI.

Oliveira ARS: Mestre em Alimentos e Nutrição, UFPI.

Marreiro DN: Professora Doutora do Departamento de Nutrição, UFPI.

Local de realização: Laboratório de Nutrição Experimental, Departamento de Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil.

Fonte de financiamento: Não houve financiamento ao artigo.

Declaração de conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Recebido: Mar. 21, 2014

Aprovado: Jun. 15, 2015